

Neuronale ceroid lipofuscinose (NCL)

Korte samenvatting

- Neuronale ceroid lipofuscinose (NCL) is een groep van erfelijke, neurodegeneratieve lysosomale stapelingsziekten.
- Tot nog toe zijn er 14 genmutaties geïdentificeerd die leiden tot een deficiëntie en/of dysfunctie van specifieke enzymen. Hierdoor ontstaat stapeling van ceroid lipofuscine in de lysosomen.
- De ziekte is op basis van leeftijd van aanvang en onderliggend gendefect geclassificeerd in 14 varianten (CLN1 t/m CLN14).
- De meest kenmerkende symptomen van NCL zijn progressieve dementie, motorische stoornissen, epilepsie en in nagenoeg alle gevallen een beperkte levensverwachting. Daarnaast is er bij de meeste vormen van de ziekte sprake van progressieve retinopathie met blindheid tot gevolg.
- NCL is een van de meest voorkomende oorzaken van dementie bij kinderen en jongvolwassenen.
- Voor CLN2 is behandeling met rechtstreeks in de hersenen toegediend lysosomaal enzym beschikbaar. Alle overige vormen van NCL kunnen uitsluitend symptomatisch worden behandeld.

Wat is NCL? [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [23](#)

Neuronale ceroid lipofuscinose (NCL) is een groep van erfelijke, neurodegeneratieve lysosomale stapelingsziekten. De leeftijd van ziekte-aanvang varieert van enkele maanden na de geboorte tot volwassen leeftijd. Het belangrijkste kenmerk van NCL is progressieve aantasting van de hersenen en de retina.

Classificatie van NCL

Voorheen bestond er een grove classificatie van de ziekte die uitsluitend gebaseerd was op leeftijd van ziekte-aanvang; omdat deze classificatie geen rekening hield met de genetische heterogeniteit en overlappingsen in ziekte-aanvang, -presentatie en -progressiviteit, is inmiddels gekozen voor een nieuwe, numerieke classificatie (CLN1 t/m CLN14) op basis van zowel onderliggend gendefect als leeftijd van ziekte-aanvang. De overerving van alle vormen is autosomaal recessief, met uitzondering van CLN4 - deze variant is autosomaal dominant erfelijk.

De meest voorkomende onderliggende gendefecten en daaruit resulterende fenotypen van NCL zijn respectievelijk CLN1-3 en de infantiele, de laat-infantiele en de juveniele vorm.

De meeste van de overige varianten van NCL zijn eveneens pediatrische vormen van de ziekte (hoewel van sommige ook - zeldzame - gevallen van ziekte-aanvang op volwassen leeftijd zijn gerapporteerd). CLN4 is echter een specifieke volwassen variant, en ook van CLN6 is een adulte variant geïdentificeerd.

Ziekte van Batten

Hoewel de benaming 'ziekte van Batten' vaak wordt gebruikt ter aanduiding van alle vormen van NCL, draagt officieel alleen de juveniele vorm die naam: dit was de eerste variant van de ziekte die beschreven werd, door Frederick Batten. Later volgden beschrijvingen van andere varianten; de infantiele, de laat-infantiele en de adulte vormen van NCL kregen de namen van de respectievelijke ontdekkers daarvan.

