

Neuronale Ceroid Lipofuscinoses (NCL) of Batten disease

Neuronale Ceroid Lipofuscinoses (NCL) omvat een groep van erfelijke, ernstig neurodegeneratieve stapelingsziekten. De stapeling vindt plaats in de lysosomen en bestaat uit lipopigmenten. Ondanks dat het een zeldzame aandoening is, is NCL de meest voorkomende neurodegeneratieve stofwisselingsziekte op kinderleeftijd met een frequentie van 0.1 - 7 per 100.000 levend geboren (wereldwijd)¹. De ziekten worden gekenmerkt door progressieve cognitieve en motorische achteruitgang, epilepsie en vroegtijdig overlijden. Bij de meeste vormen is er sprake van retinopathie leidend tot blindheid.

Geschiedenis

NCL wordt voor het eerst in 1903-1905 beschreven door 3 artsen: dr. Batten, dr. Spielmeier en dr. Vogt². Later worden er gelijkende ziektebeelden beschreven maar met een andere beginleeftijd die allemaal een eigen naam kregen. In 1969 heeft men de ziektes de naam Neuronale Ceroid Lipofuscinoses gegeven na het vinden van Ceroid lipofuscinoses in de zenuwcellen van deze patiënten. De ziekte wordt ook wel Batten disease genoemd.

Pathofysiologie

Lysosomen bevinden zich in het cytoplasma in onze cellen. Enzymen in de lysosomen breken afvalstoffen van ons lichaam af, zodat de afbraakproducten hergebruikt of veilig uitgescheiden kunnen worden. Deficiënties van de lysosomale enzymen of van transporteiwitten in het membraan van het lysosoom leiden tot stapeling van afbraakproducten (metaboliëten) in de lysosomen. Deze metaboliëten kunnen leiden tot mechanische schade van de cel (stapeling in het lysosoom) maar ook kunnen ze toxisch zijn voor de cel.

Kenmerkend voor NCL is stapeling van lipofuscine-achtige stoffen (lipopigmenten) in de cel. Deze lipopigmenten hebben specifieke ultrastructurele kenmerken en zijn zichtbaar met elektronenmicroscopie^{2,3}. Het exacte pathofysiologische mechanisme van de NCL is onbekend. Naast de stapeling van lipopigmenten, treedt verlies van neuronen op, met name van de cerebrale en cerebellaire cortex. De klinische kenmerken treden dan ook op in het centraal zenuwstelsel. Waarom met name de neuronen zijn aangedaan is onbekend. Uit studies is nu zelfs gebleken dat de stapeling niet de oorzaak is van verlies van de neuronen.³

Genetische defecten

Inmiddels zijn er 14 NCL genen geïdentificeerd en is bekend dat NCL veel genetische heterogeniteit laat zien (mutaties in verschillende genen kunnen een vergelijkbaar klinisch beeld geven), maar er bestaat ook allel heterogeniteit (verschillende mutaties in hetzelfde gen kunnen resulteren in een verschillend klinisch beeld). Ook wordt er heterogeniteit gezien in fenotype bij eenzelfde mutatie, zelfs binnen één familie (dezelfde mutatie in hetzelfde gen kan resulteren in andere klinische symptomen of mate van progressie)

In verband met deze heterogeniteit is de naamgeving in 2009 aangepast en is gebaseerd op 7 assen².

1. Aangedane gen (CLN gen en nummer)
2. Mutatie diagnose (welke mutatie en eventueel het verwachte gevolg)
3. Biochemische fenotype (bijvoorbeeld enzymopathie of enzymdeficiëntie)
4. Klinische fenotype (infantiel, juveniel etc..)
5. Ultrastructurele kenmerken (onderzocht weefsel en aangedane cellen en EM bevinding)
6. Ernst van functionele beperking (Hamburg scales, the Unified Batten Disease Rating Scale (UBDRS)).
7. Extra aanvullingen die medisch van belang zijn (bijvoorbeeld extra handicap of genetische of omgevingsfactoren die van belang zijn)

In de algemene praktijk is het voldoende de naamgeving te baseren op het aangedane gen gecombineerd met het klinische fenotype (As 1 en 4)²

Er worden bij NCL verschillende klinische fenotypes onderscheiden die zich met name kenmerken door de leeftijd van presentatie die reikt van congenitaal tot volwassen leeftijd. Deze worden later verder besproken.

