

The image shows the exterior of the Erasmus MC building. The name 'Erasmus MC' is prominently displayed in large, white, three-dimensional letters on a dark, textured facade. Below the main sign, a glass facade reflects the building's name and the surrounding urban environment, including other buildings and a sky with light clouds. The overall scene is captured from a low angle, looking up at the building.

Erasmus MC

**Erasmus MC expertisecentrum voor
lysosomale en metabole ziekten**
**Zorgpad voor patiënten met
Neuronale Ceroid Lipofuscinosen**
Neuronale ceroidlipofuscinose (ORPHAcode: 216)

Zorgpad voor professionals

Versie	4
Datum	01-05-2026
Auteurs	Dr. H.H. Huidekoper, Dr. J.M.P. van den Hout, Dr. N.A.M.E. van der Beek, Dr. E. Brusse
Datum revisie	01-05-2031

Disclaimer

De zorgpaden van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten zijn met zorg samengesteld en gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke inzichten aangaande het beschreven ziektebeeld. Dit zorgpad is bedoeld voor zorgverleners betrokken bij de behandeling van patiënten met het beschreven ziektebeeld en kan worden gebruikt volgens het principe 'bevoegd, mits bekwaam'.

Het zorgpad moet worden gezien als algemene richtlijn. Indien daar goede argumenten voor zijn kan van de aanbevelingen in het zorgpad worden afgeweken. Het blijft te allen tijde de individuele verantwoordelijkheid van de behandelaar hoe deze op basis van eigen onderzoek diens patiënt behandelt. Dit zorgpad dient niet te worden beschouwd als consult voor de behandeling van een individuele patiënt.

Erasmus MC, het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten en de individuele auteurs, aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid voor het gebruik of raadpleging van het zorgpad, noch voor onverhoopte onvolkomenheden in het zorgpad, of de eventuele gevolgen daarvan, aangezien wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en wijzigen in de tijd. De richtlijnencommissie van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten stelt zich open voor attendering op (mogelijke) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van haar zorgpaden.

Gebruikte afkortingen

CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
NCL(s)	Neuronale Ceroid Lipofuscinosen(n)
LSD(s)	Lysosomale stapelingsziekte(n)
WES	Whole exome sequencing
WGS	Whole genome sequencing
UMC	Universitair Medisch Centrum
MDO	Multidisciplinair overleg
MDL	Maag Darm Lever arts
EEG	Elektro-encefalogram
EKG	Electrocardiogram
VEP	Visual evoked potentials
FEES	Flexibele Endoscopische Evaluatie van het Slikken
PEG	Percutane Endoscopische Gastrostomie
ICC	Intercollegiaal consult
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NPO	Neuropsychologisch onderzoek

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord – Zorgpad Neuronale Ceroid Lipofuscinosen.....	6
Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers	6
Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa Netwerksamenwerking en landelijke functie	7
1. Introductie van het ziektebeeld.....	8
Congenitale NCL.....	8
Infantiele NCL.....	8
Laat infantiele NCL – presentatie tussen 1-4 jaar	8
Juvieiele NCL	9
Adulte NCL	10
Pathofysiologie.....	10
2. Samenvatting van de symptomen	11
Stoornissen in de psychomotore ontwikkeling.....	11
Ontwikkelen van neurologische symptomen	11
Gestoorde taal-spraak ontwikkeling.....	11
Gedrags-/slaapstoornissen	11
Visusstoornissen	11
Voedingsproblemen.....	11
Hart	11
3. Diagnostiek.....	12
4. Behandeling	13
Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes)	13
Het eerste polikliniek bezoek.....	14
6. Taken en verantwoordelijkheden	16
Patiënt en/of ouders.....	16
Case manager.....	16
Hoofdbehandelaar	16
Taakverdeling.....	16
Kerntaken hoofdbehandelaar	16
Bereikbaarheid.....	17
7. Multidisciplinaire zorg.....	18

Standardized personal care:	18
Poliklinische controle:	18
Neurologische problemen, taal-/spraakproblemen, gedrags- en slaapstoornissen	18
Visusstoornissen	20
Hart	21
Maag- en darmproblemen	21
Sociale situatie en zelfstandigheid	22
Erfelijkheid	22
Palliatieve zorg	23
Overige betrokken zorgverleners	23
Multidisciplinaire overlegvormen	23
Transitiezorg	24
8. Kwaliteitsindicatoren	26
Literatuur	28
Bijlagen	30
Bijlage 1a – Zorgpad voor patiënten met neuronale ceroid lipofuscinosen	30
Bijlage 1b – Zorgpad voor CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa	31
Bijlage 2 – Indicatiecommissie	32

Voorwoord – Zorgpad Neuronale Ceroid Lipofuscinosen

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ), Erasmus MC, Rotterdam

Het Erasmus MC expertisecentrum voor lysosomale en metabole ziekten (CLMZ) is een nationaal en internationaal erkend expertisecentrum voor lysosomale stapelingsziekten (LSDs). Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze aandoeningen is concentratie van zorg in gespecialiseerde centra essentieel. Binnen Nederland is het CLMZ één van de erkende expertisecentra voor deze aandoeningen.

In ons centrum werken klinici en basale wetenschappers nauw samen aan de ontwikkeling en toepassing van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Sinds de jaren zestig wordt in ons centrum wetenschappelijk onderzoek verricht naar lysosomale stapelingsziekten. Sinds 1999 speelt het centrum een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzymvervangings therapie, het opzetten van klinische studies en het ontwikkelen en evalueren van uitkomstmaten in internationaal verband. Daarnaast draagt het centrum bij aan de ontwikkeling van enzymvervangings therapie door deelname aan een groot aantal internationale klinische studies. Door gestandaardiseerde follow-up verzamelen wij systematisch gegevens over het ziektebeloop en het effect van behandelingen. Deze gegevens vormen een belangrijke basis (benchmark) voor het beoordelen van huidige zorg en het ontwikkelen en evalueren van toekomstige therapieën.

Ons centrum stelt diagnoses en biedt op maat gesneden multidisciplinaire zorg.

Deze zorg wordt geleverd aan patiënten binnen het Erasmus MC, de regio en landelijk voor patiënten met aandoeningen die vallen onder ons expertisecentrum zowel binnen Nederland als over onze landsgrenzen heen. Levensloopzorg is geborgd door de nauwe samenwerking tussen kinder- en volwassenspecialisten, waardoor patiënten hun gehele leven gevolgd en behandeld kunnen worden binnen het CLMZ.

Het centrum werd in 2007 opgericht toen het door VWS werd aangewezen om een aantal kostbare weesgeneesmiddelen landelijk op maatschappelijk verantwoorde wijze te implementeren. Sindsdien werken binnen het centrum de afdelingen Kindergeneeskunde, Neurologie, Interne Geneeskunde, Klinische Genetica en de Ziekenhuis Apotheek structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen gespecialiseerde verpleegkundigen, diëtisten, logopedisten, een neuropsycholoog/GZ psycholoog, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad-coördinatoren. Het centrum werkt intensief multidisciplinair samen met andere specialisten nodig voor het kunnen bieden van optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

Het CLMZ is een erkend opleidingscentrum voor artsen, verpleegkundig specialisten en paramedici op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor patiënten met stofwisselingsziekten (vereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS); www.stofwisselingsziekten.nl). Zodra bekend is dat er sprake is van een erfelijke metabole ziekte wijzen wij patiënten op het bestaan van de patiëntenvereniging. Ook verzorgen we in samenwerking met de VKS patiëntenvoorlichtingsdagen.

Ons centrum heeft ook een patiëntenraad (<https://clmz.nl/patientenvertegenwoordiging>); hierin zijn zowel patiënten als artsen en verpleegkundigen vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze raad

is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening binnen het expertisecentrum.

Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa

Netwerksamenwerking en landelijke functie

Als expertisecentrum voor Neuronale Ceroid Lipofuscinosen fungeren de specialisten voor erfelijke metabole ziekten als landelijk aanspreekpunt voor zowel artsen als patiënten. Dit geldt ook voor collega-specialisten uit andere universitaire ziekenhuizen die (mogelijke) nieuwe patiënten willen bespreken, willen overleggen over het beleid bij bekende patiënten of om te beoordelen of een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Het centrum wordt benaderd voor zowel telefonische consultatie, poliklinische beoordelingen als acute klinische zorg. Patiënten uit heel Nederland kunnen naar het expertisecentrum worden verwezen. Een deel van de behandeling kan – na een initieel consult en diagnostische evaluatie in het expertisecentrum – indien mogelijk worden voortgezet in een regionaal ziekenhuis, in nauwe afstemming met het expertisecentrum. Vanuit andere centra in Nederland kunnen alle materialen ingestuurd worden voor metabole of genetische diagnostiek naar het specialistische metabool/genetische laboratorium. Dit laboratorium is ISO-gecertificeerd.

Het expertisecentrum werkt intensief samen met de andere universitaire centra die zorg leveren aan patiënten met erfelijke metabole ziekten via diverse landelijke consortia zoals de Vereniging tot bevordering van onderzoek naar Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland (ESN; www.esnlt.org), United for Metabolic Diseases (UMD; www.umd.nl), een landelijke samenwerking tussen de Nederlandse universitaire metabole centra en patiëntenvereniging VKS gericht op innovatief onderzoek, en INVEST, het nationale samenwerkingsverband van internisten voor erfelijke metabole ziekten (<https://investof.nl/home/>). Deze samenwerking ondersteunt de kwaliteit, continuïteit en uniformiteit van zorg op landelijk niveau.

Europese samenwerking

Het expertisecentrum is aangesloten bij MetabERN, het Europese Referentie Netwerk voor erfelijke metabole ziekten. Verschillende medewerkers van het expertisecentrum zijn actief binnen het bestuur en diverse subnetwerken van MetabERN. Vanuit het expertisecentrum wordt het subnetwerk Lysosomal Disorders, waar ook de NCLs onder vallen, mede gecoördineerd. Daarnaast levert het centrum een significante bijdrage aan internationaal onderzoek, onder andere via de MetabERN en de European Study Group on Lysosomal Diseases (<https://esgld.org/>). Het expertisecentrum heeft ook een leidinggevende rol binnen ERNDIM, het European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism (<https://www.erndim.org/home/start.asp>).

Doel van het zorgpad

- Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met Neuronale Ceroid Lipofuscinosen.
- Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze weesziekten.
- Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
 1. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen.
 2. passende ondersteunende maatregelen voor patiënten te kunnen instellen en effecten hiervan te kunnen beoordelen (o.a. fysiotherapie en revalidatie).
 3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen.

1. Introductie van het ziektebeeld

Neuronale ceroid lipofuscinosen (NCLs; ORPHA 216) betreffen zowel een veelheid als een spectrum van aandoeningen. Ze kunnen zich op elke leeftijd presenteren, maar merendeels presenteren ze zich op de kinderleeftijd. Het spectrum beperkt zich niet alleen tot elk afzonderlijk NCL type, ook de verschillende NCL types tonen onderling veel gemeenschappelijke kenmerken.

Traditioneel werden de NCLs ingedeeld naar leeftijd (congenitale, infantiele, laat infantiele, juveniele and adulte vorm) of aangeduid met de eigenaam of namen van degene(n) die het ziektebeeld voor het eerst beschreef (Halti-Santavuori, Jansky-Bielschowsky, Batten, Spielmeijer-Vogt, Kufs). Een nieuwe internationaal erkende nomenclatuur maakt een onderscheid in zowel het gen dat betrokken is als de leeftijd waarop de eerste symptomen zich presenteren.

De meeste kinderen met NCL worden gezond geboren en ontwikkelen zich normaal. De NCLs kenmerken zich door mentale achteruitgang (dementie), verlies van gezichtsvermogen, epilepsie, en motorische achteruitgang. Er is variatie in de volgorde waarin symptomen zich presenteren.

Bij hele jonge kinderen is er vaak eerst een stilstand in de motorische ontwikkeling en daarna psychomotore achteruitgang of moeilijk behandelbare epilepsie. Bij kinderen die op de schoolleeftijd symptomen krijgen, staan achteruitgang van het gezichtsvermogen, gedragsverandering en vervolgens mentale achteruitgang (dementie) op de voorgrond.

Hieronder worden de verschillende vormen van NCL met de betrokken genen besproken en, voor zover bekend, het beloop van de ziekte (Kälviäinen et al 2007; Mazurkiewicz-Betdzińska 2021; Nijssen et al 2003; Schulz et al 2013; Sun et al 2013; Taschner et al 2005; Warriar et al 2013):

Congenitale NCL

CLN10 (Catepsine D deficiëntie; ORPHA 228337): alleen een defect in CLN10 leidt tot een ernstig ziektebeeld direct postpartum. Epilepsie kan al in utero optreden. Microcephalie kan aanwezig zijn. Kinderen overlijden vroeg.

Infantiele NCL

- 1. CLN1 (pamitoyl protein thioesterase 1 - PPT1; ORPHA 228329):** kinderen zijn gezond tot 6-18 maanden. Eerste symptomen zijn verminderde tonus, verminderde sociale interactie, snel progressieve mentale retardatie, myoclonieën, epilepsie, en verlies van gezichtsvermogen. Op de leeftijd van 2 jaar zijn kinderen blind, zijn er opticus atrofie, macula en retina veranderingen, maar geen pigment stapeling. Er treedt groeivertraging van de schedel op. Microcephalie ontstaat door hersenatrofie. Het electroencefalogram (EEG) wordt vlak. Ook het electroretinogram (ERG) dooft vroeg uit. Epileptische aanvallen treden op, maar zijn minder prominent dan bij later optredende vormen. Patiënten worden spastisch en belanden uiteindelijk in een vegetatieve toestand.
- 2. CLN14 (potassium channel tetramerization domain containing protein 7; ORPHA 699708):** Zeer zeldzaam. Symptomen: myoclonus, achteruitgang in de ontwikkeling, verlies van gezichtsvermogen

Laat infantiele NCL – presentatie tussen 1-4 jaar

- 1. CLN2 (tripeptidyl peptidase 1; ORPHA 228349):** de klassieke vorm van laat-infantiele NCL. Ook andere NCLs presenteren zich soortgelijk. Epilepsie ontstaat tussen het 2^e en 4^e jaar en reageert zeer slecht op anti-epileptische medicatie. Vaak is er al sprake van een achterstand in de taal-

/spraakontwikkeling. Tussen het 3^{de} en 4^{de} jaar ontstaan motorische problemen, waarbij tussen het 4^{de} en 6^{de} jaar een zeer snelle achteruitgang van motorische en cognitieve vaardigheden optreedt. Gezichtsverlies gaat gepaard met een uitdovend ERG en vertraagde visual evoked potentials (VEP). Retina degeneratie is het beste zichtbaar in de macula. Voor CLN2 is er sinds 2017 een enzym vervangende therapie (Cerliponase alfa; Brineura) beschikbaar. Zonder therapie overlijden patiënten met een klassieke presentatie tussen de leeftijd van 8 en 12 jaar, de levensverwachting met enzymvervangende therapie is nog onbekend.

2. **CLN1 (pamitoyl protein thioesterase 1 - PPT1; ORPHA 228329):** achteruitgang van het gezichtsvermogen en cognitieve vaardigheden gevolgd door ataxie en myoclonus.
3. **CLN5 (soluble lysosomal protein; ORPHA 228360):** wordt ook wel de “Finnish variant” genoemd, maar komt wereldwijd voor. De ziekte presenteert zich op een wisselende leeftijd maar gemiddeld op de leeftijd van 5,6 jaar (range 4-17 jaar). Klinische kenmerken zijn psychomotore retardatie, ataxie, myoclonus epilepsie en verlies van gezichtsvermogen. Dit laatste kan het eerste symptoom zijn.
4. **CLN6 (transmembrane protein; ORPHA 228363):** de leeftijd van presentatie varieert van 18 maanden tot 8 jaar. Klinische kenmerken zijn o.a. vertraagde motorische ontwikkeling, dysartrie, ataxie, verlies gezichtsvermogen, epilepsie. De epilepsie is een vroeg verschijnsel; vaak voor het vijfde jaar. Vroeg verlies van gezichtsvermogen treedt op bij ongeveer 50% van de patiënten. Kinderen overlijden tussen het 5^e en 12^e jaar.
5. **CLN7 (transmembrane protein; ORPHA 228366):** wordt ook wel de “Turkish variant” genoemd, maar komt wereldwijd voor. De ziekte presenteert zich tussen de 2 en 7 jaar met epilepsie gevolgd door motorische achteruitgang, myoclonus, verlies van cognitie, verlies van gezichtsvermogen.
6. **CLN8 (transmembrane protein; ORPHA 228354):** hiervan bestaan twee vormen:
 - A. Presentatie tussen de 5 en 10 jaar met verlies van gezichtsvermogen, myoclonus epilepsie, progressief verlies van motorische en cognitieve vaardigheden.
 - B. een vorm met alleen progressieve myoclonus epilepsie (Northern Epilepsy) zonder verlies van gezichtsvermogen.