	Designation of disease	OMIM	Gene	Protein	Cellular localization
CLN1 disease	Infantile Late infantile Juvenile Adult	256730	CLN1 (PPT1)	Palmitoyl protein thioesterase 1 (PPT1)	Soluble lysosomal protein
CLN2 disease	Late infantile Juvenile	204500	CLN2 (TPP1)	Tripeptidyl peptidase (TPP1)	Soluble lysosomal protein
CLN3 disease	Juvenile	204200	CLN3	CLN3	Lysosomal membrane protein
CLN4 disease	Adult	162350	CLN4 (DNAJC5)	Cysteine string protein α (CSP α)	Cytosolic, associated with vesicular membranes
CLN5 disease	Late infantile Juvenile Adult	256731	CLN5	CLN5	Soluble lysosomal protein
CLN6 disease	Late infantile Adult	601780	CLN6	CLN6	ER membrane protein
CLN7 disease	Late infantile Juvenile	610951	CLN7 (MFSD8)	CLN7	Lysosomal membrane protein
CLN8 disease	Late infantile Juvenile	600143	CLN8	CLN8	ER membrane protein
CLN10 disease	Congenital Juvenile Adult	610127	CLN10 (CTSD)	Cathepsin D (CTSD)	Soluble lysosomal protein
CLN11 disease	Adult	614706	CLN11 (GRN)	Progranulin	Soluble lysosomal protein
CLN12 disease	Juvenile	610513	CLN12 (ATP13A2)	ATP 13A2	Lysosomal membrane protein
CLN13 disease	Adult	615362	CLN13 (CTSF)	Cathepsin F	Soluble lysosomal protein
CLN14 disease	Infantile Late infantile	611725	CLN14 (KCTD7)	Potassium channel tetramerization domain-containing protein type 7	Cytosolic, partially associated with membranes

[Bron: Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. CNS Drugs. 2019;33(4):315-325.

doi:10.1007/s40263-019-00620-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440934/>

De oorzaak van NCL [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#)

NCL is een erfelijke aandoening. De overerving van alle vormen van NCL is autosomaal recessief, met uitzondering van CLN4 - deze variant is autosomaal dominant erfelijk. Tot nog toe zijn er 14 genmutaties geïdentificeerd die leiden tot een deficiëntie en/of dysfunctie van specifieke enzymen. Hierdoor ontstaat stapeling van ceroid lipofuscine in de lysosomen.

NCL - infantiele vorm (ziekte van Santavuori-Haltia)

De infantiele vorm van NCL, ook wel ziekte van Santavuori-Haltia genoemd, wordt veroorzaakt door mutaties in PPT1 (CLN1), een gen dat codeert voor het enzym palmitoyl-proteïne thioesterase. Deze snel progressieve variant van NCL komt pan-etnisch voor, maar heeft een relatief hoge prevalentie in Finland. In zeer zeldzame gevallen wordt infantiele NCL veroorzaakt door mutaties in CLN14 (KCTD7), een gen dat codeert voor een kaliumkanaal.

Een neonatale vorm van NCL is de congenitale vorm (CLN10). CLN10 wordt veroorzaakt door mutaties in CTSD, een gen dat codeert voor de lysosomale aspartyl protease cathepsine-D.

NCL - laat-infantiele vorm (ziekte van Jansky-Bielschowsky)

De meeste gevallen van de laat-infantiele variant van NCL (ook wel ziekte van Jansky-Bielschowsky genoemd) worden veroorzaakt door mutaties in CLN2, dat codeert voor tripeptidyl peptidase 1 (TPP1, een lysosomaal enzym dat tripeptiden verwijderd van de N-termini van kleine polypeptiden).

NCL - juveniele vorm (ziekte van Batten/Spielmeyer-Vogt-Sjögren)

De juveniele vorm van NCL (ook wel ziekte van Batten/Spielmeyer-Vogt-Sjögren genoemd) wordt voornamelijk veroorzaakt door mutaties in CLN3, een gen dat codeert voor een lysosomaal transmembraaneiwit waarvan de functie in relatie tot NCL nog niet geheel duidelijk is.

NCL - adulte vorm (ziekte van Kufs)

Van de volwassen vorm van NCL, ook wel ziekte van Kufs genoemd, is een aantal genotypische en fenotypische subvarianten gedefinieerd. De twee belangrijkste daarvan zijn geclassificeerd als type A en type B.

Van type A bestaat een autosomaal recessief erfelijke variant (veroorzaakt door mutaties in CLN6) en een autosomaal dominant erfelijke variant (veroorzaakt door mutaties in DNAJC5/CLN4B; ook wel ziekte van Parry genoemd).

Type B is autosomaal recessief erfelijk; recent is ontdekt dat deze variant wordt veroorzaakt door mutaties in CTSF (cathepsine F)/CLN13. Tussen deze twee belangrijkste klinische varianten bestaat enige overlap van symptomen.

