

VU Research Portal

Leukodystrophies

Hamilton, E.M.C.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Hamilton, E. M. C. (2019). *Leukodystrophies: Contributions of clinical phenotyping*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

ACHTERGROND

Het is 2012 als het leven van een 2-jarige jongen plotseling drastisch verandert. Tot die tijd was hij een gezond, actief kind met een normale ontwikkeling. Nu lijdt hij aan een bacteriële infectie met koorts en heeft hij problemen met coördinatie en lopen. Hij gaat snel achteruit, verliest de vaardigheid om te lopen en wordt opgenomen op de Intensive Care afdeling met een verlaagd bewustzijn. Er wordt een MRI scan gemaakt, die uitgebreide afwijkingen van de witte stof van de hersenen toont. De artsen vrezen voor een vorm van leukodystrofie. Leukodystrofieën vormen een groep van zeldzame, erfelijke hersenziekten met vaak een slechte prognose. Niet duidelijk is om welke vorm van leukodystrofie het gaat. De ouders van de jongen krijgen te horen dat de verwachting is dat hij niet langer dan een jaar zal leven, een rampzalig vooruitzicht. Nadat hij hersteld is van de infectie, toont de jongen een verrassend herstel: hij leert opnieuw kruipen en na een paar maanden kan hij weer lopen. Er blijven enkel wat subtiele coördinatieproblemen bestaan. Het blijft onduidelijk wat de diagnose is. Als de jongen 4 jaar is, valt hij tijdens het spelen op zijn hoofd. Daarna kan hij niet meer lopen en verschijnt er een tremor aan de handen. Een nieuwe hersenscan toont opnieuw wittestofafwijkingen, maar de oorzaak is onbekend. Ondertussen verwachten de ouders een tweede kind. De artsen hebben hun verteld dat er een reële kans is dat dit kind ook leukodystrofie heeft. Het is niet mogelijk om prenatale diagnostiek te doen, aangezien er geen specifieke diagnose is. Het kind wordt gezond geboren, maar vertoont op 2-jarige leeftijd de eerste symptomen van de hersenziekte. Uiteindelijk, na vele onderzoeken en second opinions, wordt er voor beide kinderen een diagnose gesteld: zij lijden aan de leukodystrofie Vanishing White Matter (VWM). Voor de ouders is het een opluchting om te weten wat er aan de hand is en de puzzelstukjes op hun plaats te zien vallen. Hoewel er geen behandeling bestaat voor de ziekte, maakt het hebben van de diagnose het mogelijk voor de familie om zich te richten op gepaste medische en preventieve zorg en op kwaliteit van leven voor hun kinderen. Ook is het nu mogelijk om prenataal onderzoek te doen bij een volgende zwangerschap.

“Wittestofziekten” is de verzamelnaam van een groep ziekten waarbij voornamelijk of uitsluitend de witte stof van de hersenen is aangedaan. Leukodystrofieën zijn de erfelijke wittestofziekten. Er zijn vele verschillende vormen en elke ziekte is zeldzaam, maar als groep zijn ze niet zo zeldzaam. De meeste ziekten zijn zeer invaliderend. Er is helaas nog maar weinig bekend over de onderliggende mechanismen van deze ziekten en over hoe de ziekten verlopen. De impact op het leven van patiënten en families is enorm.

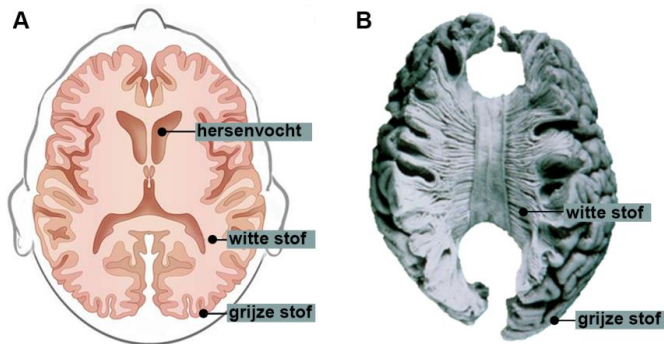
Het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven, werd verricht bij het Centrum voor kinderwittestofziekten in Amsterdam. Het doel van dit centrum is het verbeteren van de diagnostiek en patiëntenzorg voor kinderen met wittestofziekten. Het ultieme doel is om de ziekten te kunnen genezen. Het ontrafelen van de mechanismen die aan de ziekten ten grondslag liggen is een essentiële stap in deze richting. In dit