Juvenile NCL

1. **CLN3 (transmembrane protein; ORPHA 228346):** deze meest voorkomende vorm van NCL presenteert zich tussen de 4 en 7 jaar met plotselinge blindheid veroorzaakt door retinadegeneratie. Daarna volgt achteruitgang van cognitieve vaardigheden en ontstaan gedragsproblemen. Deze bestaan uit aanvallen van boosheid, fysiek geweld, angst en tekenen van depressie. Later in de ziekte ontstaat epilepsie in de vorm van tonisch clonische epilepsie, die zeker in het begin goed op medicatie reageert. Een hypokinetische rigide motorische stoornis kan ontstaan, die soms op L-DOPA reageert. Rond het 10^e jaar ontstaat typisch een dysartrie en hartgeleidingsstoornissen. Bij bloedonderzoek worden typisch gevacuoliseerde lymfocyten gevonden.
2. **CLN1 (pamitoyl protein thioesterase 1 - PPT1; ORPHA 228329):** patiënten presenteren zich tussen de 5 en 10 jaar met cognitieve achteruitgang, wisselende vormen van epilepsie en motorische achteruitgang zonder extrapiramidale verschijnselen en myoclonus. Tussen de 10 en 14 jaar ontwikkelen ze spasticiteit en ataxie.

3. **CLN2 (tripeptidyl peptidase 1; ORPHA 228349):** kinderen die zich na het 4^e jaar presenteren hebben een trager beloop met een meer prominente motorische problemen en ataxie, en men minder duidelijke epilepsie.

Adulte NCL

1. **CLN4 (Soluble cystein string protein α ; ORPHA 228343):** ook wel de klassieke vorm van adulte NCL genoemd ofwel "Kufs disease" of "Party disease" genoemd. In tegenstelling tot alle andere vormen erft deze vorm autosomaal dominant over. Symptomen ontstaan na het dertigste jaar. Klinische kenmerken zijn ataxie, progressieve dementie, epilepsie en myoclonus. Opvallend is dat bij deze vorm van NCL geen verlies van gezichtsvermogen optreedt.
2. **CLN6 (transmembrane protein; ORPHA 228363):**
"Kufs variant A". Deze vorm presenteert zich rond het 30^e jaar met progressieve myoclonus epilepsie; gevolgd door dementie en ataxie. De dysartrie is prominent. Ook hier treedt geen visus verlies op. Patiënten overlijden binnen 10 jaar.
"Kufs variant B" is vergelijkbaar met Kufs variant A, echter epilepsie en dysartrie ontbreken.
3. **CLN13 (cathepsine F; ORPHA 352709):** Symptomen presenteren zich, net als bij de Kufs B variant, rond het 30^e jaar met dementie en cerebellaire en/of extrapiramidale verschijnselen.
4. **CLN1 (pamitoyl protein thioesterase 1 - PPT1; ORPHA 228329):** Deze aandoening presenteert zich na 18 jaar met een achteruitgang in cognitie (dementie) en depressie, gevolgd door ataxie, visus verlies en een hypokinetisch rigide syndroom.
5. **CLN2 (tripeptidyl peptidase 1) / spinocerebellaire ataxia 7 (SCAR7; ORPHA 168491):** atypische vorm van CLN2 waarbij door partiële deficiëntie van TPP1 een beeld van ataxie ontstaat op oudere leeftijd zonder epilepsie, achteruitgang van cognitie of visuele problemen.

Pathofysiologie

Pathofysiologisch wordt NCL gekenmerkt door progressief verlies van neuronen in met name de cerebrale en cerebellaire cortex, en intracellulaire stapeling van lipofuscine pigment. Daarnaast is verlies van zenuwcellen in de retina kenmerkend. Er is nog veel onbekend over de functie van de betrokken eiwitten en hoe de pathologie zich ontwikkelt. Met name de differentiële ontwikkeling van de verschillende typen NCL is nog niet geheel opgehelderd. Kleine neuronen in de cortex lijken sneller te verdwijnen dan grote neuronen, terwijl lipofuscine stapeling in grote neuronen (piramidale cellen) juist meer prominent is. De purkinje cellen in het cerebellum blijven relatief gespaard. In de retina begint de degeneratie in de buitenste segment van fotoreceptoren en spreidt zich vervolgens uit naar het binnenste segment, vervolgens naar de cellichamen van de zenuwen daaronder en tenslotte naar de laag met ganglion cellen (Nita et al 2016; Frugier et al 2008; Kopra et al 2004; Pohl et al 2007).

2. Samenvatting van de symptomen

Stoornissen in de psychomotore ontwikkeling

- Stilstand van de ontwikkeling
- Vertraging van psychomotore ontwikkeling
- Cognitieve achteruitgang (kinderdementie)

Ontwikkelen van neurologische symptomen

- Ataxie
- Epilepsie (myoclonus epilepsie, tonisch-clonische epilepsie, absences – vaak therapie resistent)
- Tonusdysregulatie (hypertonie, dystonie)
- Bewegingsstoornissen
- Contracturen
- Beeldvorming: specifieke MRI afwijkingen

Gestoorde taal-spraak ontwikkeling

- Vertraagde taal-spraakontwikkeling
- Verlies van deze taal-spraak vaardigheden
- Slikproblemen

Gedrags-/slaapstoornissen

- Slaapstoornissen
- Agressie
- Depressie
- Woede aanvallen

Visusstoornissen

- (Snel) progressief verlies van visus
Bij aanvullend onderzoek:
- Retina afwijkingen (uitdovend electroretinogram (ERG), afwijkende Optical Coherence Tomography (OCT))
- Opticus atrofie
- Visual evoked potentials (VEP) afwijkingen
- Pigmentophopingen in de retina

Voedingsproblemen

- Verslikken met als gevolg luchtweginfecties

Hart

- Ritmestoornissen (beschreven bij CLN3)

3. Diagnostiek

De neuronale ceroid lipofuscinosen betreffen een groep van ziekten waarvoor defecten in een groeiend aantal genen verantwoordelijk blijkt. Inmiddels zijn er numeriek 14 CLN genen geïdentificeerd: CLN1-CLN14 (de plaats van CLN9 is daarin nog onduidelijk). Meer dan 400 mutaties zijn inmiddels gevonden in de CLN genen. Deze worden vastgelegd in de NCL mutation database (www.ucl.ac.uk/ncl) met daaraan gekoppeld relevante literatuurreferenties. Overerving van NCL is in vrijwel alle gevallen autosomaal recessief (Warrier et al 2013). Adulte NCL veroorzaakt door mutaties in CLN4/DNAJCS vormt daarop een uitzondering en wordt dominant overgeërfd.

Bij NCL zijn geen specifieke metabolieten bloed of urine detecteerbaar. De intracellulaire lokalisatie en functie (voor zover bekend) van de defecte NCL eiwitten verschilt. Vier NCL types worden veroorzaakt door een defect in lysosomale enzymen (CLN1, CLN2, CLN10 en CLN13); vier door defecten in transmembraan eiwitten (CLN3, CLN6, CLN7, CLN8). CLN 12 wordt veroorzaakt door mutaties in een ATPase gen. CLN14 door mutaties in het kaliumkanaal gen. Het CLN4 gen codeert mogelijk voor een eiwit dat een rol speelt in de synaps functie (Schultz et al. 2013)

Het voorkomen van lymfocytenucleoli (gevuld met lipofuscine) bij lichtmicroscopisch onderzoek van een bloeduitstrijkje kan wijzen in de richting van een NCL. Stapeling van lipofuscine pigment is ook zichtbaar in gekweekte fibroblasten of in een huidbiopt. De gemakkelijkst toegankelijke plek om stapeling in zenuwcellen zichtbaar te maken is door een rectum biopt te nemen ("myenteric ganglia") en te bekijken met elektronenmicroscopie (Kohlschütter et al 2011). Met verbeterende diagnostische methoden, met name in het DNA onderzoek door het gebruik van Whole Exome/Genome Sequencing (WES/WGS), worden rectumbiopsieën niet meer toegepast voor diagnostische doeleinden.