De functie van de genen betrokken bij NCL is voor een aantal bekend. De betrokken eiwitten hebben een verschillende lokalisatie in de cel en uiteenlopende functies. Zij zijn onder te verdelen in 3 groepen:

1. Lysosomale enzymen: CLN1/PPT1 (Palmitoyl protein thioesterase 1), CLN2/TTP1 (tripeptidyl peptidase 1), CLN10/CTSD (Cathepsin D), CLN13/CTSF (Cathepsin F)
2. Transmembraan eiwitten (ER, lysosoom): CLN3, CLN6, CLN7, CLN8
3. Divers: CLN12/ATP13A2 (ATPase type 13A2), CLN14/KCTD7 (kalium kanaal), CLN4/DNAJC5 (synaptische functie)

Alle vormen van NCL volgen een autosomaal recessief overervingspatroon (met uitzondering van de 'adulte' vorm 'Parry's disease' veroorzaakt door een mutatie in DNAJC5, deze wordt autosomaal dominant overgeërfd)³

Tabel 1 Genetische classificatie van NCL

Locus name	Gene symbol	Locus	Protein name	Phenotypic spectrum
CLN1	<i>PPT1</i>	1p34.2	Palmitoyl protein thioesterase 1	I, LI, J, A
CLN2	<i>TTP1</i>	11p15.4	Tripeptidyl peptidase 1	LI, J, P
CLN3	<i>CLN3</i>	16p11.2	CLN3	J, P
CLN4	<i>DNAJC5</i>	20q13.33	DnaJ homolog	A (Parry disease) subfamily C member 5
CLN5	<i>CLN5</i>	13q22.3	CLN5	LI, J, P, A
CLN6	<i>CLN6</i>	15q23	CLN6	LI, P, A (Kufs type A)
CLN7	<i>MFSD8</i>	4q28.2	Major facilitator superfamily	LI, J domain-containing protein 8
CLN8	<i>CLN8</i>	8p23.3	CLN8	LI, P
CLN9	<i>n/a</i>	unknown	unknown	
CLN10	<i>CTSD</i>	11p15.5	Cathepsin D	C, LI, J, A
CLN11	<i>GRN</i>	17q21.31	Granulins	A
CLN12	<i>ATP13A2</i>	1p36.13	Probable cation-transporting	J ATPase 13A2
CLN13	<i>CTSF</i>	11q13.2	Cathepsin F	A (Kufs type B)
CLN14	<i>KCTD7</i>	7q11.21	BTB/POZ domain-containing	I protein KCTD7

A: adult; C: congenital; I: infantile; J: juvenile; LI: late-infantile; P: protracted.

[Nita ea, Epileptic Disord, 2016]

Diagnostiek

Vroege diagnose is van belang om patiënt en familie goed te kunnen begeleiden⁵. Dit is wel een uitdaging omdat de symptomen vaak niet specifiek zijn. Zo worden de visusproblemen vaak niet herkend als NCL, taalachterstand wordt vaak niet verder onderzocht als doofheid is uitgesloten en de behandeling van epilepsie maskeert soms ook andere symptomen, zoals ataxie die men duidt als bijwerking van de anti-epileptica. Bovendien is NCL nog relatief onbekend.

Bij een klinische verdenking op NCL zijn er diverse diagnostische mogelijkheden. Belangrijk om te realiseren is dat de standaard metabole screening niet afwijkend is.

1. Enzymdiagnostiek in leukocyten of fibroblasten

In het Erasmus MC is enzymdiagnostiek mogelijk naar CLN1/PPT1 (Palmitoyl protein thioesterase 1) en CLN2/TTP1 (Tripeptidyl peptidase 1). Aanvraag via de functionele unit van het klinisch genetisch laboratorium.

2. Bloeduitstrijkje

Vacuoles in de lymfocyten zijn karakteristiek voor CLN3 (aanvraag via het klinisch chemisch lab).

