Niet-acute cerebellaire ataxie

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Vereniging Klinische Genetica Nederland

IN SAMENWERKING MET
Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN NIET-ACUTE CEREBELLAIRE ATAXIE
© 2014 Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Mercatorlaan 1200
Postbus 20050
3502 LB UTRECHT
Tel. 030- 282 33 43
E-mail: vereniging@neurologie.nl
Website: http://www.neurologie.nl

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.
Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling van de werkgroep

- Mw. dr. E. Brusse, neuroloog, Erasmus Medisch Cetrum Rotterdam, voorzitter
- Prof. dr. H.P.H.Kremer, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. B.P.C. van de Warrenburg, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen
- Mw. dr. J.A. Maat-Kievit, klinisch geneticus, Erasmus Medisch Cetrum Rotterdam
- Mw. dr. S. Vermeer, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen
- Mw. drs. C.C.Verschuuren-Bemelmans, klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Mw. dr. I.J.M. de Groot, revalidatiearts, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen
- Dr. H. Scheffer, klinisch moleculair geneticus, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen
- Mw. dr. M.A. Pols, beleidsmedewerker/senior adviseur, Nederlandse Vereniging voor Neurologie/Orde van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Samenvatting van de aanbevelingen 5

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding 8

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling 10

Hoofdstuk 3 Diagnostiek 13
3.1 Inleiding diagnostiek 13
3.2 Achtergrondinformatie subtypes cerebellaire ataxie 22
3.3 Glutenataxie 28
3.4 Alcohol en cerebellaire ataxie 32
3.5 Diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA) 35
3.5.1 Functionele beeldvorming (SPECT/PET) in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA) 35
3.5.2 Het sfincter-EMG in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA) 38
3.6 Indicatie voor DNA-diagnostiek naar FXTAS 41
3.7 SCA8: een pathogene mutatie? 44
3.8 Genetische diagnostiek bij sporadische late onset cerebellaire ataxie (LOCA) 48

Hoofdstuk 4 Behandeling en begeleiding 54
4.1 Inleiding 54
4.2 Medicamenteuze behandeling van mitochondriële aandoeningen met cerebellaire ataxie 55
4.3 Behandeling van de ziekte van Nieman-Pick type C met miglustat 70
4.4 Revalidatie 75

Hoofdstuk 5 Counseling 79
5.1 Inleiding 79
5.2 Risico voor verwanten 80
5.3 Is CAG-repeatlengte een voorspeller voor de leeftijd van ontstaan? 82

Bijlage 1 Belangenverklaringen 85
Bijlage 2 Zoekstrategieën 86
Bijlage 3 Kennislacunes 96

Samenvatting van de aanbevelingen

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire klinische richtlijn 'Niet-acute cerebellaire ataxie'. Deze richtlijn is tot stand gekomen met de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO) methodiek. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie en de overige aanbevelingen verwezen naar de volledige richtlijn.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

3.3 Glutenataxie

Bepaal bij alle patiënten met een sporadische, langzaam-progressieve cerebellaire ataxie de met coeliakie geassocieerde antistoffen (anti-gliadine, anti-endomysium, en anti-tissue-transglutaminase) ondanks de onduidelijkheid over de causale relatie tussen de antistoffen en ataxie en over de gevolgen van de diagnose.

Verwijs bij een afwijkende uitslag naar een maag-darm-lever (MDL-) arts, ook in de afwezigheid van gastro-intestinale klachten.

Bespreek de onzekerheid over de relatie tussen deze antistoffen en de ataxie openlijk met de patiënt.

Stel geen glutenvrij dieet in bij glutenataxie als geen sprake is van coeliakie.

3.4 Alcohol en cerebellaire ataxie

Vraag bij iedere patiënt met een op latere leeftijd (na het 15e jaar) ontstane langzaam progressieve niet-familiaire cerebellaire ataxie naar alcoholgebruik en -misbruik door middel van anamnese en hetero-anamnese.

Gebruik bij de verdenking op overmatig gebruik van alcohol een screeningsinstrument als de AUDIT. Eventueel kan de diagnose ondersteund worden door bepaling van gamma-GT en CDT (koolhydraat deficiënt transferrine).

Bepaal bij iedere patiënt bij wie sprake is van een langzaam progressieve niet-familiaire cerebellaire ataxie en bij wie enig vermoeden bestaat van excessief alcoholgebruik het vitamine B1 in het serum.

Zoek bij twijfel naar een andere oorzaak voor de cerebellaire ataxie.

3.5 Diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)

3.5.1 Functionele beeldvorming (SPECT/PET) in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)

De werkgroep ziet slechts een kleine rol voor het gebruik van SPECT en FDG-PET scans bij de diagnostiek van MSA-C. Gebruik alleen als de patiënt niet aan de klinische criteria voldoet en men de beschikking heeft over een op dit gebied ervaren nucleair geneeskundige, de (DAT) SPECT- en FDG-PET-scan als ondersteund bewijs voor de diagnose MSA-C. De werkgroep conformeert zich hiermee aan de internationale consensuscriteria.

3.5.2 Het sfincter-EMG in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)

Gebruik geen sfincter-EMG als diagnostisch instrument voor het vaststellen van de diagnose MSA-C bij patiënten met een cerebellair syndroom.

3.6 Indicatie voor DNA-diagnostiek naar FXTAS

Verricht DNA-onderzoek naar *FMR1*-premutaties bij mannen met een anderszins onverklaarde progressieve cerebellaire ataxie en een debuutleeftijd van boven de 50 jaar. Bij vrouwen is geen routinematig DNA-onderzoek geïndiceerd.

3.7 SCA8: een pathogene mutatie?

Wanneer op SCA8 getest wordt, neem dan terughoudendheid in acht bij de interpretatie van de test:

- Wanneer er sprake blijkt te zijn van een verlengde repeat in een familie met een typisch autosomaal dominant overervingspatroon, waarin alle aangedane individuen de SCA8-expansie bezitten, kan verteld worden dat de expansie 'waarschijnlijk' de oorzaak is.
- Wanneer sommige aangedane familieleden de expansie niet bezitten, is deze 'niet de oorzaak van', wel 'mogelijk bijdragend aan' de ataxie.
- Indien er sprake is van een sporadische of een (mogelijke) recessieve aandoening en er wordt een SCA8 expansie gevonden (bij alle aangedane individuen in de familie), kan gesteld worden dat de expansie 'mogelijk bijdragend' is aan de ataxie. Er zal wel verder gezocht moeten worden naar recessieve mutaties.

Het testen op een verlengde SCA8-repeat dient in de derde lijn plaats te vinden in overleg met een klinisch geneticus.

3.8 Genetische diagnostiek bij sporadische late onset cerebellaire ataxie (LOCA)

Verricht bij sporadische patiënten met cerebellaire ataxie en een late leeftijd van ontstaan (30-50 jaar) genetische diagnostiek in de genen SCA 1,2,3,6,7, FXN en zeker bij bijkomende neuropathie ook POLG.

De kliniek van de patiënt kan richting geven aan welke DNA diagnostiek verder zinvol is. Bij een beginleeftijd >50 jaar wordt van de 7 hier bovengenoemde genen in eerste instantie alleen SCA6 ingezet.

Bij mannen boven de 50 jaar met sporadische ataxie en een late leeftijd van ontstaan wordt diagnostiek in het FMR1 gen aanbevolen.

Hoofdstuk 4 Behandeling en begeleiding

4.2 Medicamenteuze behandeling van mitochondriële aandoeningen met cerebellaire ataxie

De werkgroep is van mening dat er terughoudendheid is geboden bij het behandelen van patiënten met mitochondriële ataxie met vitamines, voedingssupplementen of farmacologische therapie, waaronder ook de behandeling met idebenone bij patiënten met de ziekte van Friedreich.

4.3 Behandeling van de ziekte van Nieman-Pick type C met miglustat

Verwijs patiënten met Niemann-Pick type C voor behandeling naar een centrum waar voldoende expertise aanwezig is met betrekking tot deze aandoening, omdat de klinische effectiviteit van miglustat nog onvoldoende is aangetoond, terwijl de kosten van de behandeling hoog zijn.

4.4 Revalidatie

Bied de patiënt met cerebellaire ataxie functionele training aan, zoals looptraining of ADL-training al dan niet als gecombineerde multidisciplinaire paramedische training onder aansturing van een revalidatiearts.

Hoofdstuk 5 Counseling

5.2 Risico voor verwanten

Om meer inzicht te verkrijgen in het risico voor verwanten is een uitgebreide familieanamnese met navraag naar bloedverwantschap en naar afkomst uit een genetisch geïsoleerde bevolkingsgroep en het maken van een drie-generatie stamboom wenselijk.

5.3 Is CAG-repeatlengte een voorspeller voor de leeftijd van ontstaan?

De werkgroep adviseert de CAG repeatlengte niet te gebruiken als voorspeller van de leeftijd van ontstaan van ataxie bij presymptomatische dragers van SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 en DRPLA.

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De cerebellaire ataxieën vormen een zeer heterogene groep van op zichzelf zeldzame erfelijke en sporadische aandoeningen. De totale prevalentie van cerebellaire ataxieën is niet goed bekend. In Wales is een onderzoek gedaan naar het voorkomen van late-onset cerebellaire ataxieën (hereditaire en idiopathische cerebellaire ataxie, ontstaan op de leeftijd van 18 jaar of ouder, waarbij geen sprake was van MSA of een niet-neurodegeneratieve oorzaak, zoals alcoholabusus). In deze studie werd de prevalentie van late-onset cerebellaire ataxie geschat op 11,3 per 100.000 (Muzaimi, 2004). Er is geen reden om aan te nemen dat in Nederland dit getal heel anders zou liggen. Van een aantal subgroepen is wel een preciezere schatting van de prevalentie te noemen: de prevalentie van autosomaal dominante cerebellaire ataxieën (ADCA's) in Nederland is ongeveer 3 per 100.000 (Warrenburg, van de, 2002). Van de meest voorkomende vorm van autosomaal recessieve ataxie, de ataxie van Friedreich, is de prevalentie 2-4 per 100.000. In de groep van multi-systeem-atrofieën (MSA) worden prevalenties aangegeven variërend van 2 tot 5 per 100.000 (Klockgether, 2010; Fogel, 2007). De prevalentie van neurodegeneratieve cerebellaire ataxie zou daarmee in Nederland tussen de 13 en 16 per 100.000 kunnen liggen.

Het diagnostische traject is vaak lastig, onder meer omdat de prevalentie van de individuele aandoeningen laag is. Bovendien is de nomenclatuur bij de huidige classificaties niet altijd eenduidig. Hoewel op dit moment veel van de cerebellaire ataxieën onbehandelbaar zijn, zijn er subtypes die wel een specifieke behandeling behoeven. Daarnaast is het voor patiënt en familie van groot belang om vast te stellen of er sprake is van een hereditaire ataxie en daarbij adequate counseling aan te bieden. Verder is een juiste diagnose belangrijk voor prognosestelling, goede begeleiding en opsporen van eventuele bijkomende verschijnselen. Tenslotte ontbreekt een goede richtlijn voor het inzetten van een revalidatietraject en de (para)medische begeleiding.

1.2 Doel van de richtlijn

Deze landelijke richtlijn 'cerebellaire ataxie bij volwassenen' bestaat uit aanbevelingen voor de diagnostiek van cerebellaire ataxieën en geeft aanknopingspunten voor behandeling, begeleiding en counseling. De richtlijn berust zoveel mogelijk op resultaten van wetenschappelijk onderzoek en consensus-overleg. De richtlijn gaat uitgebreid in op klinische aanknopingspunten die richting geven aan de diagnostiek en de daaropvolgende minimale hoeveelheid diagnostische hulpmiddelen die nodig zijn om tot een diagnose te komen. Deze richtlijn is bruikbaar voor specialisten in de tweede lijn, waarbij tevens aangegeven wordt wanneer verwijzing naar de derde lijn meerwaarde biedt. Ook geeft de richtlijn aanbevelingen voor erfelijkheidsadvisering. Tenslotte is gekeken naar wetenschappelijk bewijs en aanbevelingen betreffende de behandeling. Dit is gericht op zowel de medicamenteuze behandeling (symptomatisch en therapeutisch) als op het revalidatietraject en de (para)medische begeleiding.

Hiermee beogen we zowel een adequaat, meer uniform en efficiënt diagnostisch traject alsook een beter onderbouwde en gestandaardiseerde (para)medische begeleiding voor volwassen patiënten met een cerebellaire ataxie.

1.3 Afbakening van de richtlijn

De richtlijn heeft betrekking op volwassen patiënten met een chronisch progressieve cerebellaire ataxie. Cerebellaire ataxie kenmerkt zich door een stoornis van de coördinatie van het looppatroon, van de ledematen, van de oogbewegingen en van de spraak. Daarnaast kunnen ook andere neurologische symptomen optreden, zoals (extra)piramidale verschijnselen, visusstoornissen en polyneuropathie.

Met volwassen patiënten bedoelen we hier patiënten van 16 jaar en ouder. Opgemerkt moet worden dat deze leeftijdsgrens niet absoluut is en met enige flexibiliteit geïnterpreteerd kan worden. Zo is bekend dat bij verschillende SCA-subtypes door het fenomeen anticipatie de beginleeftijd in opeenvolgende generaties kan verschuiven naar de kinderleeftijd (Durr, 2010). De richtlijn is niet specifiek ontwikkeld voor de hereditaire en metabole syndromen van de vroege kinderleeftijd, die gepaard kunnen gaan met ataxie, en evenmin voor de congenitale ataxieën.
Met betrekking tot acute en subacute oorzaken van cerebellaire ataxie, zoals MS, cerebrovasculaire incidenten, acute intoxicaties of tumoren van het cerebellum mag verwacht worden dat zij in een eerder stadium van de diagnostische fase zijn uitgesloten; dat geldt ook voor de paraneoplastische cerebellaire syndromen, die over het algemeen eveneens een subacuut ontstaan kennen, met een snel progressief beloop. Omdat er toch overlap kan zijn met de diagnostische fase van de meer chronische cerebellaire ataxieën, wordt in de richtlijn op een aantal plaatsten wel verwezen naar de bovengenoemde aandoeningen als differentiaaldiagnostische overwegingen. Voor een uitgebreide uitwerking van de diagnostiek en behandeling van MS, beroerte, intoxicaties, tumoren en paraneoplastische syndromen verwijzen we echter naar de specifieke literatuur (zie o.a. Panzer, 2011).

1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair bedoeld voor neurologen, klinisch en moleculair genetici en revalidatieartsen en wordt ook vanuit de betreffende beroepsgroepen ondersteund.

Literatuur

- Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.,* 9, 885-894.
- Fogel, B.L. and Perlman, S. (2007). Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol.,* 6, 245-57.
- Klockgether, T. (2010). Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.,* 9, 94-104.
- Muzaimi, M.B., Thomas, J., Palmer-Smith, S., Rosser, L., Harper, P.S., Wiles, C.M., Ravine, D., Robertson, N.P. (2004). Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. *J Neurol Neurosurg Psych,* 75, 1129-34.
- Panzer, J. and Dalmau, J. (2011). Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol*., 24, 346-53.
- Van de Warrenburg, B.P., Sinke, R.J., Verschuuren-Bemelmans, C.C., Scheffer, H., Brunt, E.R., Ippel, P.F., Maat-Kievit, J.A., Dooijes, D., Notermans, N.C., Lindhout, D., Knoers, N.V., Kremer, H.P. (2002). Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology,* 58, 702-8.