In sommige gevallen wordt adulte NCL veroorzaakt door mutaties in andere genen, die hoofdzakelijk worden geassocieerd met de infantiele, laat-infantiele en juveniele vormen van NCL.

Het mechanisme van NCL [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#)

De voor NCL kenmerkende lysosomale stapeling van ceroid lipofuscine in neuronen en extraneurale cellen leidt tot verlies van neuronen en een uitgebreide reactieve gliose. Hoewel de onderliggende

genmutaties die NCL veroorzaken in kaart zijn gebracht, zijn de fysiologische functies van deze genen nog grotendeels onbekend en is ook het pathofysiologische mechanisme van NCL tot op heden nog niet ontrafeld.

Symptomen van NCL [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#), [19](#), [20](#), [21](#), [22](#)

Klinische presentatie

Alle fenotypen van NCL hebben een paar gemeenschappelijke hoofdkenmerken: progressieve neurodegeneratie die leidt tot dementie, motorische stoornissen, epilepsie en in nagenoeg alle gevallen een beperkte levensverwachting. Daarnaast is er bij de meeste vormen van de ziekte sprake van progressieve retinopathie met blindheid tot gevolg.

NCL is een van de meest voorkomende oorzaken van dementie bij kinderen en jongvolwassenen.

NCL - infantiele vorm (ziekte van Santavuori-Haltia) en congenitale vorm

CLN1

Na een aanvankelijk normale ontwikkeling presenteren de eerste symptomen zich rond de leeftijd van 6 maanden - 1 jaar met een ontwikkelingsachterstand, gevolgd door verlies van motorische functies respectievelijk hypotonie. Er treedt progressief visusverlies op, en ook de psychomotorische regressie verloopt snel progressief, met ataxie, myoklonie en therapieresistente epileptische insulten. (Epileptische insulten bij infantiele NCL zijn niet in alle gevallen zo prominent als in de vormen met een latere ziekte-aanvang.) Tegen de leeftijd van 2 jaar is het kind blind als gevolg van opticusatrofie en retinopathie. Zich snel uitbreidende hersenatrofie resulteert in progressieve microcefalie; tegen het 3e levensjaar is het EEG vlak en verkeert het kind in vegetatieve toestand, met ernstige spasticiteit.

De levensverwachting van patiënten met de infantiele vorm van NCL is 8-14 jaar.

Bij alle vormen van NCL als gevolg van mutaties in CLN1 is er bij weefselonderzoek met een elektronenmicroscop granulair osmiofiel materiaal waarneembaar dat wijst op een deficiëntie van palmitoyl-proteïne thioesterase-1.

CLN10

CLN10 is een congenitale variant van NCL. Deze presenteert zich bij de geboorte met microcefalie met hersenatrofie, ontbrekende neonatale reflexen en respiratoire insufficiëntie. Epileptische insulten kunnen nog intra-uterien of kort na de geboorte optreden. Deze variant is zeer snel progressief en leidt veelal tot de dood in de eerste dagen na de geboorte.

NCL - laat-infantiele vorm (ziekte van Jansky-Bielschowsky)

CLN2

De meeste gevallen van de laat-infantiele variant van NCL (ook wel ziekte van Jansky-Bielschowsky genoemd) worden veroorzaakt door mutaties in CLN2.

Na een aanvankelijk normale ontwikkeling presenteren de eerste symptomen zich in het 2e of 3e levensjaar met een vertraging in de spraak-taalontwikkeling, gevolgd door psychomotorische regressie. Er ontwikkelt zich epilepsie, die vaak therapieresistent is en zich in vele vormen kan voordoen

(tonisch, tonisch-klonisch, myoklonisch en atypische absence). Vervolgens treden ataxie en myoklonie op, en uiteindelijk spastische tetraplegie. Visusverlies (als gevolg van retinopathie) treedt in de regel pas later in het ziekteproces op; door de dan aanwezige overige symptomen wordt dit echter vaak niet herkend. De prognose is slecht - de meeste patiënten worden niet ouder dan 10-15 jaar.