Het Erasmus MC is in Nederlands een referentiecentrum voor de diagnostiek van NCL en heeft een historische betrokkenheid bij de ontwikkeling van diagnostiek naar NCLs (van Diggelen et al 1999 & 2001; Galjaard et al 1999; Kleijer et al 2001). CLN1 (PPT1) en CLN2 (TPP1 (tripeptidylpeptidase)) zijn specifiek te diagnosticeren met behulp van enzymdiagnostiek in leukocyten (4 ml heparine bloed, niet afdraaien) en gekweekte fibroblasten.

Om de andere CLN types te kunnen diagnosticeren is DNA onderzoek nodig. Landelijk zijn verschillende genetische panels (WES/WGS filters) in gebruik voor epilepsie en ontwikkelingsproblemen, waarin een deel van de NCL genen ook opgenomen is.

4. Behandeling

Sinds 2017 is er voor CLN2 een enzym vervangende therapie (Cerliponase alfa; Brineura) beschikbaar gekomen, welke sinds begin 2018 wordt toegepast in het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ), Erasmus MC. Alle Nederlandse patiënten met CLN2 die voor behandeling in aanmerking komen, worden behandeld in ons centrum. Bij deze therapie wordt iedere twee weken via een intracerebroventriculair reservoir een recombinante vorm van het TPP1 enzym rechtstreeks in de hersenen geïnfundeed. Met deze behandeling wordt de voortgang van dit normaal gesproken zeer snel progressieve ziektebeeld sterk afgeremd, waarbij patiënten langer hun psychomotore functies behouden (Schulz et al 2018; Schaefers et al 2021). Deze behandeling wordt gegeven om patiënten zo lang mogelijk een redelijke kwaliteit van leven te laten behouden. Naast deze ziekte-modificerende behandeling wordt ondersteunende behandeling gegeven in de vorm van fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, revalidatiezorg en medicatie (Williams et al 2017). De beslissing of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling wordt genomen door een multidisciplinaire indicatiecommissie bestaande uit interne en externe experts – allen met ruime ervaring m.b.t. de behandeling van patiënten met lysosomale stapelingsziekten – aangevuld met een onafhankelijk medisch ethicus / jurist. Gezondheidswinst, bijwerkingen, en risico's voor de patiënt worden hierbij afgewogen (zie Bijlage 2 – indicatiecommissie).

Naast intracerebroventriculaire enzymtherapie wordt sinds 2024 ook intravitreale toediening van enzymtherapie toegepast bij CLN2 patiënten die hiervoor in aanmerking komen. Iedere zes weken wordt hierbij een kleine hoeveelheid van het enzym (0.4 mg) door de oogarts intravitreaal toegediend onder narcose in beide ogen. Dit met als doel retinadegeneratie tegen te gaan (Rogers et al 2025).

Voor de andere vormen van NCL zijn op dit moment nog geen geregistreerde ziekte-modificerende behandelingen beschikbaar. De focus van behandeling ligt op het verlichten van symptomen door het geven van ondersteunende zorg in de vorm van fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, revalidatiezorg en medicatie (voor epilepsie, tonusdysregulatie, slaapproblemen, speekselvloed, etc.). In de laatste fase van de ziekte is het bieden van goede palliatieve zorg essentieel.

Momenteel zijn voor verschillende vormen van NCL experimentele behandelingen in ontwikkeling, zoals gentherapie, stamceltherapie en small molecule therapieën (Kohlschütter et al 2019; Specchio et al 2021). Doel is om deze therapieën ook in ons centrum te implementeren zodra deze beschikbaar komen in Nederland.

Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes)

Mogelijke routes waarlangs een patiënt met een (mogelijke) neuronale ceroid lipofuscinose onder de aandacht komt van centrum voor lysosomale en metabole ziekten (CLMZ):

- A. De metabole arts of (kinder)neuroloog wordt telefonisch geraadpleegd door een kinderarts, (kinder)neuroloog of klinisch geneticus uit een ander UMC of algemeen ziekenhuis.
- B. De metabole arts wordt in consult gevraagd op locatie in het Erasmus MC of LUMC
- C. Het genetische laboratorium heeft afwijkingen gevonden in de door een medisch specialist ingestuurde DNA diagnostiek (WES/WGS) passende bij een NCL en overlegt hierover de metabool kinderartsen of (kinder)neuroloog van het CLMZ.
- D. Een patiënt wordt met een al gestelde NCL-diagnose verwezen naar het CLMZ.

- E. Een arts uit het buitenland consulteert de metabole artsen van het centrum via het CPMS-systeem (clinical patient management system) via MetabERN of via telefoon of email over een NCL-patiënt

Het eerste polikliniek bezoek

Tijdens het eerste polikliniekbezoek is er altijd contact met de metabole kinderarts en/of (kinder)neuroloog, al dan niet samen met een verpleegkundig specialist/consulent. Er wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en lichamelijk en neurologisch onderzoek verricht.

Tijdens het eerste bezoek wordt lengte gewicht gemeten en (aanvullend) bloedonderzoek voor enzym- en/of DNA diagnostiek gedaan (zie hoofdstuk 3) indien nog niet verricht.

De patiënt en/of zijn/haar ouders/zorgverleners krijgen uitgebreide uitleg over de (mogelijke) diagnose NCL en het verwachte ziektebeloop en over het behandeltraject binnen het CLMZ. De mogelijkheid om in contact te komen met een maatschappelijk werker wordt meteen besproken.

Indien het een patiënt met (mogelijke) CLN2 betreft wordt de mogelijkheid van intracerebroventriculaire en intravitreale enzymtherapie besproken, evenals de procedure die hiervoor gevolgd moet worden voorafgaand aan de start met behandeling (zie ook hoofdstuk 6).

Een bezoek aan de polikliniek metabole ziekten is alleen mogelijk met een officiële verwijzing.

5. Visuele weergave van het zorgpad



6. Taken en verantwoordelijkheden

Patiënt en/of ouders

- Is/ zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor de ziekte of het zorgproces.
- Is/ zijn mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen patiënt en behandelaar is uitgewisseld.
- T.a.v. behandeling van patiënten van CLN2 met cerliponase alfa: het committeren aan de 3 maandelijks gestandaardiseerde klinische evaluatie van behandeling.

Case manager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het hele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars/ zorgverleners.
- Houdt overzicht over het gehele behandeltraject.
- Ziet erop toe dat de afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan uitgevoerd worden door de hoofdbehandelaar te weten de kinderarts metabole ziekten, de (kinder)neuroloog of een verpleegkundig specialist in nauwe samenspraak met de hoofdbehandelaar.

Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met neuronale ceroid lipofuscinosen die behandeld worden binnen het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten is de kinderarts metabole ziekten of (kinder)neuroloog de hoofdbehandelaar en als zodanig ook de casemanager. Hierbij wordt ondersteund door de verpleegkundig specialist of consulent.

Taakverdeling

- Kinderen (< 18 jaar)
De kinderarts metabole ziekten, de kinderneuroloog of de verpleegkundig specialist onder supervisie van de kinderarts/kinderneuroloog is voor kinderen tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en is in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Volwassenen (≥ 18 jaar)
De neuroloog is de vaste hoofdbehandelaar voor volwassenen en is in principe de hoofdbehandelaar tenzij anders afgesproken.

Kerntaken hoofdbehandelaar

- Coördinatie van het gehele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars / overige zorgverleners.
- Informeren ouders en patiënt over symptomen van de ziekte, te verwachten prognose, behandelopties, beschikbare patiënteninformatie en aanwezigheid van patiëntenvereniging (patiëntenvereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS, <https://www.stofwisselingsziekten.nl/>).

- Informeren en terugkoppelen bevindingen aan alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam van het CLMZ.
- Jaarlijks Informeren betrokken externe behandelaren (huisarts, arts streekziekenhuis, etc.) buiten het CLMZ over algemene gezondheid, ziektebeloop en noodprotocol.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten/ neuroloog is 24 uur per dag 7 dagen per week bereikbaar voor spoedeisende problemen.