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen in het rapport 'Richtlijnen 2.0' van de adviescommisssie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen (www.agreecollaboration.org).

2.2 Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2010 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met niet-acute cerebellaire ataxie (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).
De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.
De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

2.3 Belangenverklaring

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan vindt u in bijlage 1.

2.4 Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. In de eerste vergadering zijn deze besproken met de werkgroep. Tevens is de ADCA-vereniging in staat gesteld knelpunten aan te dragen.

2.5 Patiëntenparticipatie

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het betrekken van de ADCA-vereniging. Deze heeft geen specifieke knelpunten benoemd. De ADCA-vereniging is ook betrokken in de commentaarronde.

2.6 Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Indien mogelijk werden per uitgangsvraag de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten vastgesteld.

2.7 Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen (Medline, Artsennet, Guidelines International Network, Trip en National guideline clearinghouse) en naar systematische reviews (Medline en Cochrane Library), en met een gericht filter op aprtikelen met betrekking tot patiëntenperspectief. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op relevantie. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De gehanteerde zoekstrategieën zijn te vinden in bijlage 2.

2.8 Beoordelen en samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordeling van literatuur werd gedaan aan de hand van de EBRO methodiek (Van Everdingen, 2004). Individuele studies werden beoordeeld op onderzoeksopzet/design. Naar aanleiding van deze beoordeling werd het bewijsniveau van studies bepaald volgens de classificatie in tabel 2.1. Een samenvatting van de literatuur en het bewijsniveau van de relevante studies zijn in de richtlijntekst terug te vinden onder de kopjes 'samenvatting van de literatuur' en 'conclusie'.

Tabel 2.1. EBRO indeling van de kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	**Diagnostisch accuratesse onderzoek**	**Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose**
A1	Meta-analyse van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	
A2	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek	

Tabel 2.2: Niveau van bewijs van de conclusie

Conclusie gebaseerd op	
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

2.9 Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overwegingen'.

2.10 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

2.11 Indicatorontwikkeling

De werkgroep heeft besloten om geen indicatoren te ontwikkelen. Omdat de aandoening zo zeldzaam is, zullen de kleine getallen een zinvolle interpretatie van meetresultaten onmogelijk maken.

2.12 Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoeken waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor onderzoek staat in bijlage 3.

2.13 Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de besturen van de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen verstuurd voor autorisatie.

2.14 Implementatie

Tijdens de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en instellingen. Van deze richtlijn zal een elektronische versie worden gepubliceerd. De elektronische versie is te downloaden vanaf de website van de NVN en andere participerende verenigingen en van de Kwaliteitskoepel: www.kwaliteitskoepel.nl.

2.15 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

2.16 Herziening

Uiterlijk in 2017 bepaalt het bestuur van de NVN of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
De NVN is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

2.17 Referenties

- The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) Instrument, www.agreecollaboration.org.
- Everdingen, J.J.E. van, Burgers, J.S., Assendelft, W.J.J., Swinkels, J.A., van Barneveld, T.A., Klundert, J.L.M. van de (2004). Evidence-based richtlijnontwikkeling. *Bohn Stafleu Van Loghum*. ISBN 90-76316-13-9
- Raad Kwaliteit, Adviescommissie Richtlijnen. (2011). Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

3.1 Inleiding diagnostiek

Definitie en klinische kenmerken cerebellaire ataxie

Cerebellaire ataxie (het Griekse ataxia betekent wanorde) is gedefinieerd als een coördinatiestoornis ten gevolge van een aandoening van de kleine hersenen. Het cerebellum reguleert de afstemming van de motoriek bij de uitvoering van een handeling.
De diagnose cerebellaire ataxie wordt primair gesteld op grond van de volgende klinische kenmerken:

- Gangataxie: breedbasisch, ongecoördineerd looppatroon (dronkenmansgang)
- Ataxie van de ledematen:
  - Hypermetrie: doelgerichte bewegingen schieten hun doel voorbij
  - Hypometrie: doelgerichte bewegingen worden voortijdig beëindigd en verlopen schokkerig
  - Intentietremor: tremor die toeneemt naarmate het doel benaderd wordt
  - Dysdiadochokinese: traag en schokkerig uitvoeren van alternerende bewegingen
- Coördinatiestoornis van de oogvolgbewegingen:
  - Hypermetrie of hypometrie van de snelle oogbewegingen (saccades)
  - Saccadische intrusies bij langzame oogvolgbewegingen (ook wel genoemd: catch-up saccades)
  - Nystagmus
- Cerebellaire dysarthrie: spraakstoornis met uitschieters in stemhoogte en volume en slechte articulatie.
- Cerebellaire dysphagie: slikstoornissen.

Deze symptomen kunnen geïsoleerd en in wisselende combinaties voorkomen.

Een cerebellaire ataxie moet onderscheiden worden van een sensore ataxie: hierbij is sprake van een coördinatiestoornis ten gevolge van een verstoorde proprioceptie, waarbij een goede terugkoppeling over de positie en beweging van de extremiteiten ontbreekt. Proprioceptieve sensibiliteitsstoornissen (gestoorde vibratie- positie- en bewegingszin) komen onder andere voor bij polyneuropathieën of letsel van de achterstrengen in het ruggenmerg. Een belangrijk verschil met de cerebellaire ataxie is dat de sensore ataxie voor een belangrijk deel gecompenseerd kan worden met het visuele systeem. Als een patiënt de bewegingen met gesloten ogen uitvoert neemt de ataxie duidelijk toe. Daarnaast bestaan bij een sensore ataxie geen oogbewegingsstoornissen, articulatie-stoornissen of slikstoornissen.
Bij veel hereditaire spinocerebellaire ataxieën kan overigens sprake zijn van een combinatie van cerebellaire ataxie en achterstrengstoornissen met sensore ataxie.

Classificatie cerebellaire ataxie

De cerebellaire ataxieën zijn te onderscheiden in:
1. Niet-hereditaire cerebellaire ataxieën
   a. verworven/symptomatisch
   b. degeneratief
2. Hereditaire cerebellaire ataxieën

Dit onderscheid is onder meer te maken op basis van het beloop en de familieanamnese. Een goede (familie)anamnese is naast het neurologisch onderzoek dan ook cruciaal voor de diagnostiek van patiënten met een cerebellaire ataxie. De diagnostische flowchart, die in hoofdstuk 3.2 is opgenomen is op deze familieanamnese gebaseerd.

Een acuut of subacuut beloop (duidelijk progressief binnen 3-6 maanden) wijst op een verworven danwel symptomatische ataxie en kent een andere differentiaaldiagnose.

Een aanvullende MRI van de hersenen kan specifieke aanwijzingen geven voor een symptomatische ataxie maar kan ook kenmerkend zijn voor en aantal degeneratieve ataxieën. Als de klinische diagnose cerebellaire ataxie is gesteld wordt daarom in de flowchart in eerste instantie de diagnostische informatie van de MRI-scan van de hersenen afgewogen *(voetnoot 2 flowchart).*

Familie-anamnese

Bij de familie-anamnese moet men meerdere generaties uitvragen, liefst uitgetekend in een stamboom. Vraag ook specifiek naar consanguiniteit (waarbij een autosomaal recessieve overerving meer waarschijnlijk is). Bij twijfel over familie-anamnese kan men overwegen familieleden neurologisch te onderzoeken. Als ouders of andere eerstegraads familieleden zijn overleden is het van belang de leeftijd van overlijden en de doodsoorzaak na te vragen (bij vroeg overlijden was het familielid wellicht te jong om symptomen te hebben, maar de doodsoorzaak kan ook gerelateerd zijn aan de erfelijke aandoening).
Vraag ook naar richtinggevende andere aandoeningen in de familie zoals doofheid, diabetes mellitus, spierziekten, epilepsie (o.a. suggestief voor mitochondrieel lijden) of mentale retardatie (Fragiele-X-syndroom bij kleinzonen van patiënten met FXTAS: fragiele-X-tremor-ataxie syndroom) *(voetnoot 6 en voetnoot 12 flowchart).*

Kenmerkend voor een recessieve overerving is een familie waarbij verschillende broers en zussen binnen één generatie zijn aangedaan. Bij geslachtsgebonden overerving zijn in principe alleen jongens of mannen aangedaan. Vrouwen zijn draagsters en de ziekte erft via de vrouwelijke lijn over. Bij autosomaal dominante overerving komt de ataxie in meerdere opeenvolgende generaties voor en kan ook overerving van man op man voorkomen. Deze overerving van vader op zoon is zelfs bewijzend voor een autosomaal dominante aandoening. Aandoeningen van het mitochondriële DNA erven via de maternale lijn over.
In het algemeen ontstaan autosmaal recessieve ataxieën op jongere leeftijd dan de autosomaal dominante cerebellaire ataxieën (ADCA's). Bij de ADCA's kan sprake zijn van anticipatie, waarbij de aandoening in de volgende generatie op jongere leeftijd ontstaat en ernstiger verloopt *(voetnoot 6 flowchart).*

Een mitochondriële aandoening kan worden overwogen als de cerebellaire ataxie onderdeel is van een multisysteemaandoening met bijvoorbeeld (myoclone) epilepsie, myopathie, polyneuropathie, stroke-like episodes, mentale retardatie, doofheid, cataract, retinitis pigmentosa of diabetes. Er zijn een aantal klinisch en genetisch goed gedefinieerde aandoeningen die veroorzaakt worden door mitochondriële DNA-mutaties, waarbij ook ataxie voorkomt. Voorbeelden zijn NARP (neuropathy, ataxia and retinitis pigmetosa), MERFF (myoclonus epilepsie met ragged red fibers) en MELAS (mitochondriële encephalomyopathie met lactaatacidose en stroke-like episodes) *(voetnoot 10 flowchart).*
Mitochondriële aandoeningen kunnen echter ook worden veroorzaakt door autosomale genetische mutaties. Het meest voorkomend is de cerebellaire ataxie gerelateerd aan een POLG mutatie (zie hoofdstuk 3.2).

Blijkt uit de familieanamnese dat er sprake is van een genetische ataxie met een bekende mutatie in de familie (en past het klinisch beeld van patiënt hierbij) dan kan direct gekozen worden voor gerichte DNA-diagnostiek *(voetnoot 1 flowchart).*
Is de familieanamnese positief met een duidelijke wijze van overerving, dan kan in de flowchart een specifiek diagnostisch traject worden gevolgd. Is er een negatieve familieanamnese, dan is een genetische cerebellaire ataxie niet uitgesloten. Men volgt dan de flowchart voor patiënten met een negatieve familieanamnese.

Verdere classificatie

Op basis van de familieanamnese en de aanvullende diagnostiek vindt verdere classificatie van de cerebellaire ataxieën als volgt plaats:

1. Niet-hereditaire cerebellaire ataxieën
    a. Verworven/symptomatisch
    b. Degeneratief
        MSA (Multi-systeematrofie)
        ILOCA (Early Onset-/Idiopathische Late Onset Cerebellaire Ataxie)
2. Hereditaire cerebellaire ataxieën
    a. Autosomaal dominant
    b. Autosomaal recessief
    c. X-gebonden
    d. Mitochondrieel

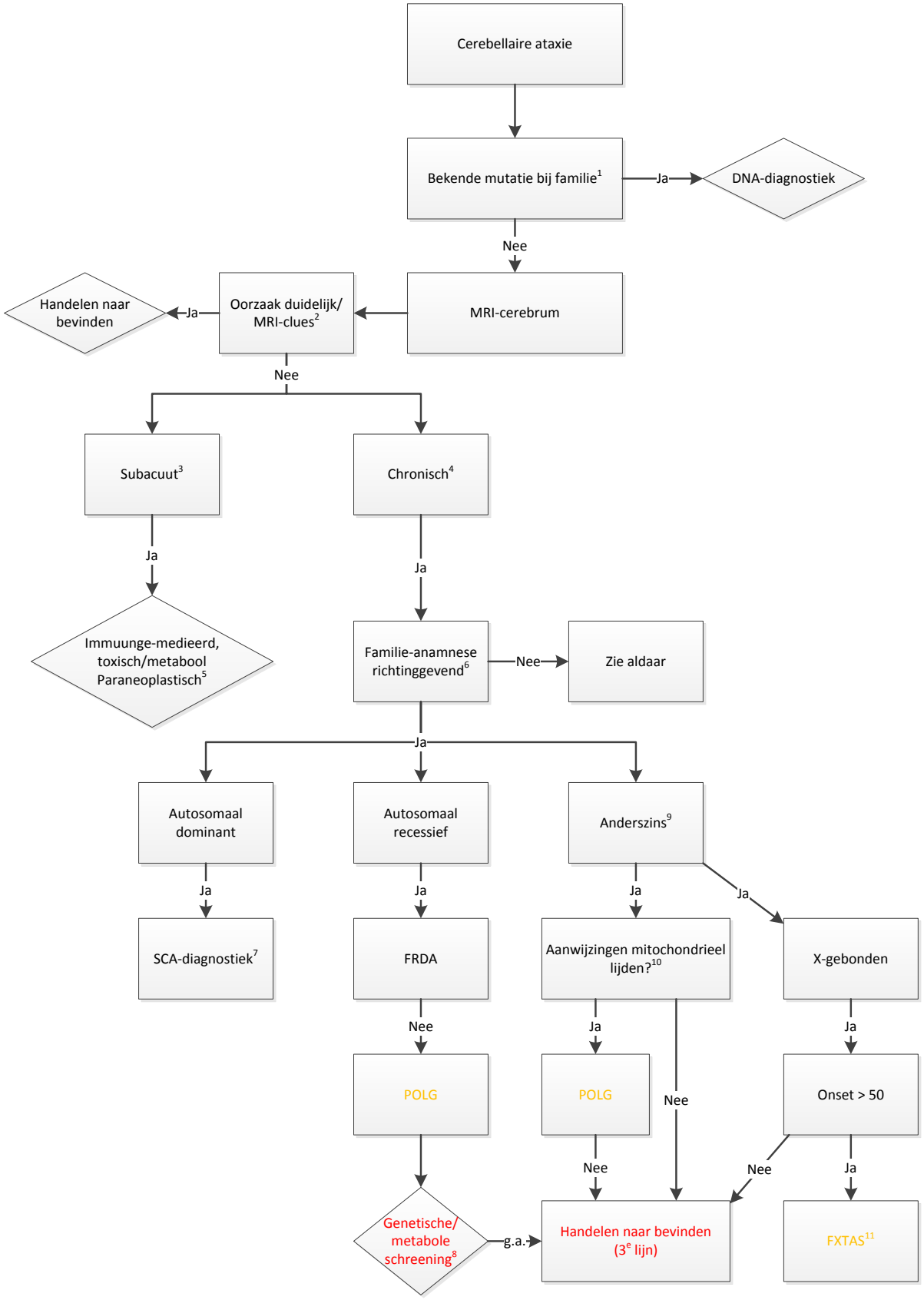
Op basis van specifieke klinische kenmerken kan richting worden gegeven aan het metabole en genetische onderzoek bij verdenking op genetische cerebellaire ataxieën. Dit vergt wel specifieke kennis of ervaring met dergelijke zeldzame aandoeningen, daarom wordt geadviseerd het grootste deel van deze diagnostiek te laten plaatsvinden in de derde lijn. In de tabel bij *voetnoot 8* wordt een overzicht gegeven van een aantal van de meest voorkomende autosomaal recessieve X-gebonden ataxie, waarbij ook genetisch en/of metabole diagnostiek in Nederland mogelijk is. Dit is zeker geen uitputtende tabel, daarvoor wordt verwezen naar actuele informatie op internet, o.a.