proefschrift beschrijven we de nieuwe inzichten die zijn opgedaan voor verschillende leukodystrofieën aan de hand van het bestuderen van het ziektebeloop.

De volgende twee secties bevatten achtergrondinformatie over leukodystrofieën en genetica, belangrijk voor het begrijpen van de onderzoeksresultaten.

1. Leukodystrofieën

De hersenen bestaan uit grijze en witte stof. De grijze stof bevat de zenuwcellen en is voornamelijk gelegen in de hersenschors aan de buitenkant van het brein. De witte stof bevat de uitlopers van de zenuwcellen (axonen), die verschillende delen van de hersenen onderling en met het ruggenmerg verbinden; het vormt de “bedrading” van het zenuwstelsel (Figuur 1). De witte kleur komt van de aanwezigheid van myeline, de isolatielaag van de zenuwbaan.



Figuur 1 | Witte stof. (A) Overzicht van een dwarsdoorsnede van de hersenen, waarop zichtbaar is dat de grijze stof zich aan de buitenkant bevindt. De witte stof is aan de binnenkant gelegen. (B) Foto van een geprepareerde dwarsdoorsnede van menselijke hersenen, die de wittestofbanen toont.

Bij veel neurologische ziekten wordt met name de grijze stof getroffen. Een bekend voorbeeld van een grijzestofziekte is de ziekte van Alzheimer. Een veelvoorkomende wittestofziekte is Multiple Sclerose (MS), een verworven ziekte die vooral op de volwassen leeftijd voorkomt. Wittestofziekten worden ook wel leukoencefalopathieën genoemd. Deze term stamt af van de Griekse taal: “leuko” = wit en “encefalopathie” = ziekte van de hersenen. Indien een wittestofziekte erfelijk is, wordt gesproken van leukodystrofie: “dys” = gestoord en “trofie” = groei. Bij deze groep van ziekten worden patiënten vaak al op de kinderleeftijd getroffen. Geschat wordt dat ongeveer 1 op de 7600 kinderen wordt geboren met de erfelijke aanleg die een leukodystrofie tot gevolg heeft. Motorische problemen staan doorgaans op de voorgrond en patiënten kunnen last hebben van spasticiteit en een gestoorde coördinatie. Het beloop is vaak ernstig en een aanzienlijk deel van de patiënten overlijdt ten gevolge van de ziekte. Maar er is veel variatie en er zijn ook patiënten die een redelijk normaal leven leiden.

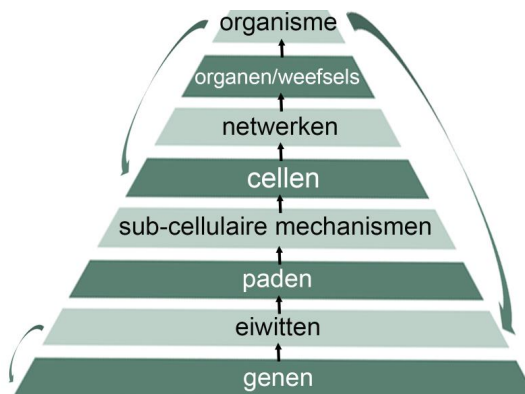
In de afgelopen 30 jaar is er veel vooruitgang geboekt op het terrein van onderzoek naar leukodystrofieën. Dat begon met de introductie van de Magnetische Resonantie

Beeldvorming (MRI) waarbij het mogelijk werd om de hersenen in detail af te beelden. Het werd duidelijk dat verschillende wistestofziekten te onderscheiden zijn op basis van gelijksoortige MRI patronen. Vervolgens werden er bij patiënten met gelijke MRI afwijkingen ook afwijkingen (mutaties) in hetzelfde gen gevonden.