Bereikbaarheid

De bereikbaarheid van het expertisecentrum is 24 uur per dag, 7 dagen per week gegarandeerd door een dienstdoend kinderarts metabole ziekten of (kinder)neuroloog. Wanneer de hoofdbehandelaar afwezig is, wordt de zorg zonder onderbreking overgenomen door een van de andere specialisten binnen het team.

Voor vragen en problemen die geen spoed vereisen, kunnen patiënten tijdens kantooruren via verschillende kanalen contact opnemen: telefonisch via de backoffice Kindergeneeskunde of polikliniek Neurologie, via speciaal ingerichte mailboxen of via apps (Beterdichtbij of Digizorg).

7. Multidisciplinaire zorg

Standardized personal care:

Patiënten worden vervolgd middels een gestandaardiseerd zorgpad dat zo nodig aangepast kan worden aan de persoonlijke behoeften van de individuele patiënt (zie bijlagen 1a en 1b). Op deze manier verenigen wij de behoefte aan gestandaardiseerde follow up, die de kennis over de aandoening en de zorg voor de patiënt kan vergroten, met zorg afgestemd op de patiënt als individu. Wanneer beschikbaar is deze zorg gebaseerd op richtlijnen of consensusadviezen (beschikbaar voor CLN1 (Augustine et al 2021), CLN2 (Mole et al 2021) en CLN3 (Mink et al 2026)). Alle poliklinische controles worden gepland door de zorgpad coördinator. Deze plant de zorgstraat waarbij vaste tijdslots beschikbaar zijn op vaste dagen, zodat de patiënt in 1 dag alle disciplines kan zien en de testen kan doen die noodzakelijk zijn.

Wanneer een patiënt naar een discipline wordt verwezen buiten het reguliere zorgpad, bijvoorbeeld wanneer een operatie moet worden gepland, wordt ernaar gestreefd eventuele aanvullende consulten op dezelfde dag te plannen, zodat de patiënt niet onnodig vaak naar het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten hoeft te komen.

Poliklinische controle:

4x/jaar voor CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa.
2x/jaar voor andere NCL patiënten, vaker op indicatie.

Neurologische problemen, taal-/spraakproblemen, gedrags- en slaapstoornissen

Betrokkenen:

- Kinderarts
- Kinderneuroloog/ Neuroloog
- Neuropsycholoog
- Maatschappelijk werker
- Kinderpsychiater/Psychiater
- Fysiotherapeut
- Revalidatiearts
- Radioloog
- Logopedist
- Stichting Bartiméus
- Stichting VISIO

Methode:

- Cognitieve functietesten; afhankelijk van de (ontwikkelings-)leeftijd en ziekte-ernst wordt gebruikt:
Intelligentietesten
 - Bayley Scales of Infant Development (BSID) III-NL (16 dagen tot 3,5 jaar).
 - Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) –III-NL (3,5 jaar tot 6 jaar).
 - Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) –V-NL (6-17 jaar).
 - Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) –IV-NL (17 jaar en ouders.)*Neuropsychologische functietesten vanaf de leeftijd van 4 jaar 1 keer per 2 jaar*
 - Sensory Profile; verwerking sensorische informatie.
 - Rey Complex Figure Test; domeinen geheugen, visueel ruimtelijk inzicht.
 - Memory for Designs (NEPSY); domeinen taal, aandacht, inhibitie, geheugen, executieve functie, fijne motoriek, visueel ruimtelijk inzicht.
 - Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS); domein executieve functie.
 - Boston Naming Test (BNT): domein taal.
 - Bourdon Vos test: domein Aandacht.
- 15-woorden test: domein geheugen.
- Evaluatie van de motoriek middels gestandaardiseerde motorische testen door de fysiotherapeut. Leeftijdsafhankelijke testen zoals AIMS, GMFM-66, 6 MWT, gangpad analyse die bij voorkeur vastgelegd worden op video (met toestemming ouders/kind/volwassen patiënt) om het beloop in de tijd te kunnen objectiveren.
- Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek inclusief SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) score indien van toepassing.
- Logopedisch onderzoek; onderzoek taal spraak vaardigheden.
- Gestandaardiseerde scorelijsten: CLN2 clinical rating scale; Unified Batten Disease Rating Scale (UBDRS).
- Logopedisch onderzoek; onderzoek taal spraak vaardigheden en voor slikstoornissen.
- MRI hersenen
- EEG

Frequentie:

- Consult (Kinder-) neuroloog en kinderarts: 2 keer per jaar (iedere 3 maanden bij CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa).
- Consult revalidatie arts: kennismakingsbezoek; daarna op indicatie.
- Consult logopedie: kennismakingsbezoek; daarna op indicatie.
- Consult (kinder)psychiater: op indicatie.
- Consult maatschappelijk: kennismakingsbezoek; daarna op indicatie.
- Neuropsychologisch onderzoek (NPO): baseline, daarna jaarlijks (halfjaarlijks bij CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa).
- Motorische ontwikkeling: halfjaarlijks (iedere 3 maanden bij CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa).
- Gedragsvragenlijst: baseline, daarna jaarlijks.
- MRI hersenen: bij diagnose, daarna op indicatie.
- EEG op indicatie.

Beleid:

- Bij motorische problemen/contracturen/spasticiteit: behandeling fysiotherapeut i.s.m. revalidatiearts en ergotherapeut; medicamenteuze behandeling, zo nodig botox of intrathecale baclofen pomp.
- Bij verdenking op epilepsie wordt een EEG verricht. Bij afwijkingen op het EEG en een anamnese passend bij epilepsie wordt gestart met anti-epileptica. Omdat de epilepsie vaak moeilijk behandelbaar zal zijn zullen meerdere anti-epileptica nodig zijn. Zo nodig kunnen een ketogeen dieet dan wel nervus vagus stimulatie (NVS) worden overwogen.
- Bij inslaapproblemen worden gedragsadviezen gegeven door de neuropsycholoog. Bij ernstige in- en doorslaapproblemen vaak in combinatie met hyperactiviteit en impulsiviteit dan wel prikkelbaarheid wordt in overleg met kinderneuroloog en kinderpsychiater gestart met medicatie (bijvoorbeeld alimemazine, hydroxizine, dipiperon of risperidon).
- Bij gedragsproblemen wordt verwezen naar de neuropsycholoog. Indien noodzakelijk wordt in overleg met een kinderpsychiater gestart met medicatie (dipiperon dan wel risperidon).
- Indien gedragsmodificatie, eventueel in combinatie met medicatie, niet voldoende is wordt er verwezen naar de kinderpsychiater/psychiater; dit gebeurt ook in geval van depressie.
- Bij sociale problematiek van ouders en/of kind wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker – waarbij aandacht voor thuishulp/kinderopvang/werk ouders/patiënt/mantelzorger.
- Bij verwerkings- of aanpassingsproblematiek van patiënt, ouders, broers of zussen waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het CLMZ door de neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1^{ste}-lijns kinderpsycholoog.
- In de begeleiding wordt nauw samengewerkt met stichting Bartiméus en VISIO.
- Bij spraak-taal en slikstoornissen verwijzing naar logopedie.
- Vroege kennismaking met revalidatiearts/revalidatie centrum.
- Bij schoolgaande kinderen; voorlichting school; schoolkeuzeadvies.

Visusstoornissen

Betrokkenen:

- Oogarts
- Orthoptist
- Stichting Bartiméus
- Stichting VISIO

Methode:

- Oogarts/orthoptist voeren (leeftijdsgebonden) gestandaardiseerd oogheelkundig onderzoek uit, inclusief visusmeting, waarbij met name aandacht voor retina afwijkingen.
- Visual evoked potentials (VEP), electroretinogram (ERG), Optical Coherence Tomography (OCT).

Frequentie:

- Jaarlijks; op indicatie vaker.

Beleid:

- De visus-problemen worden vervolgd; verstrekken visuele hulpmiddelen.
- Verwijzing stichting VISIO
- Verwijzing stichting Bartiméus
- Bij CLN2 patiënten met nog voldoende restvisus wordt intravitreale enzymtherapie overwogen als behandeloptie eens per zes weken.

Hart

Geleidingsstoornissen zijn zeldzaam (alleen beschreven bij juveniele NCL; CLN3). Bradycardie is beschreven bij CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa.