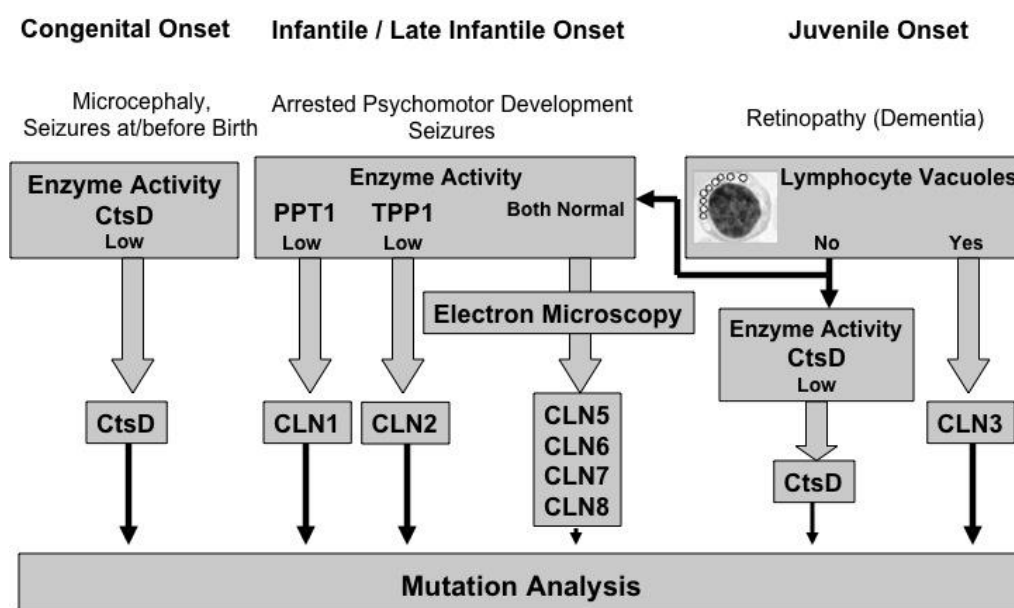
3. Elektronenmicroscopie (EM) bij voorkeur in huidbiopt maar kan ook in andere weefsels.

EM kan de specifieke ultrastructurele kenmerken van de lipopigmenten aantonen. Deze zijn de 'granular osmiophilic deposits' (GRODS), 'curvilinear bodies', 'fingerprint profiles' en 'rectilinear bodies'. Aanvraag via pathologie.

4. DNA onderzoek⁶

Mutatie-analyse van de genen betrokken bij NCL wordt van oudsher verricht in het LUMC. In het Erasmus MC kan men het NGS-panel (=next generation sequencing) 'neurodegeneratie' gebruiken voor NCL. Hierbij worden in één test, alle genen betrokken bij NCL geanalyseerd, naast vele andere genen die tot neurodegeneratieve stoornissen leiden. DNA onderzoek is van belang voor het bevestigen van de diagnose bij de patiënt en eventueel dragerschapsonderzoek bij familieleden en partners met kinderwens.³

Stroomdiagram diagnostiek:



[<http://ncl-netz.de/en/diagnostic.htm>]

Klinische fenotypes

Bij NCL worden diverse klinische fenotypes onderscheiden^{1,2,3,4}. Hierbij is met name de beginleeftijd van belang maar ook onderscheiden de verschillende vormen zich in symptomatologie. De juveniele vorm is de meest voorkomende vorm. In Nederland is dit 1,5 op de 100.000 levend geboren, wat betekent dat er 2-3 kinderen per jaar geboren worden met juveniele NCL¹. Er zijn op dit moment in Nederland ongeveer 60 kinderen met juveniele NCL bekend.