- Neuromuscular Homepage (http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/aindex.html);
- GeneReviews (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/);
- DNA diagnostiek Nederland (http://www.dnadiagnostiek.nl)

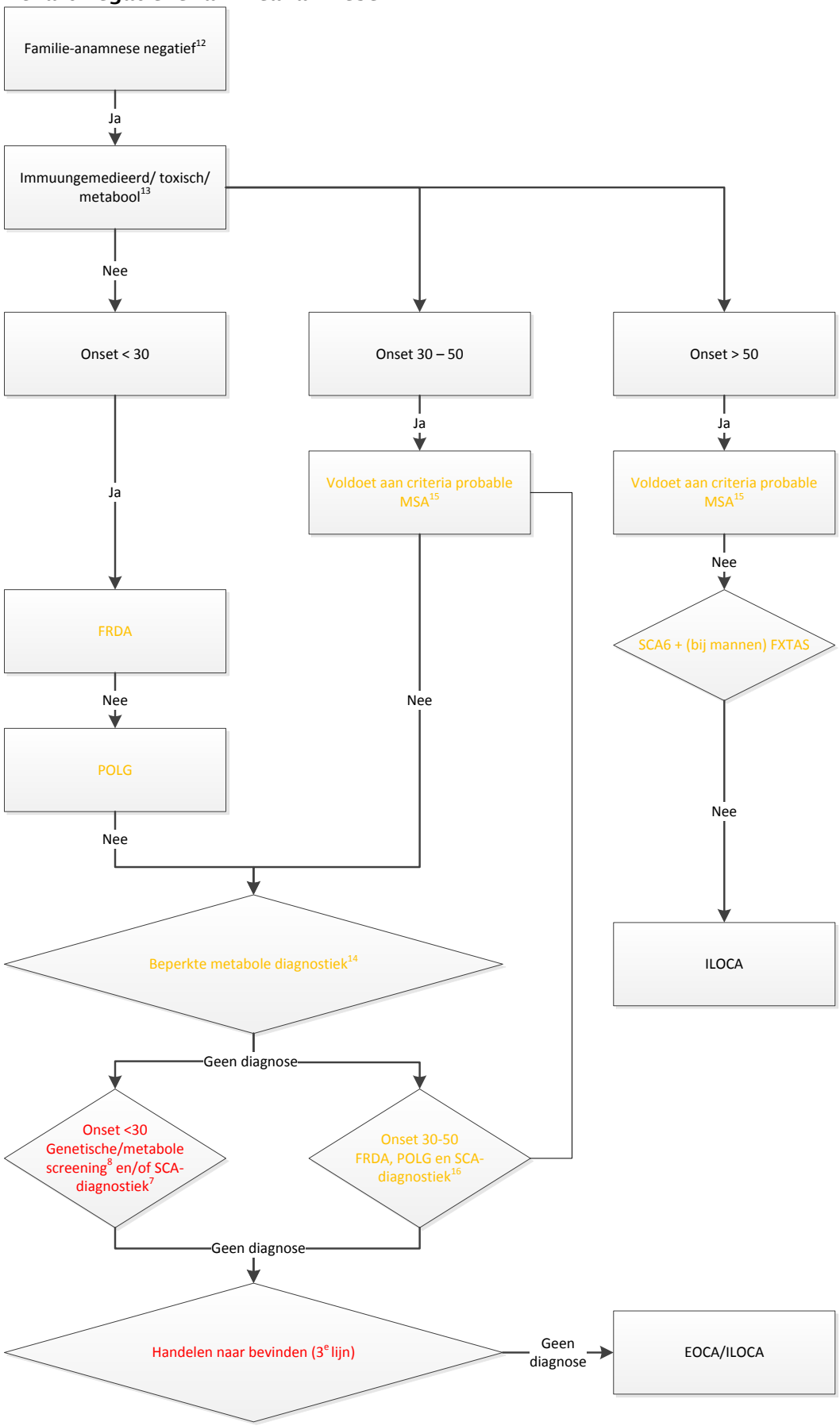
In hoofdstuk 3.2 wordt een korte samenvatting gegeven van enkele belangrijke subtypes van cerebellaire ataxie, die relatief vaker voorkomen en klinisch goed herkend kunnen worden.

In hoofdstuk 3.3-3.8 worden achtereenvolgens de diagnostische uitgangsvragen besproken die zijn gebruikt bij het opstellen van de flowchart. In de voetnoten van de flowchart wordt hier ook naar verwezen.

Flowchart positieve familieanamnese



Flowchart negatieve familieanamnese



Voetnoten bij de flowchart
Zie hoofdstuk 3.2. voor verdere achtergrondinformatie en hoofdstuk 3.5.1. en 3.5.2. voor uitgangsvragen over over de waarde van SPECT en sfincter EMG bij de diagnostiek van MSA.

1: Uit familieanamnese blijkt sprake van hereditaire cerebellaire ataxie met reeds aangetoonde mutatie en fenotype patiënt past bij deze mutatie.

2: Richtinggevende MRI-afwijkingen
(waarbij meervoorkomende afwijkingen zoals een neoplasma, MS-lesies en een infarct buiten beschouwing worden gelaten).

Afwijking	**Mogelijke onderliggende aandoening**
Cerebellaire atrofie	Heredodegeneratieve ataxie Alcoholische cerebellaire degeneratie Latere stadia paraneoplastische cerebellaire degeneratie Langdurig gebruik van bepaalde medicamenten (zie tabel bij noot 5)
'Hot cross bunn'-teken (kruis in de pons op transversale T2)	Heredodegeneratieve ataxie, o.a. multipele systeematrofie (maar niet specifiek)
Donkere rand om cerebellum en hersenstam op T2 of SWI	Superficiale siderosis
Laaghangende cerebellaire tonsillen	Chiari malformatie
Hyperintense, symmetrische afwijkingen diep in de wittestof van het cerebellum op T2 of FLAIR	*POLG* mutatie Langerhans histiocytosis Cerebrotendineuze xanthomatosis
Hyperintens signaal in de middelste cerebellaire pedunkel	Fragiele X tremor/ataxie syndroom (FXTAS) Multipele systeematrofie (MSA)
Hyperintense basale ganglia (m.n. T2/FLAIR)	Mitochondriële aandoeningen Ziekte van Creutzfeld-Jakob
Hypointense basale ganglia (m.n. T2/SWI/gradient echo)	Ijzerdepositie ('neurodegeneration with brain iron accumulation', zoals neuroferritinopathie) Kalkdepositie (hypoparathyreoidie) NB: CT kan differentiëren tussen kalk en ijzer
'Putaminal rim' (donker, geatrofieerd putamen met hyperintens lijntje lateraal op T2)	Multipele systeematrofie
Multipele, kleine aankleurende nodi diffuus in cerebellum op T1 met gadolineum	Leptomeningeale metastasen CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Enhancement Responsive to Steroids: dan ook betrokkenheid pons)
Wittestofafwijkingen cerebellum met atrofie cerebellum en stam m.u.z. van de pons op T2 (sagittaal)	Ziekte van Alexander
Afwijkend signaal diffuus van de cerebrale cortex op DWI	Ziekte van Creutzfeld-Jakob
Wittestofafwijkingen cerebraal	Lange differentiaaldiagnose, afhankelijk van patroon (Van der Knaap, Neurology 2009) O.a. leukodystrofieën, mitochondriële aandoeningen

3. Subacuut: duidelijk progressief beloop binnen 3-6 maanden.

4. Chronisch: langzaam progressief beloop over > 6 mnd.

5. Screening bij subacute ataxie: overweeg
   - Immuungemedieerde aandoeningen
     - anti-GAD
     - Hashimoto/SREAT
     - Para-infectieus
     - CLIPPERS
   - Toxisch/metabool
     - Wernicke
     - Medicatie: zie tabel
     - Hypoparathyreoidie
   - Paraneoplastisch
     - Paraneoplastische cerebellaire degeneratie
   - Degeneratief:
     - Creutzfeld-Jacob Disease (zie H 3.2 voor klinische samenvatting)

Tabel: Medicamenten waarbij ataxie als bijwerking beschreven is

Anti-epileptica	Fenytoine, carbamazepine, valproaat, topiramaat, vigabatrin, clobazam, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbamazepine, zonisamide
Cytostatica / immuunsuppressiva	5-FU, Ara-C, cytarabine, capecitabine, cyclosporine, fluorouracil, interferon, tacrolimus, irinotecan, paclitaxel
Psychiatrische medicatie	Clomipramine, lithium, maprotiline
Anti-microbiële middelen	Metronidazol, trimethoprim, raltegravir, colistine
Sedativa	Thiopental, propofol
Analgetica	Gabapentin, pregabaline, lidocaine, ziconotide
Cardiovasculaire medicatie	Amiodarone, atorvastatine, propafenon
Hormonale medicatie	Octreotide

6. Vraag meerdere generaties uit, liefst in stamboom. Zie ook inleiding (HOOFDSTUK3.1) voor verdere aandachtspunten.

7. Stappenplan DNA diagnostiek bij verdenking ADCA:
   - Stap 1: Klinische aanknopingspunten leidend tot gerichte diagnostiek:
     - ADCA met retinadegeneratie (opticusatrofie/maculadegeneratie): SCA7
     - ADCA met tremor vanaf kinderleeftijd, leer-/gedragsproblemen, langzame progressie, cerebellaire atrofie pas veel later in beloop: FGF14
     - ADCA met migraine of episodische vertigo: mutatie-analyse van het hele CACNA1A-gen.

   Indien niet voldaan aan 1 of uitslagen bij 1 negatief:
   - Stap 2: Eerst meest voorkomende SCA-genen (NL) testen: SCA 1,2,3,6,7

   Indien diagnostiek bij 2 negatief:
   - Stap 3: Overige SCA-genen testen: SCA 12,13,14,17,23,28.

   Standpunt diagnostiek SCA8: zie hoofdstuk 3.7.
   Standpunt SCA-diagnostiek bij negatieve familie-anamnese en onset >30 jaar: zie H 3.8.
   Zie hoofdstuk 3.2. voor klinische samenvatting ADCA.

Voor overzicht bekende genen tot sept 2013: zie tabel in bijlage 4

Voor actuele informatie over het aanbod van DNA-diagnostiek in Nederland: zie www.dnadiagnostiek.nl

8. Overweeg n.a.v. het fenotype de aandoeningen in onderstaande tabel

Aandoening	**Diagnostisch instrument**
Voorbeelden van recessieve cerebellaire ataxieën	
Ataxie met geisoleerde vitamine E deficientie (AVED)	Lab: vitamine E DNA: mutatie-analyse *TTPA* gen
Ataxia teleangiectasia	Lab: α-foetoproteine (AFP) DNA: mutatie-analyse *ATM* gen
Ataxia Oculomotor Apraxia type (AOA1)	Lab: albumine, cholesterol DNA: mutatie-analyse *APTX* gen
Ataxia Oculomotor Apraxia type 2 (AOA2, SCAR1))	Lab: α-foetoproteine (AFP) DNA: mutatie-analyse *SETX* gen
Niemann-Pick type C	Huidbiopt met filippinikleuring DNA: mutatie-analyse *NPC1/NPC2* gen

Zie hoofdstuk 3.2. voor klinische samenvatting AVED en POLG.
Zie bijlage 4 voor tabel met alle bekende ataxie-genen tot september 2013.

9. X-gebonden of maternaal (mitochondrieel)

X-gebonden cerebellaire ataxie	
X-ALD	Zeer lange keten vetzuren, mutatie *ABCD1* gen
FXTAS	DNA: premutatie FMR1-gen

10. Kenmerken: zie inleiding hoofdstuk 3.1.

11. Zie hoofdstuk 3.2 en 3.6 voor klinische samenvatting en verdere achtergrondinformatie.

12. Zie ook inleiding hoofdstuk 3.1. Bij twijfel over familie-anamnese: overweeg familieleden zelf neurologisch te onderzoeken. Als ouders of andere eerstegraads-familieleden zijn overleden: vraag naar leeftijd van overlijden en doodsoorzaak.

13. Immuungemedieerde aandoeningen
    Glutenataxie (zie hoofdstuk 3.3)*
    Toxisch/metabool
    Alcohol-intoxicatie (zie hoofdstuk 3.4)
    Medicatie: zie tabel bij voetnoot 5
    Vitamine-deficiëntie
    Hypoparathyreoidie
    *Gezien de onduidelijkheid over de causaliteit van deze antistoffen bij de cerebellaire ataxie moeten nog steeds ook andere oorzaken overwogen worden.