Betrokkenen:

Cardioloog

Methode:

- Echo, ECG en consult cardioloog. Zo nodig holter registratie.
- Bij dit eerste bezoek gestandaardiseerd vastleggen van de geometrie van het hart en de kleppen.

Frequentie:

- Op indicatie
- ECG jaarlijks (halfjaarlijks bij CLN2 patiënten onder behandeling cerliponase alfa).

Maag- en darmproblemen

Met name bij patiënten met ernstige psychomotore retardatie en spasticiteit kunnen voedingsproblemen, een tekort aan vitamine D, obstipatie, reflux, over- en ondergewicht voorkomen.

Betrokkenen:

- Kinderarts metabole ziekten
- Diëtiste
- MDL arts (voor PEG plaatsing)

Methode:

- De kinderarts metabole ziekten of (kinder)neuroloog vraagt bovenstaande problemen uitgebreid uit.
- Meten lengte (bij kinderen) en gewicht.
- Tenminste één keer per jaar wordt een voedingslijst afgenomen (calorie berekening, zo nodig delta track voor calorimetrie).

Beleid:

- Indien noodzakelijk kan zuurremming, anti-reflux medicatie en/of laxantia worden gestart.
- Indien noodzakelijk wordt op basis van de voedingslijst een dieet advies gegeven.
- Bij ondergewicht en/of slikproblemen wordt vroegtijdig overlegd over het plaatsen van een maagsonde dan wel PEG.

- Bij een vermoed tekort aan vitamine D/ calcium wordt bloed geprikt en zo nodig gestart met suppletie.
- Zo nodig wordt de patiënt verwezen naar de arts maag-darm en leverziekten.

Sociale situatie en zelfstandigheid

Het zelf hebben van een chronische zeldzame aandoening dan wel het hebben van een kind/ broer of zus daarmee beïnvloedt het kind en het gezin op alle ontwikkelingsgebieden zoals psychologische ontwikkeling, opvoeding, volwassen worden, sport, werk, vakantie, verwerking enz. Om problemen te voorkomen en daar waar nodig op te lossen worden de patiënt zelf, partner of ouders en gezinsleden begeleid.

Methode:

- Alle patiënten en hun ouders maken bij een eerste bezoek aan het Centrum voor Lysomale en Metabole Ziekten kennis met de medisch maatschappelijk werker, de neuropsycholoog en gespecialiseerd verpleegkundige. Deze disciplines inventariseren in dit 1^e consult de gezinssituatie en leggen ouders en patiënt uit wat zij voor hen kunnen betekenen.
- De neuropsycholoog ziet alle patiënten een keer per jaar (2x/jaar bij CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa).
- De gespecialiseerde verpleegkundigen inventariseren een keer per jaar de kennis van patiënt en partner of ouders en vullen deze zo nodig aan.
- Een keer per jaar wordt een uitgebreide vragenlijst afgenomen door de gespecialiseerd verpleegkundigen die de problemen en zelf-management, indien mogelijk, van de patiënt inventariseert. Op grond van deze vragenlijst wordt een actieplan gemaakt.
- Neuropsycholoog, medisch maatschappelijk werker, gespecialiseerd verpleegkundigen en coördinerende artsen overleggen één keer per 2 weken in het multidisciplinaire psychosociale overleg.

Beleid:

- De neuropsycholoog en het medisch maatschappelijk werk kunnen zo nodig verwijzen naar elkaar, de kinderpsychiater of naar een eerstelijns kinderpsycholoog. (Zie ook onder A, B, C, D).
- Zo nodig kan verwezen worden naar de revalidatie arts. Alle patiënten worden verwezen naar stichting Bartiméus of stichting VISIO. De begeleiding wordt in samenwerking met hen gedaan.

Erfelijkheid

Beleid:

- Geven van informatie over de erfelijkheid.
- Indien behoefte aan aanvullende informatie en bij vragen over de erfelijkheid bij bijvoorbeeld kinderwens verwijzing naar een klinisch geneticus.
- Bij kinderwens kan tevens verwezen worden naar de afdeling klinische genetica voor pre-implantatie diagnostiek.
- Bij zwangerschap kan verwezen worden naar de Gynaecologie/ verloskunde voor het laten uitvoeren van een vruchtwaterpunctie of vlokkentest.

Palliatieve zorg

Betrokkenen:

- Kinderarts/neuroloog
- Verpleegkundige
- Huisarts
- Maatschappelijk werk
- Neuropsycholoog
- Palliatief team

Methode:

Samen met de patiënt en zijn familie, het behandelend team in het Erasmus MC en het Kindercomfort team Sophia wordt tijdig een plan gemaakt voor de laatste fase van de ziekte (individueel zorgplan). In deze laatste fase ligt de nadruk op kwaliteit van leven en vinden wij het belangrijk dat de patiënt zoveel mogelijk thuis kan zijn en comfortabel is. De zorg voor de patiënt moet daarom dicht bij huis zijn. Per patiënt wordt met patiënt en zijn/haar familie besproken wat de beste organisatie van de zorg is. Wanneer besloten wordt dat de zorg in deze fase aangestuurd wordt door huisarts en/of regionaal kinderarts/ internist, wordt de patiënt uitgebreid overgedragen en blijft het CLMZ laagdrempelig bereikbaar bij vragen. Wanneer de hoofdbehandelaar in het CLMZ primair aanspreekpunt blijft is deze laagdrempelig bereikbaar en houdt deze contact met de overige disciplines in het CLMZ en met de lokale behandelaars. Zo nodig wordt de thuiszorg ingeschakeld. Bij kinderen is er nauwe betrokkenheid van het kindercomfortteam van het Sophia Kinderziekenhuis.

Overige betrokken zorgverleners

Huisarts:

De behandeling van patiënten met NCL vindt primair plaats in het expertisecentrum. De huisarts wordt jaarlijks schriftelijk op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid, en zo nodig eerder.

Taken:

- Ondersteuning en begeleiding
 - Alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek.
 - Eerste beoordeling van acute problemen.
- Informeren van de hoofdbehandelaar bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op de verdere behandeling / follow-up.

Multidisciplinaire overlegvormen

Om de multidisciplinaire zorg goed op elkaar af te stemmen zijn er meerdere overlegvormen. Hieronder volgt een opsomming.

Indicatiecommissie (5x per jaar) (zie bijlage 2):

Deze multidisciplinaire commissie bestaat uit interne en externe experts – allen met ruime ervaring m.b.t. lysosomale stapelingsziekten – aangevuld met een onafhankelijk medisch ethicus / jurist. Alle

nieuw gediagnostiseerde patiënten worden hier besproken. Op grond van de besproken gegevens wordt een advies gegeven over wel / niet starten met behandeling met enzymtherapie.

Daarnaast worden alle patiënten 1 jaar na start van de behandeling en bij achteruitgang onder therapie opnieuw besproken. Op grond van de beschikbare gegevens adviseert de commissie over continueren of staken van de behandeling met enzymtherapie.

Werkoverleg (wekelijks):

Elke maandag vindt er aan het begin van de dag overleg plaats tussen artsen, verpleegkundig specialisten/consulenten en zorgpadcoördinatoren. Hierbij wordt onder andere besproken: de planning voor de komende week, planning van de infusies, vragen van patiënten die via de mail zijn binnengekomen, nieuwe ontwikkelingen die van belang zijn voor het behandelteam.

Patiëntenbespreking (volwassenen, 1x per 2 weken; kinderen 1x per maand):

Tijdens dit multidisciplinaire overleg met de kinderarts metabole ziekten/ neuroloog/ kinderneuroloog/ metabool internist/ neuropsycholoog al dan niet aangevuld met revalidatie arts, sportarts, orthopeed en logopedist worden alle patiënten 2/ jaar besproken; de adviezen die hieruit voortkomen worden aan de patiënten teruggekoppeld.

Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniekdag (volwassenen en kinderen):

Aan het einde van de dag worden de patiënten die die dag gezien zijn door de artsen, verpleegkundigen en fysiotherapeut nabesproken en wordt afgestemd welke vervolgacties er moeten plaatsvinden.

Patiëntenraad (2x per jaar):

Ieder half jaar is er een overleg waarbij zowel de hoofdbehandelaars, verpleegkundig specialisten/consulenten, en een afvaardiging van patiënten (ouders van kinderen en volwassenen) aanwezig zijn. Thema's zoals optimalisatie van zorg, en communicatie en informatievoorziening staan hierbij centraal.