Tabel 2 Klinische fenotypes NCL

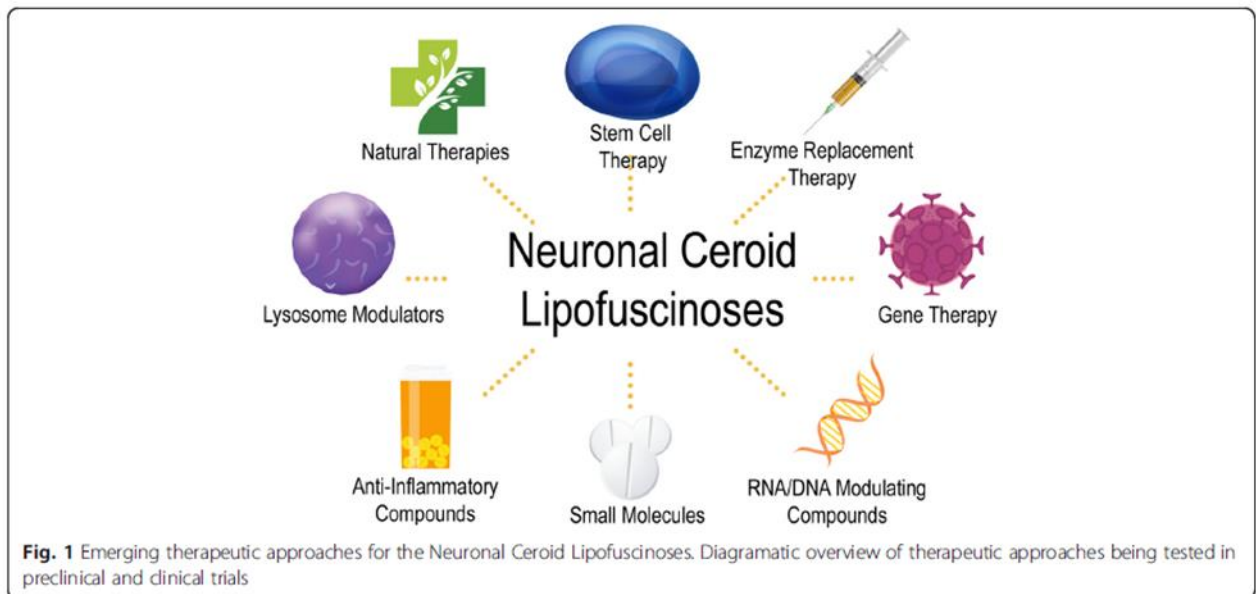
Vorm:	Naam:	Beginleeftijd:	Beloop:	Betrokken genen:
1	Congenitale NCL	Intra-uterien /geboorte	Neonatale epilepsie, microcefalie, rigiditeit en vaak respiratoire insufficiëntie. Overlijden na uren tot weken	CLN 10
2	Infantiele NCL (ziekte van Haltia-Santavuori)	Rond 1 ^e jaar	In 2-3 jaar: ernstige motorische, cognitieve, visuele handicap en epilepsie	CLN 1 CLN 4
3	Laat-Infantiele NCL (ziekte van Jansky-Bielschowsky)	Rond 3 ^e jaar	In 3-4 jaar: ernstige motorische, cognitieve, visuele handicap en epilepsie	CLN 2 CLN 5, 6, 7, 8
4	Juveniele NCL (ziekte van Batten-Spielmeyer-Vogt)	Rond 6 ^e jaar	Meestal rond 18 ^e jaar ernstige motorische, cognitieve, visuele handicap en epilepsie	CLN 3 CLN 9 CLN 1, 2
5	Adulte NCL	Volwassenheid	Kufs type A: Ernstige myoclonieën en progressieve epilepsie met dementie en ataxie	CLN 4 CLN 6
			Kufs type B: Vooral gedragsveranderingen en dementie, vaak faciale dyskinesie	CLN 4 CLN 13
6	Protracted Juveniele vorm	Rond 6 ^e jaar	Begint vaak als juveniele vorm, maar veel minder snel progressief	CLN 2, 3, 5, 6, 8

Bij de adulte vorm is de visus NIET aangedaan.

Therapie

Onderzoek:

Er wordt veel onderzoek gedaan naar (curatieve) therapieën voor NCL. Maar omdat NCL zeer heterogeen is en de pathofysiologie zo verschillend is, gebeurt dit onderzoek op zeer uiteenlopende gebieden. Voor een uitgebreide uiteenzetting van de onderzoeken die zijn/worden verricht verwijzen wij u naar de paper van Geraedts et al⁷.



[Geraedts ea, Orphanet J of rare dis, 2016]

Medicatie CLN2:

Sinds april 2017 is Brineura (cerliponase alfa) geregistreerd in Amerika en Europa als therapie voor CLN2⁸. Dit is een recombinante vorm van het TTP1 enzym. Het wordt 1x per 2 weken intracerebroventriculair gegeven via een chirurgisch geïmplanteerde katheter en reservoir. Het geneest de ziekte helaas niet, maar lijkt deze wel te remmen.

Symptomatische (palliatieve) behandeling:

Ondanks de grote hoeveelheid onderzoeken die momenteel plaatsvinden is er helaas (nog) geen curatieve therapie beschikbaar voor de verschillende vormen van NCL. De behandeling van mensen met NCL is dus palliatief in de brede zin van het woord. Namelijk de zorg die nodig is om de kwaliteit van het leven te verbeteren van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden, door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard. Daarom willen we de behandeling van een aantal symptomen en problemen bespreken die veel voorkomen bij patiënten met NCL.

Symptomen en hun behandeling

Patiënten met NCL doorlopen diverse fases. Door Bartimeus zijn deze bij juveniele NCL benoemd.¹ Maar deze fases zijn, in meerdere of mindere mate, ook toepasbaar bij de andere klinische fenotypes van NCL en kunnen een belangrijk hulpmiddel zijn om deze patiënten te begeleiden. De symptomatologie en leeftijd per fase kan dan uiteraard wel anders zijn.