2. Genetica en onderliggende ziektemechanismen

Leukodystrofieën zijn monogenetische aandoeningen: dit type van overerving wordt veroorzaakt door mutaties die optreden in één enkel gen. Een gen is een stukje erfelijke materiaal (DNA) dat informatie bevat over de vorming van een bepaald eiwit met een specifieke functie of eigenschap in het lichaam (Figuur 2). Met de revolutionaire ontwikkelingen op het gebied van genetisch onderzoek worden er nu in snel tempo nieuwe genen ontdekt die geassocieerd zijn met leukodystrofieën. Het vinden van de genetische oorzaak is een essentiële stap voor het bestuderen van onderliggende ziektemechanismen. Bovendien maakt het hebben van een genetische diagnose het door de toepassing van prenatale diagnostiek of preïmplantatie-diagnostiek mogelijk te voorkomen dat er binnen een familie opnieuw een kindje met dezelfde wistestofziekte wordt geboren.

In het Centrum voor kinderwistestofziekten worden leukodystrofieën op multidisciplinaire wijze bestudeerd. Er worden nieuw inzichten verworven op het gebied van onder andere de klinische, radiologische, biologische en neuropathologische aspecten. Het vanuit verschillende invalshoeken bestuderen van een ziekte kan door kruisbestuivingen leiden tot belangrijke nieuwe inzichten (Figuur 2). Observaties aan de hand van onderzoek naar patiëntkenmerken vormen veelal het beginpunt van het verder ontrafelen van hoe een ziekte werkt.



Figuur 2 | Overzicht van verschillende niveaus van de biologische organisatie van organismen. Genen coderen voor eiwitten, die in het lichaam een specifieke functie uitvoeren en betrokken zijn bij de vorming van netwerken, weefsel en organen. Het leven van mensen (en andere organismen) berust op een samenspel van genen, eiwitten, weefsels, organen en de omgeving. Door dit samenspel vanuit een multidisciplinaire aanpak te bestuderen worden nieuwe inzichten verkregen in functies en ziektemechanismen.

OPZET EN DOEL VAN HET PROEFSCHRIFT

Met het groeiende aantal gedefinieerde leukodystrofieën en de vooruitgang in beeldvormende technieken en genetisch onderzoek kan bij het merendeel van de patiënten met een leukodystrofie nu een specifieke diagnose gesteld worden. Een diagnostische test alleen heeft echter weinig betekenis wanneer deze niet in een klinische context geplaatst kan worden. Een belangrijk deel van de symptomen van verschillende wittestofziekten komt overeen, en daarmee ook de aanpak voor symptomatische en preventieve behandeling. Maar om patiënten en families optimaal te kunnen informeren, begeleiden en behandelen, is ziekte-specifiek inzicht in het beloop, klinische variatie en risicofactoren essentieel. Het centrale thema van dit proefschrift is het bestuderen van de klinische kenmerken (het fenotype) en de genetische kenmerken (het genotype) van een viertal relatief recent geïdentificeerde, “nieuwe” leukodystrofieën, namelijk;

- **LBSL**: leukoencefalopathie met hersenstam en ruggenmergafwijkingen en verhoogd lactaat;
- **MLC**: megalencefale leukoencefalopathie met subcorticale cysten;
- **H-ABC**: hypomyelinisatie met atrofie van de basale kernen en het cerebellum;
- **VWM** Vanishing White Matter.

Omdat genoemde ziekten nog maar kort bekend zijn, is de kennis over de ziekten zeer beperkt. Door middel van wereldwijde samenwerking met verwijzende artsen, patiënten en families hebben we ziektekenmerken kunnen beschrijven onder voor deze vier zeer zeldzame ziekten unieke aantallen patiënten.