14. Tabel beperkte metabole diagnostiek

Vitamine E	AVED, abetalipoproteïnemie
Alfa-foetoproteine, albumine, IgA, IgE, IgG, IgM, , cholesterol, TG, LDL, VLDL, CK	Ataxia teleangiectasia, AOA1, AOA2, abetalipoproteïnemie
Serum koper en ceruloplasmine, Kayser-Fleischer-ringen (zn consult oogarts), evt diagnostiek uitbreiden i.o.m MDL-arts (zie www.easl.eu voor Europese richtlijn diagnostiek M. Wilson)	M. Wilson

15. Gereviseerde Gilman criteria voor de diagnose MSA (Neurology 2008;71:670-76):

Zeker MSA	Neuropathologische bevestiging (α-synucleine- positieve gliale cytoplasmatische inclusies)
Waarschijnlijk MSA	Sporadische progressieve aandoening met begin op volwassen leeftijd (>30 jaar), gekenmerkt door: • Autonome functiestoornissen met urine-incontinentie en bij mannen erectiestoornissen, of orthostatische bloeddrukdaling van minimaal 30mm HG systolisch of 15 mm Hg diastolisch binnen 3 minuten na staan, ***en***

	• Parkinsonisme met matig tot slecht effect op levodopa ***of*** • Cerebellair syndroom
Mogelijk MSA	Sporadische progressieve aandoening met begin op volwassen leeftijd (>30 jaar), gekenmerkt door: • Parkinsonisme ***of*** • Cerebellair syndroom ***en*** • Ten minste één symptoom van autonome dysfunctie (urge-klachten bij mictie, niet anders verklaard, frequente mictie, erectiestoornissen bij mannen, significante orthostase maar niet voldoend aan de criteria van waarschijnlijke MSA) ***en*** • in ieder geval 1 van de additionele criteria uit onderstaande tabel:

Additionele criteria voor de diagnose mogelijk MSA	
Mogelijk MSA-P of MSA-C	• Babinski en hyperreflexie • stridor
Mogelijk MSA-P	• Snel progressief parkinsonisme • Slechte respons op levodopa • Houdingsinstabiliteit binnen 3 jaar na begin klachten • Gangataxie, cerebellaire dysarthrie, ataxie van de ledematen, cerebellaire oogbolmotoriekstoornissen • Atrofie op de MRI van putamen, middelste cerebellaire pedunkel, pons of cerebellum • Hypometabolisme op FDG-PET in putamen, hersenstam of cerebellum
Mogelijk MSA-C	• Parkinsonisme (bradykinesie en rigiditeit) • Atrofie op MRI van putamen, middelste cerebellaire pedunkel of pons • Hypometabolisme op FDG-PET in putamen • Presynaptische nigrostriatale dopaminerge denervatie op SPECT of PET

16. SCA-diagnostiek: SCA 1,2,3,6,7, FXN en zeker bij bijkomende neuropathie ook POLG (zie hoofdstuk 3.8).

3.2 Achtergrondinformatie subtypes cerebellaire ataxie

1. Ataxie met vitamine E deficiëntie (AVED)

Aandoening	Ataxie met vitamine E deficiëntie (AVED)
Incidentie, prevalentie	Meest frequent bij patiënten van Noord-Afrikaanse afkomst: prevalentie gelijk aan FRDA: 1.6-3.3 / 100.000. Prevalentie bij andere rassen lager (0.3-0.5/100.000)
Beginleeftijd (gemiddeld)	De eerste symptomen treden meestal op voor het 20e jaar, debuut op middelbare leeftijd ook beschreven.
Specifieke klinische kenmerken (evt verwijzen naar diagnostische criteria)	AVED is een op FRDA lijkend ziektebeeld met progressieve ataxie, dysarthrie en achterstrengstoornissen (gestoorde proprioceptie en vibratiezin). Er is eveneens een areflexie aan de benen. Pes cavus en pathologische voetzoolreflex ontbreken vaak. In tegenstelling tot bij FRDA is bij veel patiënten met AVED een verminderde visus een vroeg symptoom, soms op basis van een retinitis pigmentosa. Ook wordt titubatie van het hoofd regelmatig gezien. Bij AVED is een cardiomyopathie eveneens de meest voorkomende systemische complicatie maar dit komt minder vaak voor dan bij FRDA. De ziekte is langzaam progressief, mogelijk een wat milder beloop dan FRDA. Onbehandelde patiënten worden rolstoelafhankelijk op een leeftijd variërend van 11-50 jaar.
Wijze van overerving	Autosomaal recessief: mutaties in α-tocopherol transfer proteine (ATTP) op chromosoom 8q12.3
Aanvullende diagnostiek	De plasma vitamine E (α-tocopherol) spiegels zijn sterk verlaagd (<4µmol/L) met daarbij een normaal lipidenprofiel. De MRI van de hersenen is zeker in het begin van de ziekte vaak normaal. In een later stadium kan milde cerebellaire atrofie ontstaan. EMG toont een verlaagde SNAP, motorische zenuwgeleiding is normaal. De oogarts kan een retinitis pigmentosa aantonen (o.a. ERG). Cardiale screening is noodzakelijk.
opmerkingen	AVED is een behandelbare vorm van ataxie. Patiënten dienen zo vroeg mogelijk in het beloop en levenslang te worden behandeld met een hoge dosering vitamine E.

Literatuur

- Fogel, B.L., Perlman, S. (2007). Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol*.; 6:245-57.
- Schuelke, M. (1993-2005). Ataxia with Vitamin E Deficiency. *Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005 May 20 [updated 2010 Nov 02]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1241/, accessed January 6, 2013.

2. Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD)

Aandoening	Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD)
Incidentie, prevalentie	Sporadische CJD: jaarlijkse incidentie 1-1,5 per miljoen
Beginleeftijd (gemiddeld)	Sporadische klassieke CJD presenteert zich bij een gemiddelde leeftijd van 60 jaar. Variant CJD patiënten zijn veel jonger (20-30 jaar)
Specifieke klinische kenmerken (evt verwijzen naar diagnostische criteria)	Men onderscheidt een sporadische en familiaire CJD. Bij de sporadische CJD kan sprake zijn van een klassieke of variant CJD. De variant CJD is gerelateerd aan een (genetische) verhoogde gevoeligheid voor besmetting met boviene spongiforme encephalopathie. Klassieke s-CJD kenmerkt zich door een snel progressieve dementie waarbij patiënten binnen 4-5 maanden akinetisch-mutistisch worden en overlijden (90% overlijdt binnen een jaar). Bij 70-80% van de patiënten wordt ook cerebellaire ataxie en myoclonus gezien. Bij 50% is sprake van extrapiramidale symptomen. Soms begint de aandoening met geïsoleerde visusdaling (Heidenhain variant) Bij de variant-CJD zijn patiënten veel jonger (overlijden op een gemiddelde leeftijd van 29 jaar) en presenteren zich met name met een psychiatrisch beeld (60%). 35% heeft vanaf het begin neurologische symptomen, met name pijnlijke tintelingen. Een duidelijk neurologisch beeld ontstaat vaak pas 4 maanden na aanvang: tremor, andere bewegingsstoornissen, ataxie, dementie. De ziekteduur is langer dan bij klassieke CJD: gemiddelde overleving 14 maanden.
Wijze van overerving	CJD is in meerderheid (85%) van de gevallen sporadisch. De familiare CJD kent een autosomaal dominante overerving(mutaties in het prion-protein (*PRPG*) gen).
Aanvullende diagnostiek	MRI hersenen: Afwijkingen in de basale kernen (hyperintens op T2/FLAIR) in combinaties met een diffuus afwijkend signaal van de cerebrale cortex op DWI zijn kenmerkend voor (sporadische) CJD. Een sensitiviteit van 96% en specificiteit van 93% wordt beschreven bij een MRI met gecombineerde Flair/DWI-ADC beelden EEG: periodieke scherpe golven 1-2 Hz: sensitiviteit 66-70% Liquor: markers voor neuronale schade (niet specifiek): 14-3-3 eiwit (sensitiviteit 94%, specificiteit 84%) en verhoogd tau.
Opmerkingen	

Literatuur

- Collins, S.J., Lawson, V.A. (2004). Masters CL.Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet,* 363, 51-61.
- Vitali, P., Maccagnano, E., Caverzasi, E., Henry, R.G., Haman, A., Torres-Chae, C., et al. (2011). Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology,* 76, 1711-9.

3. Friedreichse Ataxie (FRDA)

Aandoening	Friedreichse Ataxie (FRDA)
Incidentie, prevalentie	Prevalentie 2-3.3 / 100.000
Beginleeftijd (gemiddeld)	De eerste symptomen treden meestal op tussen de 5 en 25 jaar, maar dat kan veel later zijn (tot > 70 jaar)
Specifieke klinische kenmerken (evt verwijzen naar diagnostische criteria)	Klinisch kenmerkt FRDA zich door een progressieve ataxie, dysarthrie, achterstrengstoornissen (gestoorde proprioceptie en vibratiezin), areflexie met daarbij juist pathologische voetzoolreflexen t.g.v. piramidale verschijnselen en een pes cavus. Soms ook een uitgesproken spastische paraparese aan de benen. Daarbij treden vaak systemische complicaties op als hypertrofische cardiomyopathie, suikerziekte en scoliose. Verder kan bij ongeveer 20% van de patiënten opticusatrofie en/of doofheid optreden. De aandoening is langzaam progressief, patiënten raken gemiddeld 15 jaar na het debuut van de ziekte rolstoelgebonden. De levensverwachting wordt mede bepaald door de ernst van de cardiomyopathie, de meest frequente doodsoorzaak. De late-onset FRDA heeft een milder beloop.
Wijze van overerving	Autosomaal recessief (98%: GAA expansie in frataxine gen op chromosoom 9q13; 2-4% puntmutaties)
Aanvullende diagnostiek	De MRI van de hersenen is zeker in het begin van de ziekte vaak normaal. In een later stadium kan milde cerebellaire atrofie (vermis) en atrofie van het (cervicale) myelum ontstaan. EMG toont een sterk verlaagde tot niet opwekbare sensibele aciepotentiaal (SNAP), motore zenuwgeleiding is normaal of licht afwijkend. Spinale SSEP's zijn afwezig. Aanvullende cardiale screening is altijd noodzakelijk.
Opmerkingen	FRDA is de meest voorkomende autosomaal recessieve ataxie en gezien het variabele fenotype moet deze aandoening overwogen worden bij alle patiënten met sporadische ataxie (zie flowchart). Een curatieve behandeling is niet voorhanden, voor het behandeladvies m.b.t. idebenone zie H 4.2

Literatuur

- Delatycki, M.B., Williamson, R., Forrest, S.M. (2000). Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet,* 37, 1-8.
- Fogel, B.L., Perlman, S. (2007). Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol.,* 6, 245-57.

4. Multipele systeematrofie (MSA)

Aandoening	Multipele systeematrofie (MSA)
Incidentie, prevalentie	Prevalentie 1.6-3.3 / 100.000
Beginleeftijd (gemiddeld)	Het debuut ligt veelal tussen de 50 en 70 jaar, maar kan veel eerder zijn (vanaf 30 jaar!).
Specifieke klinische kenmerken (evt verwijzen naar diagnostische criteria)	MSA wordt gekenmerkt wordt door de (variabele) aanwezigheid van atactische, parkinsonistische, autonome en piramidale verschijnselen. De aandoening is relatief snel progressief; de mediane overleving is 8-9 jaar. Er worden twee hoofdtypen onderscheiden op grond van het meest op de voorgrondstaande klinische syndroom: parkinonisme (MSA-P) of cerebellaire ataxie (MSA-C). Bij een patiënt met een cerebellaire ataxie moeten de aanwezigheid van autonome verschijnselen (urge-incontinentie, erectiestoornissen, orthostase) en/of het tempo van achtergang leiden tot het overwegen van deze aandoening. Andere veelvoorkomende klachten zijn slaapstoornissen (zoals REM sleep Behavior Disorder (RBD)), koude acra, spontaan zuchten, nachtelijke stridor en emotionele labiliteit. De gereviseerde Gilman criteria voor deze aandoening staan in H 3.1 voetnoot 15.
Wijze van overerving	Op dit moment wordt MSA beschouwd als een sporadische aandoening.
Aanvullende diagnostiek	MSA is voornamelijk een klinische diagnose. Bepaalde afwijkingen bij het aanvullend onderzoek (met name MRI-cerebrum en PET/SPECT-onderzoek) kunnen ondersteunend zijn (zie ook de criteria), maar het punt is dat er nauwelijks studies zijn die de waarde van het aanvullend onderzoek voor de differentiatie van MSA-C versus andere ataxieën hebben onderzocht (zie H 3.5.1. en 3.5.2).
Opmerkingen	De oude termen striatonigrale degeneratie, olivopontocerebellaire atrofie (OPCA) en Shy-Drager syndroom zijn obsoleet.

5 Literatuur

- Stefanova, N., Bücke, P., Duerr, S., Wenning, G.K. (2009). Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol.,* 8, 1172-8.

5. Ataxie door POLG mutaties

Aandoening	Ataxie door *POLG* mutaties
Incidentie, prevalentie	Prevalentie onbekend, mogelijk tweede meest voorkomende recessieve ataxie (na de ziekte van Friedreich)
Beginleeftijd (gemiddeld)	Tussen de 10 en 45 jaar.
Specifieke klinische kenmerken (evt verwijzen naar diagnostische criteria)	Centraal staat een fenotype met een prominente axonale, sensomotore polyneuropathie met cerebellaire ataxie. Het beloop varieert sterk, maar is soms relatief snel progressief en er kunnen myoclonieën, externe oftalmoplegie en epilepsie ontstaan (cave: geen natrium valproaat geven). In de literatuur wordt het ziektebeeld ook wel SANDO (sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis) of MIRAS (mitochondrial recessive ataxia syndrome) genoemd.
Wijze van overerving	Autosomaal-recessief.
Aanvullende diagnostiek	Zie H 3.1 Flowchart: MRI cerebrum en DNA-onderzoek
Opmerkingen	Het fenotype bij *POLG* mutaties is zeer heterogeen en bevat onder andere ook het syndroom van Alpers en chronisch-progressieve externe oftalmoplegie. Mutaties kunnen zowel dominant als recessief zijn, maar bij het bovengenoemde ataxie/neuropathie fenotype gaat het in de regel om recessieve mutaties.

Literatuur

- Synofzik, M., Srulijes, K., Godau, J., Berg, D., Schöls, L. (2102). Characterizing POLG ataxia: clinics, electrophysiology and imaging. *Cerebellum,* 11, 1002-11.

6. Spinocerebellaire Ataxie (SCA)

Aandoening	Spinocerebellaire Ataxie (SCA)
Incidentie, prevalentie	Prevalentie tenminste 3 / 100.000
Beginleeftijd (gemiddeld)	Het debuut ligt meestal tussen de 30 en 40 jaar, maar er is een grote spreiding.
Specifieke klinische kenmerken (evt verwijzen naar diagnostische criteria)	Centraal staat een progressief cerebellair syndroom, die meestal op de volwassen leeftijd debuteert. De beginleeftijd en de mate van progressie hangen onder andere af van het onderliggende genotype en bij de SCA's met een verlengde CAG-expansie ook van de lengte van die expansie. Er is een groot spectrum van additionele neurologische verschijnselen, zoals polyneuropathie en bewegingsstoornissen, en soms staan deze niet-cerebellaire verschijnselen erg op de voorgrond.
Wijze van overerving	Autosomaal-dominant.
Aanvullende diagnostiek	DNA-onderzoek (zie H3.1 voetnoot 7 en H 3.7)
Opmerkingen	Er wordt ook wel gesproken over autosomaal-dominante cerebellaire ataxie (ADCA), waarbij in het verleden op klinische gronden drie typen werden onderscheiden, maar die klinische classificatie heeft geen stand gehouden na de ontdekking van de verschillende SCA-genen.

Literatuur

- Verbeek, D.S., van de Warrenburg, B.P. (2011). The autosomal dominant cerebellar ataxias. *Semin Neurol,* 31, 461-469.
- Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.,* 9, 885-94.

3.3 Glutenataxie

Uitgangsvraag

Is het bepalen van de met coeliakie geassocieerde antistoffen nuttig bij patiënten met ataxie zonder darmsymptomen?
Wat is de specificiteit van deze antilichamen?

Inleiding

Bij patiënten met bewezen coeliakie (gastro-intestinaal) zijn cerebellaire ataxie en polyneuropathie bekende (zeldzame) neurologische complicaties. Een aantal jaren geleden zijn door een groep in Sheffield patiënten beschreven met anderszins onbegrepen ataxie bij wie met coeliakie-geassocieerde antistoffen (o.a. anti-gliadine) gevonden werd. Dit beeld werd glutenataxie genoemd, en patiënten verbeterden met een glutenvrij dieet. Andere groepen konden dit echter niet bevestigen en vonden deze antistoffen ook bij patiënten met een bewezen genetische oorzaak voor de ataxie (bijvoorbeeld SCA6). De contrahypothese is dan ook dat dit een epifenomeen is, m.a.w. deel van een humorale respons op neuronale degeneratie.
Glutenataxie is een veel bediscussieerde entiteit, waarbij een relatie wordt verondersteld tussen de met coeliakie geassocieerde antistoffen (tegen gliadine, endomysium, en tissue-transglutaminase) en cerebellaire ataxie, bij afwezigheid van gastro-intestinale klachten en van afwijkingen bij een eventueel dunnedarmbiopt.
De concrete vraag is of het bepalen van de met coeliakie geassocieerde antistoffen nuttig is bij patiënten met ataxie zonder darmsymptomen. Daarnaast de vraag wat de specificiteit is van deze antilichamen.