CLN1

Een door CLN1 veroorzaakte laat-infantiele variant van NCL wordt gekenmerkt door een eerste ziektepresentatie op 2-4-jarige leeftijd, met visusverlies en cognitieve achteruitgang gevolgd door myoklonie en ataxie.

CLN5

Oorspronkelijk werd deze vorm van NCL de 'Finse variant' genoemd; omdat deze variant over de hele wereld voorkomt, wordt deze benaming niet meer gehanteerd. De gemiddelde leeftijd van eerste ziektepresentatie is ongeveer 5½ jaar; de leeftijd van ziekte-aanvang van deze vorm kan echter variëren van 4-17 jaar. Ook bij deze vorm kan visusverlies het eerst presenterende symptoom zijn.

CLN6

De leeftijd waarop de eerste symptomen zich presenteren varieert bij de CLN6-variant van NCL van 18 maanden tot 8 jaar. Bij de meeste patiënten wordt deze vorm manifest voor de leeftijd van 5 jaar, met epileptische insulden als een van de eerste symptomen.

Deze variant van de ziekte is snel progressief en resulteert veelal in overlijden op 5-12-jarige leeftijd.

CLN7

Deze variant van NCL werd oorspronkelijk ook wel de 'Finse variant' genoemd; omdat deze variant over de hele wereld voorkomt, wordt deze benaming niet meer gehanteerd. De leeftijd waarop deze vorm manifest wordt is 2-7 jaar, met als eerste ziektepresentatie epileptische insulden.

CLN8

Van CLN8 zijn twee varianten geïdentificeerd. De eerste, laat-infantiele variant presenteert zich veelal op een leeftijd van 5-10 jaar, met epileptische insulden als vroeg symptoom. Bij deze variant treedt, net als bij de meeste andere vormen van NCL, ook visusverlies op. De tweede variant van CLN8, ook wel 'Northern epilepsy' genoemd vanwege de aanwezigheid van progressieve myoklonische epilepsie, onderscheidt zich van de eerste door de afwezigheid van visusstoornissen.

NCL - juveniele vorm (ziekte van Batten/Spielmeyer-Vogt-Sjögren)

CLN3

De juveniele vorm van NCL (ook wel ziekte van Batten/Spielmeyer-Vogt-Sjögren genoemd) wordt voornamelijk veroorzaakt door mutaties in CLN3, een gen dat codeert voor een lysosomaal transmembraaneiwit waarvan de functie in relatie tot NCL nog niet geheel duidelijk is.

De gemiddelde leeftijd waarop de eerste symptomen van de juveniele variant van NCL zich presenteren is 5-6 jaar, veelal in de vorm van snel progressief visusverlies. Vanaf 7-10-jarige leeftijd (maar soms ook tegelijkertijd), beginnen cognitieve stoornissen zich af te tekenen. Intussen kunnen

ook gedragsproblemen ontstaan, vooral bij jongens. In de tienerjaren is er sprake van ernstige dementie. Nagenoeg alle patiënten ontwikkelen vanaf ongeveer hun 10e jaar epileptische insulden, met grote individuele verschillen voor wat betreft de ernst daarvan, en dysartrie. Er ontstaan atactische symptomen, en tegen de adolescentie leeftijd tevens extrapiramidale symptomen (o.a. rigiditeit, bradykinesie); de meeste patiënten ontwikkelen in dit stadium parkinsonisme. Tegen het eind van de tienertijd wordt de voedselinname belemmerd als gevolg van kauw- en slikstoornissen. Bij meer dan de helft van de patiënten treden slaapstoornissen op (o.a. 's nachts vaak wakker worden, nachtmerries).

Halverwege de tienerjaren ontstaan ook cardiale symptomen: repolarisatiestoornissen, ventriculaire hypertrofie en functiestoornissen van de sinusknop. Rond de leeftijd van 20 jaar zijn de meeste patiënten met deze vorm van NCL bedlegerig; zij overlijden veelal voor hun 30e levensjaar.