Doelstellingen

- I) Het beter definiëren van de klinische en genetische kenmerken van vier leukodystrofieën, om informatieverstrekking en patiëntenzorg door artsen te verbeteren.
- II) Het verkrijgen van inzicht in het natuurlijk beloop van de ziekten om in de toekomst het evalueren van therapeutische behandelingen mogelijk te maken.
- III) Het vergroten van de kennis over de onderliggende ziektemechanismen.

RESULTATEN

In deze sectie worden voor de vier leukodystrofieën de belangrijkste onderzoeksresultaten beschreven, voorafgegaan door een introductie over de ziekte.

Leukoencefalopathie met hersenstam en ruggenmergafwijkingen en verhoogd lactaat (LBSL)

LBSL is een aandoening met een heel karakteristiek MRI patroon, waarop de witte stof van de hersenen en specifieke structuren in de hersenstam en het ruggenmerg een afwijkend signaal vertonen. De ziekte wordt meestal gekenmerkt door een langzaam progressieve verstoring van de normale functie van de pyramidebanen (de motorische banen), het cerebellum (de kleine hersenen die voor coördinatie zorgen) en de achterstrengen (de banen voor het gevoel). LBSL stond initieel bekend als een relatief milde ziekte, met presentatie van verschijnselen op latere kinderleeftijd. Door de zeldzaamheid van de ziekte was er in 2012 nog maar weinig bekend over het ziektebeloop en de variatie in ernst.

Wij hebben een studie verricht onder 78 patiënten om een beter inzicht te krijgen in het spectrum van de ziekte. In hoofdstuk 2 beschrijven we dat de ziekte zeer uiteenlopend kan verlopen, van presentatie in het eerste levensjaar met snelle achteruitgang en vroeg overlijden, tot presentatie op de volwassen leeftijd met een mild ziektebeloop. Met uitzondering van kinderen bij wie de ziekte zich al op heel jonge leeftijd openbaart, gaan patiënten over het algemeen zeer langzaam achteruit. Volledige rolstoelafhankelijkheid is zeldzaam en komt doorgaans pas op volwassen leeftijd voor. Ernstige gevallen uitgezonderd, lijkt het erop dat de meeste patiënten met LBSL een normale levensverwachting hebben.

LBSL is een recessieve ziekte; patiënten erven van beide ouders een mutatie in het *DARS2* gen. *DARS2* codeert voor het eiwit “mitochondriaal aspartyl-tRNA synthetase” (mtAspRS). Dit is een enzym dat een belangrijke functie vervult in de mitochondriën, de energiecentrales van de cellen in het lichaam. We presenteren in hoofdstuk 2 een overzicht van verschillende *DARS2* mutaties die zijn gevonden bij LBSL patiënten. Een van de observaties was dat bijna alle patiënten een specifiek type mutatie hebben, een zogeheten splice-site mutatie in intron 2, die ervoor zorgt dat een deel van het mtAspRS eiwit niet gevormd wordt. Veel patiënten zouden dus baat hebben bij een therapie die het effect van deze splice-site mutatie ongedaan maakt. In hoofdstuk 2 beschrijven we hoe we via laboratoriumonderzoek een middel hebben geïdentificeerd dat aangrijpt op de splice-site mutatie en de vorming van het eiwit gunstig beïnvloedt: cantharidine. Helaas is dit middel erg giftig, waardoor het niet zomaar als behandeling kan worden ingezet. Er wordt veel onderzoek gedaan naar cantharidine omdat het ook effectief is gebleken in de behandeling van kanker. Ons onderzoek heeft aangetoond dat het principe werkt. Het zoeken naar een minder toxische variant van het middel lijkt een veelbelovende weg vooruit in de behandeling van LBSL.