Samenvatting van de literatuur

Er zijn verschillende studies verschenen over de prevalentie van met coeliakie geassocieerde antistoffen bij patiënten met cerebellaire ataxie (zie evidencetabel). De meeste studies zijn case series, met als kritiek daarop de vaak kleine aantallen, het ontbreken van een controlegroep, verschillende assays, en onduidelijke en in ieder geval heterogene inclusiecriteria. Daarbij komt dat in de meeste studies alleen naar anti-gliadine antilichamen gekeken is; dit zijn de minst specifieke antilichamen voor een diagnose ‘coeliakie’. Uit de studies komt dat deze antistoffen gevonden worden bij 9-41% van de patiënten met sporadische ataxie, 2-43% bij patiënten met een ataxie met een bewezen andere oorzaak (veelal een aangetoonde mutatie), en bij 1-12% van de gezonde controles (Burk et al, 2001; Bushara et al, 2001; Abele et al, 2003; Hadjivassiliou et al, 2003a; Almaguer-Mederos et al, 2008; Wong et al, 2007; Ihara et al, 2006; Liu et al, 2010; Lock et al, 2005). Derhalve bestaat er een forse spreiding met overlap in de resultaten, met als meest opvallende bevinding de frequente aanwezigheid van deze antistoffen bij genetisch bewezen ataxieën (Bushara et al, 2001; Abele et al, 2003). Bij de beschreven patiënten met ataxie en anti-gliadine antistoffen waren er soms additionele verschijnselen zoals een polyneuropathie of cognitieve stoornissen. Op MRI-cerebrum waren er geen specifieke afwijkingen en ook onderzoek van de liquor was veelal normaal. Darmklachten waren meestal afwezig, en bij 46-58% van de patiënten was er geen histologische enteropathie (Burk et al, 2001; Bushara et al, 2001).

Conclusies

Niveau 2	Anti-gliadine antilichamen komen voor bij 9-41% van de patiënten met sporadische ataxie, 2-43% bij patiënten met een bewezen genetische ataxie, en bij 1-12% van de gezonde controles, en zijn dus niet specifiek. *o.a.* *B Abele 2003, Hadjivassiliou 2003a*
Niveau 3	Bij patiënten met een sporadische ataxie en glutensensitiviteit (o.b.v. positieve antistoffen) zijn gastro-intestinale klachten en/of een histologische enteropathie vaak afwezig. *C Burk 2001, Bushara 2001*

Overwegingen

De aanwezigheid van glutensensitiviteit bij de genetische ataxieën suggereert dat het hier om een epifenomeen of secundair mechanisme zou kunnen gaan.
Er zijn patiënten met glutenataxie beschreven die verbeterden op een glutenvrij dieet, onafhankelijk van de aanwezigheid van een enteropathie. Het betrof hier een kleine niet-vergelijkende studie (Hadjivassiliou, 2003b). Dit kon in een andere serie niet bevestigd worden (Rashtak, 2011).

Aanbeveling

Bepaal bij alle patiënten met een sporadische, langzaam-progressieve cerebellaire ataxie de met coeliakie geassocieerde antistoffen (anti-gliadine, anti-endomysium, en anti-tissue-transglutaminase) ondanks de onduidelijkheid over de causale relatie tussen de antistoffen en ataxie en over de gevolgen van de diagnose.

Verwijs bij een afwijkende uitslag naar een maag-darm-lever (MDL-) arts, ook in de afwezigheid van gastro-intestinale klachten.

Bespreek de onzekerheid over de relatie tussen deze antistoffen en de ataxie openlijk met de patiënt.

Stel geen glutenvrij dieet in bij glutenataxie als geen sprake is van coeliakie.

Literatuur

- Abele, M., Schöls, L., Schwartz, S., Klockgether, T. (2003). Prevalence of antigliadine antibodies in ataxia patients. *Neurology,* 60, 1674-1675.
- Almaguer-Mederos, L.E., Almira, Y.R., Góngora, E.M., Gotay, D.A., Zaldivar, Y.G., Pupo, R.E., et al. (2008). Antigliadin antibodies in Cuban patients with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*., 79, 315-317.
- Bürk, K., Bösch, S., Müller, C.A., Melms, A., Zühlke, C., Stern, M., et al. (2001). Sporadic ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain,* 124, 1013-1019.
- Bushara, K.O., Goebel, S.U., Shill, H., Goldfarb, L.G., Hallett, M. (2001). Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol*., 49, 540-543.
- Hadjivassiliou, M., Davies-Jones, G.A., Sanders, D.S., Grünewald, R. (2003b) Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*., 74, 1221-1224.
- Hadjivassiliou, M., Grünewald, R., Sharrack, B., Sanders, D., Lobo, A., Williamson, C., et al. (2003a). Gluten sensitivity in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain,* 126, 685-691.
- Ihara, M., Makino, F., Sawada, H., Mezaki, T., Mizutani, K., Nakase, H., et al. (2006). Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia. *Int Med.,* 45, 135-140.
- Liu, C-S., Soong, B-W., Lee, Y-C., Chen, W.L., Kuo, C.L., Cheng, W.L., et al. (2010). Gluten sensitivity: associated sporadic cerebellar ataxia in Taiwan. *Acta Neurol.,* 19, 236-269.
- Lock, R.J., Pengiran Tengah, D.S.N.A., Unsworth, D.J., Ward, J.J., Wills, A.J. (2005). Ataxia, peripheral neuropathy, and anti-gliadin antibody. Guilt by association. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.,* 76, 1601-1603.

- Rashtak, S., Rashtak, S., Snyder, M.R., Pittock, S.J., Wu, T.T., Gandhi, M.J., et al. (2011). Serology of celiac disease in gluten-sensitive ataxia or neuropathy: role of deaminated gliadin antibody. *J Neuroimmunol*., 230, 130-134.
- Wong, D., Dwinnel, M., Schulzer, M., Nimmo, M., Leavitt, B.R., Spacey, S.D. (2007). Ataxia and the role of antigliadin antibodies. *Can J Neurosci.,* 34, 193-196.

Evidencetabel 3.3

Study reference	Study design	Country	Study population	Study features	Results	Level of evidence
Lock 2005	Case series	UK	Ataxie pt. n=27 (7 hereditair, 20 sporadisch)	Consecutive, 2 jaar, geen controles, kleine groepen	AGA hered. 43% spord 40% Anti-tTG beide 0%	C
Liu 2010	Case series	Taiwan	Ataxie pt (hereditair 207, sporadisch 361) en controle-groep (194)	Cross sectioneel, sporadische groep slecht gedefinieerd (welk onderzoek er gedaan is)	GS contr 1%, hered 2%, spor 9%	C
Abele 2003	Case series	Duitsland	Ataxie pt (mixed n=95) en controle-groep (n=73)	Prospectief, goede inclusiecriteria, matched control group	AGA of anti-endomysium: contr 8%, spor 19%, dom 15%, rec 8% (NS)	B
Bushara 2011	Case series	VS	Ataxie pt. (spor en dom n= 50)	Cross sectioneel, geen controles, selectie o.b.v. aanvraag SCA-diagnostiek	AGA spor 27%, dom 37%	C
Ihara 2005	Case series	Japan	Ataxie n= 14, neurol anders (PD/ALS) n=27, contr n=47	Cross sectioneel, slecht geformuleerde inclusiecriteria, geen DNA-diagnostiek, ataxiept. geselecteerd met daarbij ook andere verschijnselen.	AGA ataxie 36%, neurol anders 4%, contr 2%	C
Burk 2001	Case series	Duitsland	Sporadische ataxie, N= 104	Goed gedefinieerd, maar geen controles	GS bij 11,4% (n=12)	C
Wong 2007	Case series	Canada	Mixed ataxia (MSA 9, heredit 18, spor 29), contr 59	Cross sectioneel, controles matched, kleine aantallen	-AGA total ataxie 11%, contr 8% -Spor 14%, heredit 6%, MSA 11%	C
Almaguer 2008	Case series	Cuba	SCA2 (n=64) en controles (n=65)	Cross sectioneel,wel heel specifiek subtype	AGA SCA2 23.4%, contrl 9.09%	C
Hadjivassiliou 2003	Case series	UK	Ataxie (hered 59, spor 132, MSA 33) en contrl 1200	Prospective, follow-ups, contrl age-matched?	-AGA hered 14%, spor 41%, MSA 15%, contrl 12% -van de AGA+ groep, 24% enteropathie	B

3.4 Alcohol en cerebellaire ataxie

Uitgangsvraag
Hoe is een alcoholgerelateerde cerebellaire ataxie te diagnosticeren?
Wat is de minimale dagelijkse alcoholinname waarbij zich een cerebellaire ataxie kan ontwikkelen?

Inleiding
Er is zeer veel literatuur die ondersteunt dat (excessief) alcoholgebruik niet alleen een acute voorbijgaande cerebellaire ataxie (in het kader van de intoxicatie) kan veroorzaken, maar ook op termijn een alcoholgeïnduceerde cerebellaire degeneratie teweeg kan brengen. Dit als één van de diverse manifestaties, naast bijvoorbeeld een polyneuropatie, een myelopathie, of een Wernicke-Korsakow-syndroom. Dit laatste syndroom wordt algemeen beschouwd als het gevolg van de geassocieerde malnutritie en met name van vitamine B1-deficiëntie. Belangrijke neuropathologische publicaties op dit gebied zijn verschenen van de hand van Maurice Victor en Raymond Adams (Victor & Adams, 1953; Victor et al, 1971). In deze zin is er geen twijfel dat excessief alcoholgebruik kan leiden tot cerebellaire degeneratie, atrofie, en ataxie. Er is dan ook geen poging gedaan om deze stelling middels een systematische literatuurverzameling nogmaals te ondersteunen. Maar waarschijnlijk krijgt niet iedere alcoholist een cerebellaire atrofie.
De vraag bij een patiënt die zich presenteert met een langzaam progressieve sporadische ataxie is vaak of er sprake kan zijn van excessief alcoholgebruik, en of de ataxie ook toegeschreven kan worden aan dit gebruik. Deze vraag valt uiteen in een aantal deelvragen: 1) hoe is excessief alcoholgebruik te herkennen? 2) Hoeveel dient de minimale dagelijkse of anderszins regelmatige alcoholconsumptie te zijn om alcoholische cerebellaire degeneratie te doen ontstaan?

Samenvatting van de literatuur
Voor dit hoofdstuk is geen systematische literatuursearch verricht maar is gebruik gemaakt van bij de werkgroep bekende literatuur.

Relatie alcoholmisbruik – cerebellaire ataxie
In een groep van 31 mannelijke alcoholisten onder de 70 jaar bij wie een post-mortemonderzoek werd verricht, werd bij 13 (42%) vermisatrofie gevonden; in de controlegroep van 34 personen werd dit bij drie (9%) van hen gevonden (Torvik, 1986). In een Japanse post-mortemserie werden uit een groep van 1509 obductiepatiënten 55 geselecteerd van wie bekend was dat zij alcohol misbruikten. Slechts bij zes van hen (11%) werd cerebellaire degeneratie gevonden; drie van hen hadden bij het leven geen ataxie (Yokota, 2006). Alcoholische cerebellaire degeneratie / atrofie kan ook zichtbaar gemaakt worden met CT of MRI, maar onduidelijk is hoeveel alcoholisten een normaal cerebellum hebben (Hillbom, 1986; Melgaard, 1986, Sullivan, 2000; Sullivan, 2010). Daarnaast heeft niet iedere alcoholist met een cerebellaire atrofie een (gang)ataxie. Complicerende factoren zijn: de bijdrage van een eventuele polyneuropathie aan de gangataxie, en eventuele effecten van vitamine B1-deficiëntie en doorgemaakte Wernicke-encephalopathie. Zo is bijvoorbeeld gesuggereerd dat cerebellaire volumina bij chronische alcoholisten correleren met het vitamine B1-gehalte in het serum - hiermee een belangrijke rol voor B1-deficiëntie suggererend, terwijl dat voor de totale hoeveelheid gedurende het leven geconsumeerde alcohol niet duidelijk is (Maschke, 2005; Estrin, 1978). De conclusie moet dan ook zijn dat overmatige alcoholconsumptie kan leiden tot cerebellaire degeneratie en ataxie, maar dat dit niet bij iedereen gebeurt – waarschijnlijk bij minder dan 50% van de excessieve drinkers.

Hoe is excessief alcoholgebruik te herkennen?
Voor de beantwoording van deze vraag is uiteraard de (hetero)anamnese het belangrijkste middel om misbruik op het spoor te komen. Verder moet verwezen worden naar de *Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol* uit 2009. Hierin worden een aantal instrumenten / vragenlijsten

genoemd - de CAGE-test, AUDIT, MAST - die valide en sensitief zijn bij de opsporing van stoornissen in het gebruik van alcohol (paragraaf 4.1 van de betreffende richtlijn). Met name de AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) wordt aanbevolen. Over het laboratoriumonderzoek dat gebruikt zou kunnen worden bij de opsporing van excessief drinken wordt in paragraaf 4.3 van deze richtlijn gezegd: *'Laboratoriumonderzoek van gamma-GT, MCV en CDT (koolhydraat deficiënt transferrine) is niet beter geschikt dan de AUDIT om overmatig alcoholgebruik in de huisartspraktijk op te sporen. De combinatie van CDT en gamma-GT heeft de grootste voorspellende waarde.*'

Hoeveel dient de minimale dagelijkse of anderszins regelmatige alcoholconsumptie te zijn om alcoholische cerebellaire degeneratie te doen ontstaan?
Deze vraag is momenteel niet te beantwoorden. Prospectieve populatiegebaseerde onderzoeken naar deze relatie ontbreken, en het is ondoenlijk de totale alcoholconsumptie over de jaren voorafgaand aan een onderzoek bij een patiënt valide te schatten. Zelfs is onduidelijk of bij sommigen met een binnen de norm liggend gebruik van alcohol (20 gram per dag voor vrouwen, 30 gram voor mannen) zich uiteindelijk een cerebellaire degeneratie kan ontwikkelen.

Overmatige alcoholconsumptie kan dus leiden tot cerebellaire degeneratie maar dit gebeurt niet bij alle excessieve drinkers, waarschijnlijk bij minder dan 50%. Het is onduidelijk hoeveel de totale of gemiddelde alcoholinname moet zijn om een cerebellaire degeneratie of cerebellaire ataxie te veroorzaken, of welke drinkers een verhoogd risico lopen op het krijgen van een cerebellopathie.

Vitamine B1-deficientie
De combinatie van vitamine B1 deficientie en overmatig alcoholgebruik kan leiden tot een bijkomende polyneuropathie met sensore ataxie en tot een Wernicke encephalopathie. Vitamine B1 heeft wellicht zelfs een rechtstreekse relatie met de cerebellaire atrofie (Maschke, 2005; Estrin, 1978). Vitamine B1 deficientie is behandelbaar en moet dus uitgesloten worden bij overmatig alcoholgebruik.