In tegenstelling tot andere neurodegeneratieve aandoeningen zoals bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, verloopt de ziekteprogressie van juveniele NCL bij vrouwelijke patiënten sneller dan bij mannelijke patiënten; hiervoor is tot nog toe geen verklaring gevonden.

CLN1

De door mutaties in CLN1 veroorzaakte juveniele variant van NCL wordt manifest op een leeftijd tussen de 5 en 10 jaar, met als eerste ziektepresentatie cognitieve regressie. Vervolgens ontstaan epileptische insulden in diverse vormen, en verlies van motorische functies (er is bij deze variant echter geen sprake van parkinsonisme of myoklonie). Patiënten kunnen ook spasticiteit en ataxie ontwikkelen.

Visusverlies treedt bij de CLN1-variant later op, veelal tussen het 10e en 14e levensjaar.

CLN2

Het klinisch beeld van door CLN2 veroorzaakte juveniele NCL is vergelijkbaar met dat van laat-infantiele NCL, met dien verstande dat bij een latere ziekte-aanvang van deze variant (>4 jaar) het beloop van de ziekte over het algemeen milder is, met meer nadruk op de atactische dan op de epileptische symptomen.

CLN5

Oorspronkelijk werd deze vorm van NCL de 'Finse variant' genoemd; omdat deze variant over de hele wereld voorkomt, wordt deze benaming niet meer gehanteerd. De gemiddelde leeftijd van eerste ziektepresentatie is ongeveer 5½ jaar; de ziekte-aanvang van deze vorm kan echter variëren van 4-17 jaar. Ook bij deze vorm kan visusverlies het eerst presenterende symptoom zijn.

CLN6

De leeftijd waarop de eerste symptomen zich presenteren varieert bij de CLN6-variant van NCL van 18 maanden tot 8 jaar. Bij de meeste patiënten wordt deze vorm manifest voor de leeftijd van 5 jaar, met epileptische insulden als een van de eerste symptomen.

Deze variant van de ziekte is snel progressief en resulteert veelal in overlijden op 5-12-jarige leeftijd.

CLN7

De CLN7-variant van NCL werd oorspronkelijk ook wel de 'Finse variant' genoemd; omdat deze variant over de hele wereld voorkomt, wordt deze benaming niet meer gehanteerd. De leeftijd

waarop deze vorm manifest wordt is 2-7 jaar, met als eerste ziektepresentatie epileptische insulten.

CLN8

Van CLN8 zijn twee varianten geïdentificeerd. De eerste variant presenteert zich veelal op een leeftijd van 5-10 jaar, met epileptische insulten als vroeg symptoom. Bij deze variant treedt, net als bij de meeste andere vormen van NCL, ook visusverlies op. De tweede variant van CLN8, ook wel 'Northern epilepsy' genoemd vanwege de aanwezigheid van progressieve myoklonische epilepsie, onderscheidt zich van de eerste door de afwezigheid van visusstoornissen.

NCL - adulte vorm (ziekte van Kufs)

De leeftijd van ziekte-aanvang van de adulte vorm van NCL (ANCL) varieert van adolescentie tot laat in de volwassenheid, maar in de meeste gevallen is dat rond het 30e levensjaar. In tegenstelling tot de meeste pediatrische vormen van NCL is bij de adulte vormen de retina (meestal) niet aangedaan en is er geen visusverlies.

De levensverwachting van patiënten met ANCL is beperkt; veelal overlijden zij ongeveer 10 jaar na aanvang van de ziekte.

CLN4B

De autosomaal dominant erfelijke variant van ANCL type A wordt gekenmerkt door ataxie, progressieve dementie, epileptische insulten en myoklonie. Er is geen sprake van visusverlies.

(CLN4A is de door CLN6 veroorzaakte adulte vorm van NCL; ten tijde van het invoeren van de nieuwe nomenclatuur werden alle adulte vormen van NCL nog toegeschreven aan CLN4.).