Megalencefale leukoencefalopathie met subcorticale cysten (MLC)

De hersenen liggen goed beschermd in een schedel. Het gevolg van deze harde bescherming is dat er nauwelijks ruimte is voor verandering van volume van de inhoud van die schedel. Een kleine toename van het volume, door bijvoorbeeld bloeding of zwelling, leidt tot stijging van de druk en beknelling van hersenweefsel, hetgeen desastreuze gevolgen kan hebben (“inklemming”). Om dergelijke schade te beperken zijn de hersenen uitgerust met een ingenieus systeem voor volumeregulatie. Alleen in de eerste 1 à 2 levensjaren is zwelling van de hersenen minder een probleem, omdat de schedelnaden nog open zijn en versterkte groei van het hoofd toelaten. Bij de ziekte MLC is er iets mis met deze volumeregulatie, waardoor er in het eerste levensjaar zwelling van de hersenen optreedt. Toename van de hoofdomtrek (megalencefalie) is doorgaans het eerste verschijnsel van de ziekte, zonder dat er op dat moment andere symptomen zijn. De MRI van de hersenen toont dat de witte stof een abnormaal signaal heeft en gezwollen is. Ook zijn er cysten in de hersenen: holtes gevuld met vocht. Er zijn twee verschillende vormen van de ziekte: de klassieke vorm, waarbij patiënten langzaam achteruit gaan, en de verbeterende vorm, waarbij in de loop van de tijd vooruitgang optreedt.

Omdat er nooit systematisch was gekeken naar de klinische en MRI kenmerken van de ziekte in een grote groep patiënten, zijn wij een samenwerking gestart met een internationale groep artsen. Het doel was om de ziektekenmerken beter in kaart te brengen en om te kijken of er bepaalde eigenschappen zijn, die helpen bij het onderscheid maken tussen verschillende vormen van de ziekte. In [hoofdstuk 3](#) beschrijven we de ziekte- en MRI kenmerken onder 242 MLC patiënten. Bij de meeste patiënten met klassieke MLC werd gedurende de eerste jaren na de start van de ziekte een langzame achteruitgang van de motoriek gezien. Opvallend was dat wanneer patiënten op de leeftijd van 15 jaar nog niet volledig rolstoelafhankelijk waren, zij ook hierna doorgaans het loopvermogen behielden. Er werd een laag sterftegetal gezien. De 38 patiënten met verbeterende MLC hadden een duidelijk milder ziektebeloop met behoud van motorische functies. Intellectuele beperkingen en autisme kwamen wel relatief veel voor in deze groep. We konden enkele radiologische kenmerken identificeren die in de vroege fase van de ziekte differentiëren tussen klassieke en verbeterende MLC. We vonden geen verschil tussen klassieke MLC door *MLC1* mutaties en MLC door *GLIALCAM* mutaties. De resultaten van de studie kunnen artsen van MLC patiënten helpen bij het bieden van medische zorg en verstrekken van informatie over het ziektebeloop aan patiënten en het gericht aanvragen van genetisch onderzoek naar de ziekte. Naar aanleiding van observaties op het gebied van epileptische aanvallen bij patiënten met MLC werd er een nieuwe studie opgezet waarbij een ziektemodel voor MLC werd gebruikt om aan te tonen dat de ziekte waarschijnlijk berust op een defect in de kaliumbuffering in de hersenen.

Hypomyelinisatie met atrofie van de basale kernen en het cerebellum (H-ABC)