Aanbevelingen

Vraag bij iedere patiënt met een op latere leeftijd (na het 15e jaar) ontstane langzaam progressieve niet-familiaire cerebellaire ataxie naar alcoholgebruik en -misbruik door middel van anamnese en hetero-anamnese.

Gebruik bij de verdenking op overmatig gebruik van alcohol een screeningsinstrument als de AUDIT. Eventueel kan de diagnose ondersteund worden door bepaling van gamma-GT en CDT (koolhydraat deficiënt transferrine).

Bepaal bij iedere patiënt bij wie sprake is van een langzaam progressieve niet-familiaire cerebellaire ataxie en bij wie enig vermoeden bestaat van excessief alcoholgebruik het vitamine B1 in het serum.

Zoek bij twijfel naar een andere oorzaak voor de cerebellaire ataxie.

Literatuur

- Estrin, W.J. (1978). Alcoholic cerebellar degeneration is not a dose-dependent phenomenon. *Alcohol Clin Exp Res*., 11, 372-375.
- Hillbom, M., Muuronen, A., Holm, L., Hindmarsh, T. (1986). The clinical versus radiological diagnosis of alcoholic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci*., 73,45-53.
- Maschke, M., Weber, J., Bonnet, U., Dimitrova, A., Bohrenkamper, J., Sturm, S., et al. (2005). Vermal atrophy of alcoholics correlate with serum thiamine levels but not with dentate iron concentrations as estimated by MRI. *J Neurol*., 252, 704-711.
- Melgaard, B., Ahlgren, P. (1986). Ataxia and cerebellar atrophy in chronic alcoholics. *J Neurol.,* 233, 13-15.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) (2009). Multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol.
- Sullivan, E.V., Deshmukh, A., Desmond, J.E., Lim, K.O., Pfefferbaum, A. (2000). Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology,* 14, 341-352.
- Sullivan, E.V., Rohlfing, T., Pfefferbaum, A. (2010). Pontocerebellar volume deficits and ataxia in alcoholic men and women: no evidence for "telescoping". *Psychopharmacology (Berl),* 208, 279-290.
- Torvik, A., Torp, S. (1986). The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of an autopsy material. *J Neurol Sci*., 75, 43-51.
- Victor, M., Adams, R.D. (1953). The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis,* 32, 526-573.
- Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H. (1971). The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser*., 7, 1-206.
- Yokota, O., Tsuchiya, K., Terada, S., Oshima, K., Ishizu, H., Matsushita, M., et al. (2006). Frequency and clinicopathological characteristics of alcoholic cerebellar degeneration in Japan: a cross-sectional study of 1,509 postmortems. *Acta Neuropathol*., 112, 43-51.

3.5 Diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)

3.5.1 Functionele beeldvorming (SPECT/PET) in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)

Uitgangsvraag
Wat is de diagnostische waarde (sensitiviteit en specificiteit) van een presynaptische dopaminedenervatie bij de (DAT) SPECT-scan en van het regionale hypometabolisme bij de FDG-PET-scan bij patiënten ouder dan 30 jaar met een cerebellair syndroom (zonder parkinsonisme) voor de diagnose MSA-C, met name vroeg in het ziektebeloop?

Inleiding
MSA is een progressieve, niet-erfelijke, neurodegeneratieve ziekte die ontstaat bij volwassenen ouder dan 30 jaar. Men onderscheidt MSA-P, met parkinsonisme als primair neurologisch symptoom, en MSA-C, debuterend met cerebellaire ataxie. MSA-C is een klinische diagnose, gebaseerd op specifieke klinische kenmerken (zie H 3.2). Juist in de beginfase van de aandoening, als er nog weinig symptomen zijn, is het vaak moeilijk om de diagnose MSA-C te stellen. Er is daarom behoefte aan diagnostische tests die de klinische diagnose kunnen ondersteunen. De internationale consensuscriteria voor MSA benoemen presynaptische dopaminerge denervatie op de Dopapine Transporter (DAT) single photon emission computed tomography (SPECT)-scan als ondersteunend bewijs voor de diagnose MSA-C. Daarnaast is hypometabolisme van putamen, pons of cerebellum op [^{18}F]fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) scans opgenomen als ondersteunend bewijs voor MSA-P en MSA-C (Gilman et al, 2008; Stefanova et al, 2009). Ook een verlaagde postsynaptische dopamine-opname op de 1,2,3I iodobenzamide (IBZM)-SPECT zou de diagnose MSA ondersteunen; dit is echter met name bruikbaar bij het onderscheid tussen MSA-P en de ziekte van Parkinson. Er is discussie over de betrouwbaarheid en interpretatie van PET- en SPECT-scans. Bovendien zijn veel studies naar functionele beeldvorming gedaan bij MSA-patiënten in een later stadium van de ziekte, als er al een klinisch evidente diagnose MSA is (Stefanova et al, 2009).

Samenvatting van de literatuur
Er zijn geen studies gevonden die onze uitgangsvraag hebben onderzocht. De meeste studies zijn case-control studies naar de verschillende technieken van functionele beeldvorming. Deze studies includeren patiënten met een klinisch evidente MSA-C (probable MSA-C volgens consensuscriteria) en vergelijken deze groep met gezonde controles dan wel MSA-P- of Parkinsonpatiënten maar niet met andere degeneratieve ataxieën (Lee et al, 2007; Lu et al, 2004; Kim et al, 2000). De gemiddelde ziekteduur van de MSA-C-patiënten in deze studies is dan ook >3-4 jaar. Er zijn geen studies die functionele beeldvorming in de beginfase van de ziekte bestuderen. Met name de PET-studies van Gilman (Gilman et al, 1999) toonden aan dat bij patiënten met MSA-C sprake was van presynaptische nigrostriatale dopaminerge denervatie. Een (niet systematische) review van deze en ook vroegere PET-studies bij MSA komt Gilman in 2005 opnieuw tot deze conclusie (Gilman et al, 2005) Op basis van deze studies zijn PET bevindingen meegenomen in de consensuscriteria (Gilman et al, 2008).
Waragi et al (2007) hebben wel ataxiepatiënten in een vroeg ziektestadium (<1 jaar) bestudeerd met perfusie-SPECT. Zij concludeerden dat bij patiënten met MSA-C en bij patiënten met corticale cerebellaire ataxie (CCA) de regionale cerebrale circulatie (*regional cerebral blood flow*, rCBF) in het cerebellum was verminderd. Bij patiënten met MSA-C, maar niet bij patiënten met CCA, trad ook verminderde rCBF in de pons op. Dit is een veelbelovend resultaat, echter men specificeert niet de criteria die zijn gebruikt voor de diagnose MSA-C en CCA. Kimura et al (2009) hebben als enige een vergelijkende studie uitgevoerd met perfusie-SPECT bij patiënten met MSA-C en idiopatische late onset cerebellaire ataxie (ILOCA). Mogelijk onderscheidt een verlaagde regionale cerebrale circulatie (CBF) in de pons MSA-C van ILOCA. Dit onderzoek is echter gedaan bij patiënten met een klinisch zekere diagnose MSA-C, dus er zijn geen conclusies mogelijk over de waarde van dit onderzoek in de vroege klinische fase.

Conclusies

Geen literatuur	De sensitiviteit en de specificiteit van de (DAT) SPECT-scan en de FDG-PET-scan als diagnosticum voor MSA-C bij patiënten ouder dan 30 jaar met een nog niet lang bestaand cerebellair syndroom (zonder parkinsonisme) zijn niet bekend.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met MSA-C presynaptische nigrostriatale dopaminerge denervatie op SPECT- en PET-scan wordt gezien. B Gilman, 1999; 2005, 2008.
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met MSA-C specifieke patronen van regionaal hypometabolisme op perfusie-SPECT scan worden gezien. B Waragi, 2007.

Overwegingen

Voor de juiste interpretatie van de uitslagen van de SPECT en PET scans is het van belang dat de nucleair geneeskundige ervaring heeft in de diagnostiek van de verschillende neurodegeneratieve aandoeningen.

Aanbeveling

De werkgroep ziet slechts een kleine rol voor het gebruik van SPECT en FDG-PET scans bij de diagnostiek van MSA-C. Gebruik alleen als de patiënt niet aan de klinische criteria voldoet en men de beschikking heeft over een op dit gebied ervaren nucleair geneeskundige, de (DAT) SPECT- en FDG-PET-scan als ondersteund bewijs voor de diagnose MSA-C. De werkgroep conformeert zich hiermee aan de internationale consensuscriteria.

Literatuur

- Gilman, S. Wenning, G.K., Low, P.A., Brooks, D.J., Mathias, C.J., Trojanowski, J.Q., et al. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology,* 71, 670-76.
- Lu, C. Weng, Y.H., Chen, M.C., Chen, R.S., Tzen, K.Y., Wey, S.P., et al. (2004). 99mTc-TRODAT-1 imaging of multiple system atrophy. *J Nucl Med.,* 45, 49-55.
- Gilman, S. Koeppe, R.A., Junck, L., Little, R., Kluin, K.J., Heumann, M., et al. (1999). Decreased striatal monoaminergic terminals in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol*., 45, 769-77.
- Gilman, S., May, S.J., Shults, C.W., Tanner, C.M., Kukull, W., Lee, V.M., et al., North American Multiple System Atrophy Study Group. (2005). Functional imaging with positron emission tomography in multiple system atrophy. *J Neural Transm.,* 112, 1647-55.
- Kim, G., Kim, S.E., Lee, W.Y. (2000). Preclinical impairment of the striatal dopamine transporter system in sporadic olivopontocerebellar atrophy: studied with [123I]ß-CIT and SPECT. *Eur Neurol.,* 43, 23-29.
- Kimura, N. Kumamoto, T., Masuda, T., Nomura, Y., Hanaoka, T., Hazama, Y., et al. (2009). Evaluation of regional cerebral blood flow in cerebellar variant of multiple system atrophy using FineSRT. *Clin Neuol Neurosurg.,* 111, 829-34.
- Lee, P.H., An, Y.S., Yong, S.W., Yoon, S.N. (2008). Cortical metabolic changes in the cerebellar variant of multiple system atrophy: A voxel-based FDG-PET study in 41 patients. *Neuroimage,* 40, 796-801.
- Stefanova, N., Bücke, P., Duerr, S., Wenning, G.K. (2009). Multiple System Atrophy: an update. *Lancet Neurol.,* 8, 1172-78.
- Waragi, M. et al (2007). Evaluation of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system (eZIS) as an adjunct to early-diagnosis of neurodegenerative disease. *J Neurol Sciences,* 260, 57-64.

Evidencetabel 3.5.1

Study reference	Study design	Country	Study population	Study features	Results	Level of evidence
Kimura 2009	Case control series	Japan	11 MSA-C patients (consensus criteria), 7 LCCA (ILOCA)pt. (author's criteria, well described), 12 healthy age-matched controls	99mTc ethylcysteinate dimer (ECD) SPECT (perfusion SPECT):+ FineSRT. Mean dis. duration MSA-C: 3,3 ± 1,6y.; ILOCA 5,4 ± 4,4y. All MSA pt also typical structural changes on MRI!	Significantly decreased regional Cerebral Bloof Flow (rCBF) in the caudate tail, fusiform, lingual, cerebellum, midbrain, and pons in MSA-C group versus controls. Moreover, MSA-C group showed significantly decreased rCBF in pons versus LCCA group: this may support the dd between MSA-C and ILOCA	B
Lee 2007	Case control series	S-Korea	41 patients with MSA-C (consensus criteria), 30 controls; 3 subgroups according to UMSARS-score: A (<30); B(30-60): C (>60)	FDG-PET study + statistical parametric mapping analysis. Mean dis duration 3,9 ± 2,7y; group A 1,6 ± 1,4y; group B 4,1 ± 1,4y; group C 5,9 ± 1,3y.	Outside the infratentorial regions, a significant reduction in FDG-uptake was observed in widespread frontal cortex areas versus controls. Subgroup analysis: metabolic derangement in the cerebral cortex visible even in the early stages of MSA-C. No comparison with other ataxia subgroups	**B**
Waragi 2007	Case control series	Japan	20 MSA-C, 21 pts with cortical cerebellar ataxia?? = sporadic cerebellar ataxia. No info on used diagnostic criteria. Part of lager study population with neurodegenerative disorders; 61 healthy controls	Evaluation of diagnostic value of brain perfusion SPECT using eZIS in early stage of neurodegenerative disease. Mean dis duration MSA-C 9,6 months, CCA 11 months	Slight decrease in rCBF in cerebellar hemisphere, dominant in right hemisphere, and also in the frontal cortex but not in pons in CCA; in MSA-C severe decrease in rCBP in cerebellar hemispheres and pons	**B**
Lu 2004	Case control series	Taiwan	30 MSA-P, 19 MSA-C (consensus criteria), 36 age- an disease duration matched PD and 33 healthy controls	Evaluation of diagnostic value of 99m Tc-TRODAT-1 SPECT (presynaptic dopaminergic imaging) in discriminating MSA from PD and MSA-C from MSA-P Mean disease duration MSA-P 4,53 ±3,28y; MSA-C 3,95 ±2,46y; PD 4,81±3,49y.	TC-TRODAT SPECT can discriminate PD and MSA from normal and MSA-C from MSA-P.	**B**
Kim 2000	Case control series	S Korea	9 sOPCA pt (diagnostic criteria well described), 7 MSA-P (Quinn criteria), 7 healthy controls	^{123}I ß-CIT SPECT (presynaptic Dompaminergic imaging)study. Duration of illness sOPCA 12-73 months,	^{123}I ß-CIT- specific binding in striatum (determined as specific binding ratio SBR) was reduced in MSA-P and sOPCA but not in controls. No significant difference in SBRs between sOPCA and MSA-P	**B**
Gilman 1999	Case control series	USA	8 MSA-P, 8 MSA-C, 6sOPCA, 7 healthy controls	C-DTBZ PET study(presynaptic Dompaminergic imaging).	Mean blood-to-brain ligand transport (K1) /VMAT2 binding significantly reduced in putamen of all patient groups and in cerebellar hemispheres of MSA-C and sOPCA but not MSA-P.	**B**

3.5.2 Het sfincter-EMG in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)

Uitgangsvraag
Wat is de diagnostische waarde (sensitiviteit en specificiteit) van het sfincter-EMG bij patiënten ouder dan 30 jaar met een cerebellair syndroom als diagnostisch instrument voor het vaststellen van MSA-C.

Inleiding
Multiple systeem atrofie (MSA) is een progressieve, niet-erfelijke, neurodegeneratieve ziekte bij volwassenen, waarbij extrapiramidale, autonome, cerebellaire en corticospinale symptomen in wisselende combinaties voorkomen. MSA-C is het cerebellaire subtype, waarbij ataxie het eerste ziektesymptoom is. In 2008 werd een nieuwe internationale consensus bereikt over de diagnostische criteria van MSA (Gilman et al, 2008). De definitieve diagnose MSA is een neuropathologische diagnose. Bij leven kan de diagnose *probable* en *possible* MSA gesteld worden.
Juist in de beginfase van de aandoening is het vaak moeilijk om de diagnose MSA-C te stellen. Er is daarom behoefte aan diagnostische tests die in een vroege fase de klinische diagnose MSA kunnen ondersteunen. Diverse studies concluderen dat een afwijkend sfincter-EMG (S-EMG) MSA kan differentiëren van de ziekte van Parkinson (PD) of (idiopathische) cerebellaire ataxie (Tison et al, 2000; Vodusek et al, 2005). Het S-EMG is niet opgenomen in de bovengenoemde consensuscriteria.