Transitiezorg

Een groot deel van de patiënten met Neuronale Ceroid Lipofuscinosen (NCLs) worden op kinderleeftijd gediagnosticeerd. In deze fase worden zij behandeld en gecontroleerd door de kinderarts gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten in samenwerking met de kinderneuroloog. Gezien de ernst en progressieve aard van NCLs bereiken veel kinderen de volwassen leeftijd niet.

Voor patiënten die wel de volwassen leeftijd bereiken is een zorgvuldig georganiseerd transitieproces naar de volwassenenzorg essentieel. Dit proces waarborgt continuïteit, veiligheid en optimale begeleiding in een periode waarin zowel medische als psychosociale behoeften veranderen.

Rond de leeftijd van ongeveer 16 tot 18 jaar start het transitieproces vanuit de kindergeneeskunde naar de neurologie. De patiënt wordt hierbij besproken in het transitieoverleg, waarbij de metabool kinderartsen, (kinder)neurologen, verpleegkundig specialisten/consulenten van de kindergeneeskunde en neurologie en zo nodig andere betrokken behandelaren aanwezig zijn. Hier worden alle aandachtspunten besproken en wordt een individueel transitieplan gemaakt.

Vlak voor de definitieve overdracht vinden twee gezamenlijke consulten plaats, het eerste consult is nog door de kinderarts of kinderneuroloog, waarbij de neuroloog en verpleegkundig specialist/consulent van de volwassen kant kennis maken. Tijdens dit consult wordt de volledige medische voorgeschiedenis en huidige gezondheidstoestand besproken, wordt besproken hoe het op psychosociaal gebied gaat, wordt nagegaan of eventuele aanvragen voor mentorschap of een Wajong-uitkering in gang zijn gezet, krijgt de patiënt en diens familie de gelegenheid om vragen te stellen aan beide teams, en worden afspraken gemaakt over het vervoltraject in de volwassenenzorg. Tijdens het tweede consult neemt de

neuroloog de behandeling over en neemt de kinderarts metabole ziekten/kinderneuroloog afscheid. Bereikbaarheid van het volwassenteam wordt uitgebreid besproken en de patiënt of (als er een verstandelijke beperking is) zijn/haar verzorgers krijgen een zakkaartje met alle belangrijke telefoonnummers en email adressen. Vanaf dit consult is de neuroloog hoofdbehandelaar. Deze gezamenlijke consulten waarborgen dat de jongere, ouders en beide specialismen goed zijn voorbereid op de overgang.

8. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met NCL, en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze weesziekte. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- a. De klinische zorg in het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is nauw ingebed in basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek op nationaal en internationaal niveau. Zo zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek, terwijl problemen die gesignaleerd worden in de kliniek snel kunnen worden onderzocht.
- b. Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts metabole ziekten of (kinder-) neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts
 - Kinder-/neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Dietist
 - Revalidatiearts
 - Oogarts
 - Klinisch geneticus
 - Neuropsycholoog
 - Maatschappelijk werker
 - Apotheker
 - Gespecialiseerd verpleegkundige
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - MDL-arts
 - (Kinder)cardioloog
 - Logopedist
 - (Kinder)psychiater
- h. Het leeftijdsoverstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd en zijn alle specialisten bij transitie goed op de hoogte van de patiënt. Bij de ontwikkeling van kind naar volwassen is er zo geen sprake van grote transitie, maar van een meer vanzelfsprekende overgang.

- i. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
- j. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken door de hoofdbehandelaar en betrokken medebehandelaars.
- k. Bij transitie van zorg rondom het bereiken van de volwassen leeftijd vindt een uitgebreide mondelinge en schriftelijke overdracht plaats.
- l. Jaarlijks worden betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- m. Uitslagen van de onderzoeken worden binnen 4 weken met de patiënt besproken. Indien dit niet mogelijk is wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld.
- n. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- o. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- p. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten, en andere betrokkenen bij de zorg van patiënten met neuronale ceroid lipofuscinosen.
- q. Dit zorgpad wordt iedere 5 jaar herzien.

Literatuur

- Augustine EF, Adams HR, de Los Reyes E, Drago K, Frazier M, Guelbert N, Laine M, Levin T, Mink JW, Nickel M, Peifer D, Schulz A, Simonati A, Topcu M, Turunen JA, Williams R, Wirrell EC, King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus. *Pediatr Neurol.* 2021;120:38-51.
- van Diggelen OP, Keulemans JL, Kleijer WJ, Thobois S, Tilikete C, Voznyi YV. Pre- and postnatal enzyme analysis for infantile, late infantile and adult neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1 and CLN2). *Eur J Paediatr Neurol.* 2001;5 Suppl A:189-92.
- van Diggelen OP, Keulemans JL, Winchester B, Hofman IL, Vanhanen SL, Santavuori P, Voznyi YV. A rapid fluorogenic palmitoyl-protein thioesterase assay: pre- and postnatal diagnosis of INCL. *Mol Genet Metab.* 1999 Apr;66(4):240-4.
- Frugier T, Mitchell NL, Tammen I, Houweling PJ, Arthur DG, Kay GW, van Diggelen OP, Jolly RD, Palmer DN. A new large animal model of CLN5 neuronal ceroid lipofuscinosis in Borderdale sheep is caused by a nucleotide substitution at a consensus splice site (c.571+1G>A) leading to excision of exon 3. *Neurobiol Dis.* 2008 Feb;29(2):306-15.
- Galjaard RJ, Losekoot M, Catsman-Berrevoets CE, Breuning MH, Taschner PE, van Diggelen OP. First-trimester diagnosis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (INCL) using PPT enzyme assay and CLN1 mutation analysis. *Prenat Diagn.* 1999 Jun;19(6):559-62.
- Kälviäinen R, Eriksson K, Losekoot M, Sorri I, Harvima I, Santavuori P, Järvelä I, Autti T, Vanninen R, Salmenperä T, van Diggelen OP. Juvenile-onset neuronal ceroid lipofuscinosis with infantile CLN1 mutation and palmitoyl-protein thioesterase deficiency. *Eur J Neurol.* 2007 Apr;14(4):369-72.
- Kleijer WJ, van Diggelen OP, Keulemans JL, Losekoot M, Garritsen VH, Stroink H, Majoor-Krakauer D, Franken PF, Eurlings MC, Taschner PE, Los FJ, Galjaard RJ. First-trimester diagnosis of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL) by tripeptidyl peptidase I assay and CLN2 mutation analysis. *Prenat Diagn.* 2001 Feb;21(2):99-101.
- Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs.* 2019 Apr;33(4):315-325.
- Kohlschütter A, Williams RE, Goebel HH, Mole SE, Boustany RM, Van Diggelen OP, Elleder M, Mink J, Niezen-de Boer R, Riberio MG, Simonati A. NCL diagnosis and algorithms. (chapter 3). In: Mole SE, Williams RE, Goebel HH. *The neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease)*, 2nd edition, Oxford University Press 2001.
- Kopra O, Vesa J, von Schantz C, Manninen T, Minye H, Fabritius AL, Rapola J, van Diggelen OP, Saarela J, Jalanko A, Peltonen L. A mouse model for Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, CLN5, reveals neuropathology associated with early aging. *Hum Mol Genet.* 2004 Dec 1;13(23):2893-906.
- Mazurkiewicz-Betdzińska M, Del Toro M, Haliloğlu G, Huidekoper HH, Kravljanić R, Mühlhausen C, Andersen BN, Prpić I, Striano P, Auvin S. Managing CLN2 disease: a treatable neurodegenerative condition among other treatable early childhood epilepsies. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(11):1275-1282.
- Mink JW, Adams HR, Ahrens-Nicklas R, Andersen BN, Augustine E, Boustany RM, Cooper JD, Levin A, Gissen P, Laine M, Mason HL, Mole SE, Nickel M, Ostergaard JR, Sikorra L, Treat L, Whiteman IT, Williams R, Schulz A. Recommendations for the diagnosis and management of cln3 disease (batten disease) using the Delphi consensus methodology. *Orphanet J Rare Dis.* 2026;21(1):155.
- Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, Gissen P, Guelbert N, Lourenco CM, Mason HL, Mink JW, Murphy N, Nickel M, Olaya JE, Scarpa M, Scheffer IE, Simonati A,

Specchio N, Von Löbbecke I, Wang RY, Williams RE. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):185.