Tabel 3 Fases verloop JNCL1

Fase I	Het stellen van de diagnose	Ca. 4-8 jaar
Fase II	Nog zo normaal mogelijk	Ca. 6-10 jaar
Fase III	Leven met toenemende beperkingen	Ca. 9-14 jaar
Fase IV	Tegenstrijdige ontwikkeling	Ca. 12-18 jaar
Fase V	Voortschrijdende afhankelijkheid	Ca. 16-24 jaar
Fase VI	Leven met het naderende einde	Ca. 20-30 jaar
Fase VII	Waardig sterven	

We zullen aan de hand van juveniele NCL de verschillende problemen en symptomen bespreken die bij deze ziekte (maar ook frequent bij de andere vormen van NCL) kunnen voorkomen.

Visusverlies

Men ziet bij JNCL de eerste symptomen op een leeftijd variërend van 4 tot 8 jaar, gemiddeld 6,5 jaar^{1,2}. De eerste symptomen bestaan uit vaak vallen en struikelen en een onzeker bewegingspatroon. Dit wordt veroorzaakt door achteruitgang van de visus door retina degeneratie. Als gevolg van de retina degeneratie worden de kinderen na 2 tot 4 jaar ernstig slechtziend, resulterend in uiteindelijke blindheid binnen 2 tot 10 jaar^{1,2,6}. Ongeveer 50% ontwikkelt tevens cataract. Operatie van de cataract is niet zinvol, gezien het visusverlies door de retina degeneratie.

Omdat het visusverlies het eerste symptoom is en de ziekte zeldzaam, wordt de diagnose JNCL vaak pas later gesteld. Belangrijk is dat er meer bekendheid ontstaat bij scholen en oogartsen.

Differentiaal diagnostisch kan er verder gedacht worden aan³:

- Retinitis pigmentosa
- Kegel-staaf dystrofie
 - Bardet-Biedl syndroom
 - Joubert syndroom
 - Juveniele nephronophthisis
 - Alstrom syndroom
- Stargardt disease

Motorische problematiek

De motorische problematiek heeft een progressief beloop. Bij JNCL worden in fase II/III lichte evenwichtsproblemen opgemerkt, vervolgens ontstaan er balansstoornissen en coördinatiestoornissen. Doordat NCL gelokaliseerd is in dezelfde hersenkernen als de ziekte van Parkinson, veroorzaakt het dezelfde extrapiramidale stoornissen. Om deze symptomen te behandelen kan levodopa worden overwogen. Er bestaat nog weinig wetenschappelijk bewijs voor effect. Om de klachten van motorische problemen te verlichten kan fysiotherapie worden overwogen¹. De motorische achteruitgang beperkt zich niet tot specifieke spiergroepen. Naast problemen met evenwicht en spierzwakte in de ledematen, moet men zich ook bewust zijn van de achteruitgang van kauw- en slikmotoriek, darm- en blaasfunctie^{1,18}.

Eet- en slikproblematiek, gastro-intestinale problemen en hypersecretie:

In een vroeg stadium of soms ook later is er vaak al sprake van gastro-oesofageale reflux^{1,18} deze kan behandeld worden met protonpompremmers. Vaak komen er op den duur slikproblemen voor.^{1,2,18}

Belangrijk is om dat goed in de gaten te houden. Goede educatie aan de verzorgers en hulp van een logopediste kan zinvol zijn. Uiteindelijk kan het leiden tot gevaar op verslikking, een aspiratie-pneumonie of malnutritie. Hierbij kan een diëtiste nodig zijn. Door de verminderde slikfunctie is er vaak secundair sprake van hypersalivatie. Soms kan het nodig zijn de hypersalivatie te behandelen. Hiervoor wordt vaak gestart met anticholinergica; Ipratropium bromide inhalatie, transdermale scopolamine, glycopyrroniumbromidedrank of Trihexyfenidyl. Bijwerkingen kunnen zijn urineretentie en obstipatie. Maar ook minder duidelijke bijwerkingen als wazig zien, hoofdpijn of prikkelbaarheid. Soms kan een botuline toxine injectie in de speekselklieren overwogen worden. Uiteindelijk kan het zinvol zijn om voeding en medicatie via een (PEG-)sonde te gaan toedienen

Cognitieve achteruitgang

Er ontstaat vaak een hersenatrofie. Deze is aanvankelijk niet zichtbaar op een MRI. Vaak wordt in een later stadium wel atrofie gezien. De symptomen van de cognitieve achteruitgang zijn beschreven in de volgende tabel.