Samenvatting van de literatuur
Er zijn geen studies gevonden die onze uitgangsvraag hebben onderzocht. De meeste studies kijken naar de rol van het S-EMG bij het differentiëren tussen MSA en de ziekte van Parkinson (PD) of andere extrapiramidale aandoeningen. In de evidencetabel zijn de studies opgenomen waarin naast MSA-P ook MSA-C patiënten zijn meegenomen. Al deze studies gebruiken als gouden standaard voor de diagnose MSA(-C) de consensuscriteria. In veel gevallen was er dus ook al sprake van een langer ziektebeloop (3 tot 4 jaar). Alleen de studie van Yamamoto et al. (2005) heeft gekeken naar afwijkingen bij het S-EMG in het eerste ziektejaar: hierbij werd slechts bij 52% van de patiënten met probable MSA een afwijkend S-EMG gezien. De studie van Lee et al. (2002) beschrijft sensitiviteit, specificiteit, positief- en negatief voorspellende waarde van S-EMG bij MSA-C maar ook hier betreft het de differentiatie met PD.
Een retrospectieve studie (Paviour et al., 2005) beschrijft 30 patiënten met een pathologisch bewezen MSA waarbij bij leven S-EMG werd verricht: bij 29 patiënten was het S-EMG afwijkend. Het S-EMG werd echter in een laat stadium van de ziekte verricht (gemiddelde ziekteduur 9,7 jaar).
Een ander probleem is dat er geen goede definities zijn van een afwijkend S-EMG. Verschillende studies hanteren hierbij verschillende criteria (zie ook evidencetabel).
Ook bij patiënten met Friedreichse ataxie en SCA3 is een afwijkend S-EMG beschreven, dus S-EMG is geen specifieke test voor MSA-C (Vezina et al., 1982; Sakakibara et al., 2004).

Conclusies

Niveau 3	Een afwijkend sfincter-EMG komt voor bij 50-90 procent van de patiënten met MSA-C (bevestigd d.m.v. consensuscriteria) en lijkt toe te nemen met toenemende ziekteduur. C Yamamoto, 2005; Wenning, 1997.
Niveau 2	Het sfincter-EMG heeft een sensitiviteit van rond de 85% en een specificiteit van rond de 66% in het differentiëren tussen MSA-C en de ziekte van Parkinson (bevestigd volgens klinische criteria). In een vroeg ziektestadium sluit een negatief S-EMG de diagnose MSA niet uit. B Lee, 2002; Tison, 2000.

Overwegingen
In eerdere review artikelen over de rol van S-EMG bij MSA wordt geconcludeerd dat een afwijkend S-EMG kan differentiëren tussen MSA en PD in de eerste 5 ziektejaren. Een normaal S-EMG kan echter in de vroege ziektefase MSA niet uitsluiten. (Vodusek et al, 2005; Sakakibara et al, 2009). Er zijn geen studies naar de diagnostische waarde van het S-EMG bij het differentiëren tussen MSA-C en andere aandoeningen met cerebellaire ataxie. Ook bij SCA3 en FRDA is een afwijkend S-EMG beschreven. Er is geen consensus over de definitie van een afwijkend S-EMG.

Aanbeveling

Gebruik geen sfincter-EMG als diagnostisch instrument voor het vaststellen van de diagnose MSA-C bij patiënten met een cerebellair syndroom.

Literatuur

- Gilman, S. Wenning, G.K., Low, P.A., Brooks, D.J., Mathias, C.J., Trojanowski, J.Q., et al. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology,* 71, 670-76.
- Lee, E.A. Kim, B.J., Lee, W.Y. (2002). Diagnosing multiple system atrophy with greater accuracy: combined analysis of the clonidine-growth hormone test and external anal sphincter electromyography. *Mov Disord.,* 17, 1242-47.
- Paviour, D.C., Williams, D., Fowler, C.J., Quinn, N.P., Lees, A.J. (2005). Is sphincter electromyography a helpful investigation in the diagnosis of multiple system atrophy? A retrospective study with pathological diagnosis. *Mov Disord*., 20, 1425-30.
- Sakakibara, R. Uchiyama, T., Asahina, M., Suzuki, A., Yamanishi, T., Hattori, T. (2004). Lower urinary tract dysfunction in Machado-Joseph disease: a study of 11 clinical-urodynamic observations. *J Neurol Sci.,* 218, 67-72.
- Tison, F., Arne, P., Sourgen, C., Chrysostome, V., Yeklef, F. (2000). The value of external anal sphincter electromyography for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*., 15,1148-57.
- Vezina, J.G., Bouchard, J.P., Bouchard, R. (1982). Urodynamic evaluation of patients with hereditary ataxias. *Can J Neurol Sci.,* 9, 127-29.
- Vodusek, D.B. (2005). How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG. *J Neural Transm*., 112, 1657-68.
- Wenning, G.K., Kraft, E., Beck, R., Fowler, C.J., Mathias, C.J., Quinn, N.P., et al. (1997). Cerebellar presentation of multiple system atrophy. *Mov Disord*., 12, 115-17.
- Yamamoto, T. Sakakibara, R., Uchiyama, T., Liu, Z., Ito, T., Awa, Y., et al. (2005). When is Onuf's nucleus involved in multiple system atrophy? A sphincter electromyography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 76, 1645-48.

Evidencetabel 3.5.2

Study reference	Study design	Country	Study population	Study features	Results	Level of evidence
Yamamoto 2005	Case series	Japan	84 patients with probable MSA (consensus statement), including MRI-findings. 50/84 MSA-C	Describing prevalence of S-EMG abnormalities in the various stages of MSA; S-EMG not used as a diagnostic tool. Abnormal S-EMG: average MUP-duration > 10 sec or >20% of MUP's >10 sec	Prevalence abnormal S-EMG 62%: in the first year after onset 52%, 83% in the 5th year. In early disease stages negative S-EMG cannot exclude MSA.	C
Lee 2002	Case series	Korea	23 MSA-P, 22 MSA-C (Quinn criteria) , 21 PD (UK PD Society Brain Bank criteria)	Abnormal S-EMG: >50% abnormal MUP's (>10 sec or > 5 phases) or presence of denervation/reduced interference patterns. Mean dis. duration 31 months. Sens and spec: compared MSA-P/C vs. PD	S-EMG: Sens MSA-P 95,7%, MSA-C 86,4% Spec. MSA-P/C; 66,7%; Pos Predictive Value MSA-P 75,9%; PPV MSA-C 73,1%; Neg Pred Value MSA-P 93,3%, MSA-C 82,4%. (	**B**
Tison 2000	Case series	Frankrijk	52 "parkinsonian" patients: 31MSA (consensus statement) 21 no MSA (variable diagnosis, mostly PD)	Retrospective analysis: S-EMG findings, Mean MUP duration appears to be most discriminative. Disease duration before S-EMG unclear	Mean MUP duration threshold 13 ms: sens 81%, spec 67%, PPV 80%, NPV 70%. No difference in EMG findings in probable and possible MSA	**B**
Wenning 1997	Case series	UK	16 patients with probable MSA-C (Quinn criteria)	Descriptive study: 5 urethral S-EMG, 10 anal S-EMG: on average 4.4 years after onset. 13/15 already urinary problems at the time of EMG. Abnormal: mean MUP duration>9 sec and abnormal MUPs >20%	S-EMG abnormal in 14/15 (93%): "confirming diagnosis"	**C**
Paviour 2005	Case series	UK	30 patients with MSA, pathologically confirmed	Retrospective study: Abnormal S-EMG: MUP's >10msec and >20% polyphasic potentials. Mean disease duration 9,7 y (SD 4,2)	24 pts abnormal EMG, 5 bordeline result on S-EMG, 1 normal EMG,	**C**
Vezina 1982	Case series	Canada	17 patients with Friedreich's ataxia or spastic ataxia (clinical diagnosis)	Urodynamic evaluation, including S-EMG	6 patients with abnormal S-EMG (37,5%)	**C**
Sakakibara 2004	Case series	Japan	9 patients with SCA3	S-EMG. Mean disease duration 9 years (2-24 y)	6 patients neurogenic changes in S-EMG	**C**

3.6 Indicatie voor DNA-diagnostiek naar FXTAS

Uitgangsvraag
Bij welke patiënten met een progressieve cerebellaire ataxie moet onderzoek gedaan worden naar *FMR1*-premutaties.

Inleiding
Fragiele X tremor/ataxie syndroom (FXTAS) is een neurologisch symptomencomplex dat op kan treden bij dragers van een zogenaamde premutatie, 55-200 CGG-repeats, in het *FMR1*-gen. Mutaties (>200 repeats) in dit gen geven aanleiding tot het fragiele X mentale retardatie syndroom. Vanwege de lokatie van dit gen op het X-chromosoom komen fragiele X en ook FXTAS veel meer bij mannen voor dan bij vrouwen. De premutatiefrequentie in de gezonde populatie is 1/813 (mannen) en 1/259 (vrouwen).
Zoals de naam al suggereert zijn cerebellaire ataxie en een actietremor de belangrijkste klinische kenmerken van FXTAS, maar het klinisch spectrum is nogal breed en kan ook bestaan uit parkinsonisme, autonome stoornissen, polyneuropathie, gedragsstoornissen en dementie. Op de MRI-scan van de hersenen kan een hoog signaal in de middelste cerebellaire pedunkel (MCP-teken) gezien worden. De sensitiviteit hiervan is echter niet systematisch onderzocht; op basis van case series ligt dat ergens tussen de 33 en 100% (MacPherson et al, 2003; Brussino et al, 2005).

Samenvatting van de literatuur
Er zijn verschillende screeningstudies verricht (zie evidencetabel). De patiëntengroepen hierin waren nogal heterogeen, o.a. wat het betreft het eerder verrichte genetische onderzoek, en vaak ontbrak een controlegroep. De opbrengst bij patiënten met een sporadische cerebellaire ataxie ligt tussen de 0 en 5% en de premutaties worden vooral gevonden bij mannen met een debuutleeftijd boven de 50 jaar (MacPherson et al, 2003; Brussino et al, 2005; Van Esch et al, 2005; Cellini et al, 2006; Ries et al, 2008; Adams et al, 2008; Tan et al, 2004; Kamm et al, 2005). In een review met pooling van meerdere studies was de prevalentie van *FMR1*-premutaties in geval van een cerebellaire ataxie bij mannen 1,5% en bij vrouwen 0,2% (Van Esch et al, 2005).

Conclusie

Niveau 3	De prevalentie van premutaties in het FMR1-gen bij patiënten met een sporadische cerebellaire ataxie ligt tussen de 0 en 5%. De premutaties worden vooral gevonden bij mannen met een debuutleeftijd boven de 50 jaar. o.a. C Brussino, 2005; Van Esch, 2005.

Overwegingen
De opbrengst van screening is relatief laag, maar een afwijkende uitslag heeft grote gevolgen voor de rest van de familie. Bij vrouwen is geen routinematig DNA-onderzoek geïndiceerd, en wordt de indicatie vooral bepaald door een voorgeschiedenis c.q. familieanamnese met prematuur ovariumfalen en mentale retardatie, en/of MRI-afwijkingen in de vorm van een MCP-teken. Er zijn diagnostische criteria opgesteld voor FXTAS (Berry-Kravis et al, 2007; Jacquemont et al, 2003; zie onder), maar het effect van het toepassen van een deel van deze criteria, zoals familieanamnese en MRI-scan, als selectie voor het al dan niet verrichten van DNA-onderzoek is niet onderzocht.

Aanbeveling

Verricht DNA-onderzoek naar *FMR1*-premutaties bij mannen met een anderszins onverklaarde progressieve cerebellaire ataxie en een debuutleeftijd van boven de 50 jaar. Bij vrouwen is geen routinematig DNA-onderzoek geïndiceerd.

Tabel 3.6.1 Diagnostische criteria voor FXTAS
Het uitgangspunt voor deze diagnostische criteria is een CGG-repeatexpansie van 55-200 in het *FMR1*-gen.

Definitief FXTAS	Intentietremor *of* gangataxie, *plus*: MCP-teken *of* intranucleaire inclusies bij postmortem onderzoek
Waarschijnlijk FXTAS	Intentietremor *en* gangataxie, *of:* MCP-teken *plus* één 'minor' klinisch verschijnsel: • parkinsonisme • executieve functiestoornissen • matige tot ernstige stoornis korte-termijngeheugen
Mogelijk FXTAS	Intentietremor *of* gangataxie, *plus:* wittestof laesies in het cerebrum *of* matige tot ernstige gegeneraliseerde cerebrale atrofie

MCP-teken = hyperintense signaalveranderingen in de middelste cerebellaire pedunkels op de T2- of FLAIR-opnamen.

Literatuur

- Adams, S.A., Steenblock, K.J., Thibodeau, S.N., Lindor, N.M. (2008). Premutations in the FMR1 gene are uncommon in men undergoing genetic testing for spinocerebellar ataxia. *J Neurogenetics,* 22, 77-92.
- Berry-Kravis, E., Abrams, L., Coffey, S.M., Hall, D.A., Greco, C., Gane, L.W., et al. (2007). Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord*., 22, 2018-30.
- Brussino, A., Gellera, C., Saluto, A., Mariotti, C., Arduino, C., Castellotti, B., et al. (2005). FMR1 gene permutation is a frequent genetic cause of late-onset cerebellar ataxia. *Neurology,* 64, 145-147.
- Cellini, E., Forleo, P., Ginestroni, A., Nacmias, B., Tedde, A., Bagnoli, S., et al. (2006). Fragile X permutation with atypical symptoms at onset. *Arch Neurol*., 63, 1335-1338.
- Esch, H. van, Dom, R., Bex, D., Salden, I., Caeckebeke, J., Wibail, A., et al. (2005). Screening for FMR-1 premutations in 122 older Flemish males presenting with ataxia. *Eur J Hum Genet*., 13, 121-123.
- Jacquemont, S., Hagerman, R.J., Leehey, M., Grigsby, J., Zhang, L., Brunberg, J.A., et al. (2003) Fragile X permutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging studies. *Am J Hum Genet*., 72, 869-878.
- Kamm, C., Healy, D.G., Quinn, N.P., Wüllner, U., Moller, J.C., Schols, L., et al., European Multiple System Atrophy Study Group. (2005). The fragile X tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA study group. *Brain*, 128, 1855-1860.
- MacPherson, J., Wagborn, A., Hammans, S., Jacobs, P. (2003). Observation of an excess of fragile-X permutations in a population of males referred with spinocerebellar ataxia. *Hum Genet.,* 112, 619-620.
- Reis, A.H., Ferreira, A.C., Gomes, K.B., Aguiar, M.J., Fonseca, C.G., Cardoso, F.E., et al. (2008). Frequency of FMR1 premutation in individuals with ataxia and/or tremor and/or parkinsonism. *Genet Mol Res*., 7, 74-84.
- Tan, E.K., Zhao, Y., Puong, K.Y., Law, H.Y., Chan, L.L., Yew, K., et al. (2004). Fragile X premutation alleles in SCA, ET, and parkinsonism in an Asian cohort. *Neurology,* 63, 362-363.