- Nijssen PC, Ceuterick C, van Diggelen OP, Elleder M, Martin JJ, Teepe JL, Tyynelä J, Roos RA. Autosomal dominant adult neuronal ceroid lipofuscinosis: a novel form of NCL with granular osmiophilic deposits without palmitoyl protein thioesterase 1 deficiency. *Brain Pathol.* 2003 Oct;13(4):574-81.
- Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord.* 2016;18(S2):73-88.
- Pohl S, Mitchison HM, Kohlschütter A, van Diggelen O, Brulke T, Storch S. Increased expression of lysosomal acid phosphatase in CLN3-defective cells and mouse brain tissue. *J Neurochem.* 2007 Dec;103(6):2177-88.
- Rogers DL, Blind JE, Kienzle T, De Los Reyes E, Mendel TA, Jordan CO. Same-Day Approach for Combined Intravitreal and Intracerebroventricular Enzyme Replacement Therapy to Prevent Retinal Disease Progression in Children With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *Pediatr Neurol.* 2025;170:1-3.
- Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D, Kohlschütter A; CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1898-1907.
- Schulz A, Kohlschütter A., Mink J., Simanoti A., Williams R. NCL diseases, clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013 Nov; 1832(11):1801-6.
- Schaefer J, van der Giessen LJ, Klees C, Jacobs EH, Sieverdink S, Dremmen MHG, Spoor JKH, van der Ploeg AT, van den Hout JMP, Huidekoper HH. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 14;16(1):221.
- Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, Pietrafusa N, Pepi C, Calabrese C, Livadiotti S, Simonetti A, Rossi P, Curatolo P, Vigeveno F. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs.* 2021 Jan;81(1):101-123.
- Sun Y, Almomani R, Breedveld GJ, Santen GW, Aten E, Lefeber DJ, Hoff JI, Brusse E, Verheijen FW, Verdijk RM, Kriek M, Oostra B, Breuning MH, Losekoot M, den Dunnen JT, van de Warrenburg BP, Maat-Kievit AJ. Autosomal recessive spinocerebellar ataxia 7 (SCAR7) is caused by variants in TPP1, the gene involved in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis 2 disease (CLN2 disease). *Hum Mutat.* 2013 May;34(5):706-13.
- Taschner PE, Losekoot M, Breuning MH, Hofman I, van Diggelen OP. [From gene to disease; from CLN1, CLN2 and CLN3 to neuronal ceroid lipofuscinosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005 Feb 5;149(6):300-3. Review. Dutch.
- Warriar V, Vieira M, Mole SE. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(11):1827-30. Review.
- Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, Drago K, Fairhurst C, Frazier M, Guelbert N, Kiss S, Kofler A, Lawson JA, Lehwald L, Leung MA, Mikhaylova S, Mink JW, Nickel M, Shediak R, Sims K, Specchio N, Topcu M, von Löbbecke I, West A, Zernikow B, Schulz A. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol.* 2017 Apr;69:102-112.

Bijlagen

Bijlage 1a – Zorgpad voor patiënten met neuronale ceroid lipofuscinosen

Specialist/procedure	Eerste bezoek	Elke 6 maanden	Jaarlijks	Op indicatie
Kinderarts	X	X		
Lengte/gewicht/SO	X	X		
Kinderneuroloog/ Neuroloog	X	X		
Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek	X	X		
Neuropsycholoog	X		X	
Neuropsychologisch onderzoek	X		X	
Gedragsvragenlijst	X		X	
Dementieonderzoek				X
Fysiotherapeut	X			
Gestandaardiseerd testen motorische vaardigheden	X	X		
Oogarts/orthoptist	X		X	
Gestandaardiseerd oogheelkundig onderzoek	X		X	
Logopedist	X			X
(Kinder)psychiater				X
Maatschappelijk werk	X			X
Revalidatie arts	X			X
Dietist	X			X
Berekening calorische intake/calorimetrie				X
MDL arts				X
Cardioloog				X
Aanvullend onderzoek				
EEG				X
MRI (hersenen)				X
Polysomnografie				X
ERG				X
VEP				X
OCT				X
ECG	X			X

Bijlage 1b – Zorgpad voor CLN2 patiënten onder behandeling met cerliponase alfa

Specialist/procedure	Eerste bezoek	Elke 3 maanden	Elke 6 maanden	Op indicatie
Kinderarts	X	X		
Lengte/gewicht/SO	X	X		
CLN2 clinical rating scale	X	X		
Kinderneuroloog/ Neuroloog	X	X		
Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek	X	X		
Neuropsycholoog	X		X	
Neuropsychologisch onderzoek	X		X	
Gedragsvragenlijst	X		X	
Fysiotherapeut	X			
Gestandaardiseerd testen motorische vaardigheden	X	X		
Oogarts/orthoptist	X		X	
Gestandaardiseerd oogheelkundig onderzoek	X		X	
Logopedist	X			X
(Kinder)psychiater				X
Maatschappelijk werk	X			X
Revalidatie arts	X			X
Dietist	X			X
Berekening calorische intake/calorimetrie				X
MDL arts				X
Cardioloog				X
Aanvullend onderzoek				
EEG				X
MRI (hersenen)				X
Polysomnografie				X
ERG				X
VEP				X
OCT				X
ECG	X		X	X

Bijlage 2 – Indicatiecommissie

Voordat patiënten met CLN2 kunnen starten met enzymvervangings therapie (ERT) worden zij besproken binnen de indicatiecommissie. Dit multidisciplinaire team is actief sinds 2007 en heeft de volgende doelstellingen: 1) beoordelen of de patiënten in aanmerking komen voor enzymvervangings therapie, 2) monitoren van behandel effecten op basis van evaluatie parameters uit het onderzoeksprotocol, 3) formuleren van behandel doelen, en 4) het opstellen van start- en stopcriteria op basis van verkregen resultaten.

De indicatiecommissie komt 5 keer per jaar bij elkaar, tijdens deze bijeenkomsten worden nieuwe patiënten beoordeeld op basis van inclusiecriteria en wordt voor andere patiënten het effect van therapie beoordeeld. Omdat het van groot belang is dat enzymvervangings therapie bij patiënten met CLN2 zo snel mogelijk na diagnose start komt een ad hoc indicatiecommissie bij elkaar zodra een patiënt met de diagnose CLN2 in kaart is gebracht. De huidige indicatiecommissie bestaat uit de volgende leden (d.d. april 2026):

- Prof. Dr. W.L. van der Pol (hoogleraar kinderspierziekten, neuroloog, hoofd Spieren voor Spieren kindercentrum UMCU, voorzitter)
- Dr. E. Brusse (neuroloog, Erasmus MC, waarnemend voorzitter)
- Dr. N.A.M.E. van der Beek (neuroloog, Erasmus MC)
- Dr. J.M.P. van den Hout (kinderneuroloog, Erasmus MC)
- Dr. E. Oussoren (kinderarts, Erasmus MC)
- Dr. H. H. Huidekoper (kinderarts, Erasmus MC)
- Dr. D. van Haften (kinderarts, Erasmus MC)
- Drs. B. Sibbles (kinderarts, Erasmus MC)
- Dr. M.A.E.M. Wagenmakers (internist, Erasmus MC)
- Drs. N.C. de Jong-Peltenburg (internist, Erasmus MC)
- Dr. M. Wijnen (internist, Erasmus MC)I. Barzel (ziekenhuisapotheker, Erasmus MC)
- Prof. W.W.M Pijnappel (hoogleraar cel- en genterapie, Erasmus MC)
- Prof. P.H.M. van der Kuy (hoogleraar klinische farmacie)
- Verpleegkundig specialisten/ consulenten: mw. M.J. Boon-Hoogendijk, A. Timal, M. Amini Pasandzadeh, P. Mooyman, F. Jonkman, Z. Geldof,
- Fysiotherapeuten (N. Dassen, K. Dekkers)
- Dr E. M. Bunnik, Medische Ethiek
- I. Hoogenboom-Plug, adviseur DGM
- Arts-onderzoekers: drs. L.H. Potters, drs. S.C. Misconi, drs. J. Holdorp, drs. M.C. Faraguna