Tabel 4 Cognitieve achteruitgang

Fase II
<ul style="list-style-type: none"> • Stoornissen in korte geheugen • Stoornissen bij inprenting • Kleinere woordenschat • Woordvindingsproblematiek
Fase III
<ul style="list-style-type: none"> • Afname leerstrategieën als abstract, logisch en hypothetisch denken
Fase IV
<ul style="list-style-type: none"> • Minder communicatie van gedachten en gevoelens • Taalbegrip blijft langer in stand dan het vermogen om te spreken • Vertraging van informatie verwerking

De symptomen hebben grote gevolgen op de beleving van het kind en zijn of haar omgeving. Bijvoorbeeld omdat het taalbegrip lang in stand blijft terwijl het vermogen te spreken achteruit gaat, ontstaat er een discrepantie tussen de verbale en non-verbale communicatie. De kinderen begrijpen hun omgeving, maar kunnen niet terug geven wat zij denken. Naast het verlies van mogelijkheden tot communicatie ontstaat de confrontatie met het verlies van functies. Dit kan veel frustraties opleveren voor het kind en het is belangrijk hier aandacht voor te hebben.^{1,2,18}

Epilepsie

Bij JNCL wordt het eerste epileptische insult wordt meestal gezien rond het tiende levensjaar. De epilepsie varieert van gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsie, complex partiële aanvallen en myoclonieën. Het is lastig de myoclonieën van epileptische origine van de motorische te onderscheiden, maar dit is van belang gezien de gevolgen voor keuze van therapie.^{1,10}

Bij andere vormen van NCL kan epilepsie ook een van de eerste symptomen zijn. Kenmerkend is dat de epilepsie bij NCL vaak moeilijk te behandelen is. Het is dus belangrijk een goede afweging te maken tussen gevaar of last van de epilepsie (kwaliteit van leven, sociale interactie, mobiliteit, valpreventie) en de bijwerkingen van medicatie (of dieet)⁵. Ook is het belangrijk om epilepsie te onderscheiden van niet-epileptische aandoeningen, zoals bewegingsstoornissen, pijn, angst of verveling.

Anti-epileptica:

Als medicatie zijn natriumvalproaat en lamotrigine middelen van eerste keuze. Eventueel in combinatie. Eventueel kan ook voor de combinatie met Clobazam of Clonazepam gekozen worden. Maar voorzichtig met clonazepam omdat dit de speekselvloed stimuleert, dus zeker bij bedlegerigheid kan dit de kans op aspiratie pneumonieën verhogen^{1,10}. Eventueel zijn nieuwere middelen als topiramaat en levetiracetam ook een optie, hoewel topiramaat als bijwerking spraakproblemen en psychomotore retardatie kan hebben. Belangrijk is om carbamazepine, phenytoïne en gabapentine te vermijden, omdat deze middelen de myoclonieën kunnen verergeren. Daarnaast moet er natuurlijk aandacht zijn voor een veilige omgeving, goede uitleg en coupeermedicatie. Ook moet de medicatie regelmatig worden geëvalueerd.

Bij onderzoeken bij CLN 2 is gebleken dat lamotrigine de epilepsie in CLN 2 soms kan verergeren.⁵ Bij CLN 2 zijn ook casus bekend van een snelle progressie van bewegingsstoornissen met CK verhoging, hyperthermie en bewustzijnsdaling die verbeterden na het stoppen van natriumvalproaat.¹¹

Ketogeen dieet:

De werking van het ketogeen dieet is onderzocht bij 4 LINCL kinderen en er zijn enkele case-reports van kinderen met JNCL waarbij een ketogeen dieet, in combinatie met anti-epileptica, wel wat effect leek te hebben op de frequentie van de insulten¹². Maar ook hierbij moet goed gelet worden op eventuele bijwerkingen en complicaties zoals obstipatie, nierstenen en groeivertraging.

Psychologische problematiek/gedragsproblemen

Naast een grote impact op de omgeving heeft de ziekte een grote impact op het kind of de jongere zelf. Ze worden geconfronteerd met verlies en onzekerheid waardoor zij opstandig, agressief of juist teruggetrokken gedrag kunnen vertonen. Extra complex is, dat naast het doormaken van de ziekte, men zich wel sociaal-emotioneel verder ontwikkelt als puber. Daarnaast kunnen door organische beschadigingen in de hersenen psychiatrische symptomen zoals depressie, wanen en/of hallucinaties ontstaan. Ook moet worden gedacht aan andere problemen die van invloed kunnen zijn, zoals pijn of slaapproblemen. Goede begeleiding door een orthopedagoog, psycholoog en/of een geestelijk verzorger is belangrijk.