CLN46

De autosomaal recessief erfelijke variant van ANCL type A presenteert zich met progressieve myoklonische epilepsie en fotofobie. Later in het ziekteproces ontwikkelt zich dementie, ataxie en dysartrie. Ook bij deze variant is er geen visusverlies.

CLN13

ANCL type B wordt gekenmerkt door progressieve mentale regressie die resulteert in dementie, psychiatrische stoornissen en motorische verschijnselen als cerebellaire ataxie, bewegingsstoornissen (in het bijzonder dyskinetische faciale tics) en bulbaire verschijnselen.

CLN1

De volwassen vorm van door mutaties in CLN1 veroorzaakte NCL wordt gekenmerkt door een ziekte-aanvang na het 18e levensjaar. De eerste symptomen die zich presenteren zijn cognitieve regressie en depressie. Daarna volgen ataxie, parkinsonisme en visusverlies.

CLN5

Oorspronkelijk werd deze vorm van NCL de 'Finse variant' genoemd; omdat deze variant over de hele wereld voorkomt, wordt deze benaming niet meer gehanteerd. De gemiddelde leeftijd van eerste ziektepresentatie is ongeveer 5½ jaar; de ziekte-aanvang van deze vorm kan echter variëren van 4-17 jaar. Bij deze vorm kan visusverlies het eerst presenterende symptoom zijn.

Symptomen op een rij

Neurologisch

- [gedragsstoornissen](#)
- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [psychomotore retardatie/regressie](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)
- [dementie](#)
- [motorische stoornissen](#)
- [extrapiramidale verschijnselen](#)
- [ataxie](#)
- [dysartrie](#)
- [parkinsonisme](#)
- [cerebrale atrofie](#)
- [myoclonus](#)
- [epileptische insulten](#)
- [hyporeflexie](#)

Oculair

- [fotofobie](#)
- [retinopathie](#)
- [opticusatrofie](#)
- [glaucoom](#)
- [cataract](#)
- [visusbeperking/blindheid](#)

Musculoskeletaal

- [hypotonie](#)
- [spasticiteit](#)
- [spastische tetraplegie](#)
- [microcefalie](#)

Cardiovasculair

- [ventriculaire hypertrofie](#)
- [aritmieën](#)

Gastro-intestinaal

- [dysfagie](#)

Diagnostiek van NCL [4](#), [9](#), [23](#), [24](#)

Klinische diagnose

Bij nagenoeg alle varianten van NCL is er voorafgaand aan de eerste symptomen sprake van een normale gezondheid en een normale psychomotorische ontwikkeling/functie. De belangrijkste

symptomen die een verdenking in de richting van NCL rechtvaardigen zijn een vertraging/achteruitgang van psychomotorische ontwikkeling/functie en een zich duidelijk ontwikkelende dementie in combinatie met visusverlies en/of epilepsie en/of motorische regressie.

Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste symptomen per leeftijdscategorie bij ziekte-aanvang.

Congenitale vorm

- microcefalie
- epileptische insulten
- respiratoir falen

Infantiele vorm

- psychomotorische retardatie/regressie
- epileptische insulten
- hypotonie
- ataxie
- retinopathie

Laat-infantiele vorm

- vertraagde spraak-taalontwikkeling
- psychomotorische retardatie/regressie
- dementie
- epileptische insulten
- retinopathie

Juveniele vorm

- retinopathie
- dementie
- dysartrie
- epileptische insulten
- ataxie

NCL - adulte vorm

- psychomotorische retardatie/regressie
- dementie
- epileptische insulten
- myoclonus
- ataxie

Klinisch-chemische diagnose

Enzymdiagnostiek

Voor een paar varianten van NCL (CLN1/PPT1, CLN2/TPPI en CLN10/CTSD) kan de diagnose worden bevestigd door middel van bepaling van de betreffende enzymactiviteit in leukocyten. Voor alle andere varianten is enzym- en EM-analyse van fibroblasten noodzakelijk.