Bij H-ABC patiënten is er een verstoring van de normale aanleg van myeline in de hersenen. Bovendien toont MRI dat specifieke centrale kernen in de hersenen afwezig zijn of in verminderde mate aanwezig. De zieke presenteert zich in de eerste levensjaren. De belangrijkste symptomen zijn spasticiteit, coördinatieproblemen en de aanwezigheid van ongewilde bewegingen. Bij de zoektocht naar de genetische oorzaak van H-ABC in 2013 werden 11 patiënten geselecteerd aan de hand van strenge MRI criteria en vergelijkbare klinische verschijnselen. Er werd ontdekt dat deze patiënten allen dezelfde dominante mutatie hadden in het *TUBB4A* gen. De identificatie van het genetisch defect maakte het mogelijk om vervolgens in een grotere groep patiënten te bestuderen wat de ziektekenmerken waren. In [hoofdstuk 4](#) beschrijven we de ziekte en MRI kenmerken onder 42 genetisch gediagnosticeerde patiënten. Er bleken ook atypische gevallen van de ziekte te zijn en er waren sterke aanwijzingen dat de ernst en vorm van de ziekte nauw samenhangt met de specifieke lokalisatie van de mutatie in het *TUBB4A* gen. In dezelfde periode is ontdekt dat *TUBB4A* mutaties ook geassocieerd zijn met een andere neurologische ziekte, namelijk Dystonie type 4. Deze ziekte komt doorgaans pas op volwassen leeftijd aan het licht en gaat niet gepaard met MRI afwijkingen. Vervolgens bleken ook diverse gevallen van hypomyelinisatie zonder basale kernen afwijkingen te berusten op mutaties in dit gen. Deze klinische observaties in patiënten waren de basis voor vervolgstudies in het laboratorium die hebben bijgedragen aan nieuw inzichten in het onderliggende ziektemechanisme.

Bij een klein deel van de patiënten die aan de MRI kenmerken van H-ABC voldeden, kon bij DNA onderzoek geen mutatie in het *TUBB4A* gen gevonden worden. Dit deed vermoeden dat er nog een tweede gen geassocieerd is met de ziekte. Het nader bestuderen van de onopgeloste gevallen bracht het inzicht dat verschillende patiënten afkomstig waren uit families met een Roma (zigeuner) achtergrond. Ook bleken ouders van de patiënten veelal verwant te zijn. Derhalve was er een sterke verdenking op een erfelijke aandoening met homozygote overerving, waarbij patiënten van beide ouders dezelfde genetische variant overerven. Geavanceerd genetisch onderzoek toonde aan dat 16 patiënten dezelfde homozygote mutatie in het *UFM1* gen hadden ([hoofdstuk 5](#)). Alle patiënten met *UFM1* mutaties hadden een zeer ernstige ziekte met moeilijk behandelbare epilepsie en sterfte op de jonge kinderleeftijd. Screening onder verschillende Roma groeperingen toonde dat het dragerschap van deze mutatie in bepaalde delen in Europa erg hoog is. De ontdekking van de genetische oorzaak van deze vorm van H-ABC maakt het mogelijk om in risicogroepen dragerschapstesten of prenatale screenings te verrichten.

Vanishing White Matter (VWM)

Bij VWM, een van de vaakst voorkomende leukodystrofieën, is er een proces gaande waarbij de witte stof van de hersenen verdwijnt en geleidelijk wordt vervangen door vloeistof. Het gevolg is, dat de hersenen van patiënten steeds minder goed

functioneren en zij onder andere problemen krijgen met de motoriek. In eerste instantie werd VWM vooral gediagnosticeerd bij jonge kinderen, met een presentatie tussen het 2^e en 6^e levensjaar. Later werd duidelijk dat er ook gevallen zijn die zich op veel jongere of juist veel latere leeftijd openbaren. De ziekte berust op mutaties in 5 verschillende genen die coderen voor eiwitten die een cruciale rol spelen bij de regulatie van de vertaling van genetische informatie naar eiwit, in het bijzonder in omstandigheden waarbij cellen in stress verkeren. Een typerend kenmerk van de ziekte is dat bepaalde stressoren, zoals een infectie met koorts of een val op het hoofd, ervoor kunnen zorgen dat patiënten plotseling achteruitgaan, en zelfs in coma komen of overlijden.