Eventueel kan medicatie worden ingezet. Het is wel belangrijk terughoudend te zijn met antipsychotica i.v.m. het risico op verergering van extrapyramidale symptomen^{1,2,13}. Wanen en hallucinaties kunnen worden behandeld met nieuwere atypische antipsychotica zoals Risperidon of Olanzapine. Indien er sprake is van een depressie kunnen SSRI's worden overwogen, uit onderzoek blijkt dat deze een goede werking kunnen hebben². In alle gevallen moet men terughoudend zijn met medicatie om bijwerkingen en een verslechtering van de ziekte progressie te voorkomen.

Omdat de periodes van klachten zeer kunnen wisselen met het ziekteverloop, worden de klachten symptomatisch behandeld met regelmatige evaluaties¹.

Slaapproblemen

Recent onderzoek¹⁴ heeft aangetoond dat bijna alle patiënten met NCL slaapproblemen ervaren. Het betreft inslaapproblemen maar ook doorslaapproblemen, angst om te gaan slapen, parasomnie, vaak

wakker worden, slaapafhankelijke ademhalingsproblemen en/of slaperigheid overdag. Ook opvallend was dat 35% van de kinderen last leek te hebben van restless legs. Gezien de variatie in slaapproblemen is een goede anamnese belangrijk. Eventueel ondersteund door een video of polysomnografie zodat de therapie zoveel mogelijk kan worden afgestemd op het soort slaapprobleem. Eerder werd al onderzoek gedaan naar het circadiane ritme¹⁵. Omdat de visus beperkt of afwezig is, werd gedacht dat het circadiane ritme ontregeld zou kunnen zijn. Maar dit leek niet het geval. Ook Melatonine lijkt weinig invloed te hebben¹⁶, hoewel er soms subjectief wel wat verbetering gezien wordt.

De slaapproblemen kunnen een negatieve invloed hebben op de epilepsie, de cognitieve achteruitgang en gedragsproblemen^{1,5}. Aandacht hiervoor is dus wel belangrijk. De slaapproblemen kunnen ook samenhangen met nachtelijke epilepsie. Ook angst, omdat het kind merkt dat er iets aan de hand is, kan een grote rol spelen. Eventueel kan begeleiding door een psycholoog daarbij van nut zijn. Ook goede slaaphygiëne, omgevingsfactoren zoals verzwaarde dekens, muziek of massage en medicatie kunnen helpen. Als medicatie wordt genoemd: benzodiazepines, chloralhydraat, clonidine, en pregabaline^{2,5,14}. Maar er is nog geen duidelijk advies welke medicatie het beste helpt. Het is belangrijk het slaapprobleem goed in kaart te brengen om de meest aangewezen therapie te kunnen kiezen.

Pijn

Pijn bij NCL kan vele oorzaken hebben, maar de patiënt kan het vaak moeilijk aangeven ten gevolge van taalproblemen, blindheid, cognitieve en motorische achteruitgang. Er is in 2009 wel een speciale pijnscoreschaal ontwikkeld voor kinderen met NCL¹⁸, maar helaas is er weinig bekend over de bruikbaarheid van deze scorelijst in de praktijk.

Overig

Er worden bij JNCL ook nog andere klachten beschreven, die te vinden zijn in onderstaande tabel

Tabel 5 Overige klachten^{1,2,18}

<ul style="list-style-type: none"> • Cardiaal <ul style="list-style-type: none"> ○ Repolarisatie stoornissen ○ Ventriculaire hypertrofie ○ Sinus knoop dysfunctie • Hormonaal <ul style="list-style-type: none"> ○ Eerste menstruatie vaak eerder dan gemiddeld ○ Meer frequent onregelmatige menstruatie cyclus ○ Polycysteus ovarium syndroom • Cerebraal <ul style="list-style-type: none"> ○ Gestoorde vitale functie (temperatuur, bloeddruk) • Urologisch <ul style="list-style-type: none"> ○ Verminderde blaasfunctie ○ Retentieblaas ○ Recidiverende urineweginfecties • Koude handen en voeten

Inrichten van de zorg

De begeleiding van patiënten met NCL en hun familie moet gebaseerd zijn op de algemene richtlijnen palliatieve zorg waarbij de volgende aspecten van belang zijn:

- Werken met een multidisciplinair team met kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten, en daarnaast afhankelijk van de situatie, neuroloog, AVG, fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, diëtist, maatschappelijk werk, en thuiszorg.
- Belang en waarden van patiënt en familie moeten centraal staan
- Intensief overleg met familie over doel en plannen

Daarnaast is het belangrijk de zorg af te stemmen op de verschillende fasen:

- Vroege fase (JNCL fase I)
 - gericht op vroege diagnostiek
 - oprichten multidisciplinair team
 - ziekte specifieke zorg inzetten
 - advanced care planning met familie
 - familie planning/ genetische counseling
- Nog zo normaal mogelijk (JNCL fase II)
 - behoud van functie zolang als mogelijk
 - behoud van participatie zolang als mogelijk
- Leven met toenemende beperkingen/tegenstrijdige ontwikkeling/voortschrijdende afhankelijkheid (JNCL fase II, IV en V)
 - aandacht voor gedragsproblemen
 - richten op communicatie en sociale interactie
 - aandacht voor de toenemende lichamelijke ongemakken
 - inzetten van hulpmiddelen
- Naderend einde/terminale fase (JNCL fase VI en VII)
 - zorg en genegenheid
 - kwaliteit van leven
 - preventie van complicaties

Handige websites voor familie/betrokkenen

<https://www.stofwisselingsziekten.nl/>

<https://bdsra.org>

<https://beatbatten.com/>

<https://www.bartimeus.nl/specialistische-kennis/wat-ncl>

Referenties

1. Baakman B., Niezen R., van Wageningen J. Op winst blijven spelen, Over kinderen en jongeren met JNCL. Bartimeus Reeks, eerste druk, 2008.
2. Nita D.A., Mole S.E., Minassian B.A. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord.* 2016 Sep 1;18(S2):73-88.
3. Mole S.E., Williams R. E. Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. *Gene Reviews* (update aug 1. 2013)
4. NCL Foundation. Information Leaflet. www.ncl-foundation.com
5. Williams E., Adams R., Cohen-Pfeffer J.L. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatric Neurology* Volume 69, April 2017, Pages 102-112
6. <https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/aanvragen-laboratoriumdiagnostiek/specifieke-informatie-uitvoer-diagnostiek/neurogenetica/131015023440265>
7. Geraets RD, Koh S, Hastings ML, Kielian T, Pearce DA, Weimer JM Moving towards effective therapeutic strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Apr 16
8. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs* (2017) 77:1247–1249
9. Schulz, A., Kohlschütter, A., Mink, J., Simonati, A., Williams, R. (2013). NCL diseases clinical perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832(11), 1801–1806.
10. Aberg L.E., Bäckman M., Kirveskari E., Santavuori P. Epilepsy and antiepileptic drug therapy in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Epilepsia.* 2000 Oct;41(10):1296-302.
11. Johannsen J., Nickel M., Schulz A., Denecke J. Considering Valproate as a Risk Factor for Rapid Exacerbation of Complex Movement Disorder in Progressed Stages of Late-Infantile CLN2 Disease. *Neuropediatrics.* 2016 Jun;47(3):194-6.
12. Nangia S., Caraballo R.H., Kang H.C., Nordli D.R., Scheffer I.E. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* 2012 Jul;100(3):252-7.
13. Backman ML, Santavuori PR, Aberg LE, Aronen ET. Psychiatric symptoms of children and adolescents with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49:25
14. Lehwald L.M., Pappa R., Steward S., de Los Reyes E. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and Associated Sleep Abnormalities. *Pediatr Neurol.* 2016 Jun;59:30-5.
15. Heikkilä E., Hätönen T.H., Telakivi T., Laakso M.L., Heiskala H., Salmi T., Alila A., Santavuori P. Circadian rhythm studies in neuronal ceroid-lipofuscinosis (NCL). *Am J Med Genet.* 1995 Jun 5;57(2):229-34.
16. Hätönen T., Kirveskari E., Heiskala H., Sainio K., Laakso M.L., Santavuori P. Melatonin ineffective in neuronal ceroid lipofuscinosis patients with fragmented or normal motor activity rhythms recorded by wrist actigraphy. *Mol Genet Metab.* 1999 Apr;66(4):401-6.
17. Breau L., Camfield C., Camfield P. Development and initial validation of the Batten's Observational Pain Scale: A Preliminary study *Pain Res Manag.* 2009; 14: 116-120
18. Delden van G.W. Laten we vrienden zijn. Onderwijs aan en begeleiding van kinderen met Juvenile- Neuronale Ceroid Lipofuscinoses. Uitgave Visio juni 2016