DNA-analyse

Informatie over de mutaties in het DNA die bij een individu NCL veroorzaken is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als NCL is vastgesteld, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende relevante DNA-mutaties bekend zijn.

Behandeling van NCL

Enzymvervangende therapie (ERT)

ERT is erop gericht het enzymtekort te compenseren met kunstmatig vervaardigd recombinant enzym. Alleen voor de CLN2-variant (TPP1) van NCL is enzymvervangende therapie (intracerebroventriculair toegediend) beschikbaar.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Bartiméus

ZEIST

[088 - 88 99 888](tel:0888899888)

[Bezoek website](#)

Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Nuttige links

- <https://www.bartimeus.nl/batten>

Bronnen

1. Mole SE, Williams RE. Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/>
2. Bennett MJ, Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. Dev Disabil Res Rev. 2013;17(3):254-9.

3. Mink JW, Augustine EF, Adams HR, Marshall FJ, Kwon JM. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *J Child Neurol*. 2013 Sep;28(9):1101-5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979348/>
4. MRC Laboratory for Molecular Cell Biology, University College London, United Kingdom. NCL Resource - A gateway for Batten disease. <https://www.ucl.ac.uk/ncl/index.shtml>
5. Hawkins-Salsbury JA, Cooper JD, Sands MS. Pathogenesis and therapies for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile CLN1 disease). *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov;1832(11):1906-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573397/>
6. Kollmann K, Uusi-Rauva K, Scifo E, Tyynelä J, Jalanko A, Braulke T. Cell biology and function of neuronal ceroid lipofuscinosis-related proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov;1832(11):1866-81. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443913000331>
7. Anderson GW, Goebel HH, Simonati A. Human pathology in NCL. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov;1832(11):1807-26. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443912002748>
8. Mukherjee AB, Appu AP, Sadhukhan T, et al. Emerging new roles of the lysosome and neuronal ceroid lipofuscinoses. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):4. Published 2019 Jan 16. doi:10.1186/s13024-018-0300-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335712>
9. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov;1832(11):1801-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631127/>
10. Hawkins-Salsbury JA, Cooper JD, Sands MS. Pathogenesis and therapies for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile CLN1 disease). *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov;1832(11):1906-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4573397>
11. Sands MS. Considerations for the treatment of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile Batten disease). *J Child Neurol*. 2013 Sep;28(9):1151-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983784/>
12. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016 Jun;13 Suppl 1:682-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491216>
13. Adams HR et al. Genotype does not predict severity of behavioural phenotype in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jul;52(7):637-43.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895016/>
14. Kwon JM et al. Quantifying physical decline in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Neurology*. 2011 Nov 15;77(20):1801-7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233207/>
15. Cialone J et al. Females experience a more severe disease course in Batten disease. *J Inherit Metab Dis*. 2012 May;35(3):549-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320704/>
16. Adams HR, Mink JW. Neurobehavioral features and natural history of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *J Child Neurol*. 2013 Sep;28(9):1128-36.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976549/>
17. Ostergaard JR, Rasmussen TB, Mølgaard H. Cardiac involvement in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1245-51.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464428/>
18. Ostergaard JR. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease): current insights. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. Dove Press Journal, 1 August 2016.
19. Arsov T et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet*. 2011 May 13;88(5):566-73.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146726/>
20. Smith KR et al. Cathepsin F mutations cause Type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*. 2013 Apr 1;22(7):1417-23.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596852/>
21. Hollak CEM, Lachmann, R. *Inherited metabolic disease in adults: a clinical guide*. Oxford; New

York: Oxford University Press, [2016].

22. Kohlschütter A, Schulz A, Denecke J. Epilepsy in neuronal ceroid lipofuscinoses. *Journal of Pediatric Epilepsy* 3 (2014) 199-206 DOI 10.3233/PEP-14093 IOS Press.
23. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs*. 2019;33(4):315-325. doi:10.1007/s40263-019-00620-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440934>
24. Poswar FO, Vairo F, Burin M, et al. Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 suppl 1):165-177. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2018-0159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687355/>