Om meer inzicht te krijgen in het beloop van deze ziekte en de relatie met het genotype is er in 2004 een database gestart waarin gedetailleerde informatie over het ziektebeloop werd verzameld. In [hoofdstuk 6](#) beschrijven we de resultaten van een 12,5 jaar durende studie naar het natuurlijke beloop van de ziekte onder 296 genetisch bevestigde patiënten. Er is sprake van een zeer uiteenlopend ziektebeloop, variërend van gevallen waarbij de eerste symptomen al voor de geboorte aan het licht komen en waarbij patiënten snel overlijden, tot presentatie op de volwassenen leeftijd met een relatief mild beloop. Een vroege beginleeftijd bleek een ongunstige voorspeller voor de uitkomst. Andere voorspellers die samenhangen met een ernstiger beloop waren de aanwezigheid van epileptische aanvallen en de aanwezigheid van episodische achteruitgang uitgelokt door stressoren. Het is dus van groot belang om maatregelen te nemen om de invloed van dergelijke stressoren tegen te gaan. De bevindingen van deze studie illustreren dat alleen het hebben van de diagnose VWM nog niet veel zegt over het te verwachten ziektebeloop. Het is voor het counselen van patiënten en families essentieel om kennis te hebben over de invloed van andere factoren, zoals de beginleeftijd.

Om meer inzicht te krijgen in de impact van de ziekte VWM op het dagelijks leven van patiënten hebben we onderzoek gedaan naar domeinen van handicap en de impact van de ziekte op de kwaliteit van leven. In [hoofdstuk 7](#) beschrijven we het ziektebeloop aan de hand van twee gestandaardiseerde vragenlijsten over handicap, de Health Utilities Index (HUI) en Guy's Neurological Disability Scale (GNDS). De data tonen dat het merendeel van de patiënten veelal eerst problemen krijgt met het lopen en de handvaardigheid, vooral op de kinderleeftijd. Zij krijgen doorgaans pas in een later stadium problemen met het denken. Daar staat tegenover dat cognitieve problemen bij patiënten met een ziekte debuut op de volwassen leeftijd juist vaak al vroeg aanwezig zijn. In een gevorderd stadium van de ziekte doen zich ook problemen voor op het gebied van spraak en de functie van blaas en darmen.

De HUI biedt de mogelijkheid om het functioneren van patiënten af te zetten tegen het oordeel van gezonde mensen over een bepaalde gezondheidstoestand. Een opvallende bevinding was dat buitenstaanders de levenskwaliteit van patiënten met VWM doorgaans zeer laag of zelfs als ontoereikend zouden beoordelen, terwijl patiënten met de ziekte of hun of families vaak nog veel levensvreugde ervaren.

Al met al bieden de bevindingen inzicht in het ziektebeloop voor verschillende varianten van de ziekte. De in [hoofdstuk 6](#) en [7](#) besproken data over het natuurlijke beloop van VWM dragen bij aan de planning van therapeutische trials.

RELEVANTIE

Dit proefschrift biedt nieuwe inzichten in het ziektebeloop van enkele leukodystrofieën. Het onderzoek draagt bij aan een betere herkenbaarheid van de ziektekenmerken en daarmee de kans op het stellen van een juiste diagnose. De opgedane kennis helpt artsen bij het beter informeren van patiënten en families met LBSL, MLC, H-ABC en VWM over het te verwachten ziektebeloop. Daarnaast dragen observaties over ziekte-eigenschappen bij aan het beter begrijpen van de onderliggende ziektemechanismen. Vooruitgangen in technologische ontwikkelingen op het gebied van therapieën, zoals gentherapie en stamceltherapie, bieden hoop voor curatieve behandeling voor een toenemend aantal leukodystrofieën. Ook voor het opzetten en evalueren van behandelingsstudies is informatie over het ziektebeloop en onderlinge variatie tussen patiënten onmisbaar. Ondanks de enorme vooruitgang op het gebied van kennis over leukodystrofieën, blijven er nog vele vragen. Gezien de complexiteit en zeldzaamheid van de ziekten is samenwerking, zowel internationaal als interdisciplinair, de sleutel voor verdere vooruitgang.