Evidencetabel 3.6

Referentie	Design	Land	Studiepopulatie	Goede / slechte aspecten studie	Resultaten	Level of evidence
Cellini 2006	Case series	Italië	142 pt met sporadische ataxie, debuut 30-84	Kliniek+beeldvorming, geen controles, onduidelijk of andere genetische oorzaken zijn uitgesloten; geen gegevens over familie.	3 premutatie dragers (2.1%), debuut 55-60 jr, MCP teken in 2/3, opvallende spasticiteit in 1.	**C**
Reis 2008	Case-control	Brazilië	66 mannelijke pt met ataxie, tremor en/of parkinsonisme (lft > 45), 74 mannelijke contr.	Slechts 13,2 procent (?) met ataxie fenotype, de rest andere FXTAS symptomen. Beginleeftijd onduidelijk. Casusbeschrijvingen onvolledig.	Patienten: 0/66 Controles: 1/74 (NS)	**C**
Adams 2008	Case series	VS	286 mannelijke pt. met idiopathische ataxie	Debuut 5 – 90 jr, negatieve screening SCA/DRPLA. Vanwege anonieme karakter, geen klinische data beschikbaar van de ene premutatiedrager. Geen controlegroep.	1 premutatie drager (0.3%)	**C**
Brussino	Case series	Italië	275 mannelijke patienten, debuut 20-82 jr, andere oorzaken uitgesloten (maar work-up niet systematisch)	Familieanamnese niet altijd beschikbaar. Geen controlegroep.	6 premutatie dragers (2.2%). Bij debuut > 50 jr: 6/143 (4.2%). Bij alle draggers, debuut > 50 jr. FA + in 2, MCP teken bij 5/5	**C**
Van Esch	Case series	België	122 mannelijke ataxia patienten, SCA1-2-3-6-7 uitgesloten, lft>50jr	Geen gegevens over de familie	5 premutatie dragers (4.1%). Debuut bij allen > 50 jr. MCP teken bij 4/5 Vaak: intentietremor en cognitieve klachten	**C**
Tan 2004	Case control	Singapore	167 pt with allerlei bewegingsst. (incl 55 met ataxia), en 200 controles	Gem beginleeftijd ataxiegroep 42 jr (SD 16); negatieve familieanamnese	Geen premutatie draggers (pt noch contr)	**C**
MacPherson 2003	Case series	GB	59 mannelijke ataxie pt. (neg screen SCA1-2-3-6-7)	Geen details van het volledige cohort Grote controlegroep (P>0.00078), maar geen 'gezonden'	3/59 premutatie (5,1%). Debuut: 72, 51, and 10 yrs! Kleine expansie van 51 bij 1 vd 3. MCP teken 1/3	**C**
Kamm 2005	Case control	Europa	426 klinische MSA's, daarvan MSA-C. 622 controles	Goede beschrijving van de groep qua kliniek en beeldvorming, niet voor w.b. familieanamnese	Premutaties in 3/76 MSA-C (3,95%), 1/622 controles (0,16%). Twee mannen, 1 vrouw. Debuut 48-58 jr. Allen atypische MSA: ziekteduur >10 jr, opvallende tremor, of neuropathie	**B**

3.7 SCA8: een pathogene mutatie?

Uitgangsvraag
Moet er bij mensen bij wie geen andere oorzaak voor een autosomaal dominante cerebellaire ataxie gevonden wordt, getest worden op een SCA8 expansie?

Inleiding
Reeds vanaf het begin van de ontdekking in 1999 van een verlengde CTG-repeat in het ATXN8/SCA8-gen die geassocieerd was met het klinisch fenotype van een ataxie (Koob et al., 1999) heeft er twijfel bestaan over de feitelijke pathogeniciteit van deze mutatie (Worth et al., 2000; Stevanin et al., 2000). Met name het gebrek aan specificiteit van de verlengde repeat (een combinatie van een CTA naast de CTG-repeat, vaak aangeduid als een CTA/CTG-repeat) en een gepostuleerd bijzonder mechanisme van pathogeniciteit hebben deze twijfels gevoed. Anderszins is het vanuit basaal onderzoek aannemelijk gemaakt dat deze verlengde repeat leidt tot celdood en cerebellaire afwijkingen. Daarom menen velen dat SCA8 wel degelijk een relevant genotype is. De vraag blijft of met het vinden van een verlengde CTA/CTG-repeat in het SCA8-gen bij mensen met een cerebellaire ataxie, de oorzaak van die ataxie ook opgehelderd is.

Samenvatting van de literatuur
De SCA8-repeatexpansie wordt op moleculair niveau aangetoond door de aanwezigheid van een CTG-expansie in het ATXN8OS-gen (OS staat hier voor ‘opposite strand’). De pathogene CTG-repeat ligt naast een niet-pathogene maar sterk polymorfe, stabiel doorgegeven CTA-repeat. Daarom zijn de huidige referentieranges gebaseerd op het totale aantal van beide (CTG/CTA) repeats samen. Normale allelen hebben 15 tot 50 repeats. De repeatlengten die het meest voorkomen bij mensen met een ataxie liggen tussen 80 en 250. Echter, ook repeatlengtes tussen 71 en meer dan 1300 zijn beschreven. Onvolledige penetrantie is waargenomen bij alle repeatlengtes (Ikeda et al., 2004), hoewel in de eerst beschreven grote SCA8-familie de verminderde penetrantie vooral bij allelen met minder dan 110 gecombineerde CTG/CTA repeats voorkomt (Koob et al., 1999).

CTA/CTG-mutaties bij patiënten met een cerebellaire ataxie worden in wisselende frequenties gevonden in diverse populaties. Zo werden SCA8-mutaties niet (0%) gevonden in 430 Chinese ataxiefamilies (Wang et al., 2011), in ongeveer 1% van 255 Italiaanse ataxie families (Brusco et al., 2004), maar in 22% van van 251 Finse patiënten (Juvonen et al., 2005). Dit is overigens niet anders dan bij andere autosomaal dominate cerebellaire ataxieën, waar uitgesproken etnische en regionale verschillen bestaan.

Problematischer is het feit dat verlengde SCA8-repeats niet alleen gevonden worden in patiënten met een cerebellaire ataxie, maar ook gevonden zijn in patiënten met de ziekte van Parkinson of een parkinsonistisch sydroom (Baba et al., 2005; Baba et al., 2006; Factor et al., 2005), in patiënten met de ziekte van Huntington of een daarop gelijkende aandoening (Bereznai et al., 2010; Koutsis et al., 2012), bij patiënten bij wie reeds een ander genotype als oorzaak voor de ataxie vastgesteld was (Cellini et al., 2002; Izumi et al., 2003; Sulek et al., 2003; Schols et al., 2003), bij patiënten met op schizofrenie gelijkende aandoeningen (Vincent et al., 2000), en bij patiënten bij wie de diagnose ‘Ziekte van Alzheimer’ gesteld was (Izumi et al., 2003). In Taiwan zijn verlengde SCA8-repeats alleen gevonden bij patiënten met een typische ziekte van Parkinson, niet bij patiënten met een ataxie (Wu et al., 2004). Daarnaast wordt globaal in ongeveer 1 % van controle-chromosomen een verlengde SCA8-repeat gevonden, dat wil zeggen bij mensen zonder neurologische aandoening (Worth et al., 2000; Stevanin et al., 2000).

Argumenten vóór pathogeniciteit van de SCA8-repeat zijn de waargenomen co-segregatie met klinische afwijkingen in families met ataxie, en vooral het effect van een repeat-expansie in transgene muizen. Zulke muizen, bij wie een zgn. 'full length' SCA8-gen met 116 CTG-repeats tot expressie werd gebracht, ontwikkelden een progressief neurologisch beeld met coördinatiestoornissen en cerebellaire afwijkingen (Moseley et al., 2006). Opmerkelijk is dat het lijkt alsof zowel het mRNA (het transcript waarin de CTG-repeat op het DNA vertaald is in een CUG-repeat) toxisch is, als ook een genprodukt dat afkomstig is

van de anti-parallelle CAG-bevattende sequentie. Dit antiparallelle genproduct is een eiwit met een zogenaamde polyglutamine-sequentie, een peptidesequentie die ook toxisch is in andere ataxieën zoals SCA1, 2, 3 en 7. Het beschreven mechanisme is ook wel samengevat als de 'double trouble' hypothese. Waarschijnlijk werkt de mRNA-toxiciteit via onderdrukking van de expressie van andere genen die coderen voor zogenaamde MSBL-eiwitten en CELF-eiwitten (Daughters et al., 2009).

Hypothesen die de bovenbeschreven discrepantie tussen klinische en basale bevindingen zouden kunnen verklaren zijn: incomplete penetrantie van de repeat-expansie; intra-allelische variabiliteit anders dan de lengte van de repeat-expansie met als gevolg wisselende pathogeniciteit, en SCA8 als een risicofactor voor neurodegeneratie, meer nog dan een compleet penetrante pathogene mutatie.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat verlengde CTG/CTA repeats in het SCA8 gen bijdragen aan het ontstaan van een autosomaal dominante cerebellaire ataxie, dan wel zo'n ataxie veroorzaken. *C Koob et al. 1999; Ikeda et al., 2004*

Overwegingen

De huidige situatie wereldwijd is dat in veel landen het testen op SCA8 wordt aangeboden aan patiënten met een cerebellaire ataxie bij wie geen andere oorzaak voor de ataxie kan worden gevonden. Wanneer in deze situatie sprake blijkt te zijn van een repeatverlenging, dan wordt deze beschouwd als 'de' oorzaak voor de ataxie. Naar de mening van de werkgroep dient echter terughoudendheid in acht genomen te worden bij de interpretatie van de test. Er kan getest worden op SCA8, tegelijkertijd met de test op de andere SCA-genen. Indien er sprake blijkt te zijn van een verlengde repeat in een familie waarin de expansie segregeert met de ataxie kan met de patiënt besproken worden dat SCA8 de 'waarschijnlijke' oorzaak van de ataxie is. Indien er ook sprake blijkt te zijn van een andere repeat-expansie is die andere expansie de oorzaak. Indien de SCA8-expasie niet segregeert met de ataxie in overige aangedane familieleden is SCA8 'niet' de oorzaak van het klinisch beeld. Wanneer er sprake is van een sporadische of een (mogelijke) recessieve aandoening en er wordt een SCA8-expansie gevonden, dan zal deze 'mogelijk' de oorzaak van de ataxie zijn. Er moet dan wel verder gezocht worden naar recessieve mutaties, zoals aangegeven in de flowchart.
Het testen op een verlengde SCA8-repeat dient dan ook in de derde lijn plaats te vinden in overleg met een klinisch geneticus.

Aanbevelingen

Wanneer op SCA8 getest wordt, neem dan terughoudendheid in acht bij de interpretatie van de test:

- Wanneer er sprake blijkt te zijn van een verlengde repeat in een familie met een typisch autosomaal dominant overervingspatroon, waarin alle aangedane individuen de SCA8-expansie bezitten, kan verteld worden dat de expansie 'waarschijnlijk' de oorzaak is.
- Wanneer sommige aangedane familieleden de expansie niet bezitten, is deze 'niet de oorzaak van', wel 'mogelijk bijdragend aan' de ataxie.
- Indien er sprake is van een sporadische of een (mogelijke) recessieve aandoening en er wordt een SCA8 expansie gevonden (bij alle aangedane individuen in de familie), kan gesteld worden dat de expansie 'mogelijk bijdragend' is aan de ataxie. Er zal wel verder gezocht moeten worden naar recessieve mutaties.

Het testen op een verlengde SCA8-repeat dient in de derde lijn plaats te vinden in overleg met een klinisch geneticus.

Literatuur

- Baba, Y., Uitti, R.J., Farrer, M.J., Wszolek, Z.K. (2005). Sporadic SCA8 mutation resembling corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord.*, 11, 147-150.
- Baba, Y., Uitti, R.J., Farrer, M.J., Wszolek, Z.K. (2006). Atypical Parkinsonism and SCA8. *Parkinsonism Relat Disord.,* 12, 396.
- Bereznai, B., Lovas, G., Pentelenyi, K., Rudas, G., Molnar, M.J. (2010). Coexisting huntingtin and SCA8 repeat expansion: case report of a severe complex neurodegenerative syndrome. *J Neurol Sci.*, 15, 293, 16-118.
- Brusco, A., Gellera, C., Cagnoli, C., Saluto, A., Castucci, A., Michielotto, C., et al (2004). Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol.,* 61, 727-733.
- Cellini, E., Piacentini, S., Nacmias, B., Forleo, P., Tedde, A., Bagnoli, S., et al (2002). A family with spinocerebellar ataxia type 8 expansion and vitamin E deficiency ataxia. *Arch Neurol.*, 59, 1952-1953.
- Daughters, R.S., Tuttle, D.L., Gao, W., Ikeda, Y., Moseley, M.L., Ebner, T.J., et al (2009). RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *PLoS Genet.*; 5(8):e1000600.
- Factor, S.A., Qian, J., Lava, N.S., Hubbard, J.D., Payami, H. (2005). False-positive SCA8 gene test in a patient with pathologically proven multiple system atrophy. *Ann Neurol.*, 57, 462-463.
- Ikeda, Y., Dalton, J.C., Moseley, M.L., Gardner, K.L., Bird, T.D., Ashizawa, T., et al (2004). Spinocerebellar ataxia type 8: molecular genetic comparisons and haplotype analysis of 37 families with ataxia. *Am J Hum Genet.,* 75, 3–16.
- Izumi, Y., Maruyama, H., Oda, M., Morino, H., Okada, T., Ito, H., et al (2003). SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. *Am J Hum Genet.*, 72, 704-709.
- Juvonen, V., Hietala, M., Kairisto, V., Savontaus, M.L. (2005). The occurrence of dominant spinocerebellar ataxias among 251 Finnish ataxia patients and the role of predisposing large normal alleles in a genetically isolated population. *Acta Neurol Scand.*, 111, 154-162.
- Koob, M.D., Moseley, M.L., Schut, L.J., Benzow, K.A., Bird, T.D., Day, J.W., et al (1999). An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet.*, 21, 379-384.
- Koutsis, G., Karadima, G., Pandraud, A., Sweeney, M.G., Paudel, R., Houlden, H., et al (2012). Genetic screening of Greek patients with Huntington's disease phenocopies identifies an SCA8 expansion. *J Neurol.*, 259, 1874-1878.
- Moseley, M.L., Zu, T., Ikeda, Y., Gao, W., Mosemiller, A.K., Daughters, R.S., et al (2006). Bidirectional expression of CUG and CAG expansion transcripts and intranuclear polyglutamine inclusions in spinocerebellar ataxia type 8. *Nat Genet.,* 38, 758-769.
- Schols, L., Bauer, I., Zuhlke, C., Schulte, T., Kolmel, C., Burk, K., et al (2003). Do CTG expansions at the SCA8 locus cause ataxia? *Ann Neurol.*, 54, 110-115.
- Stevanin, G., Herman, A., Durr, A., Jodice, C., Frontali, M., Agid, Y., et al (2000). Are (CTG)n expansions at the SCA8 locus rare polymorphisms? *Nat Genet.*, 24, 213; author reply 215.
- Sulek, A., Hoffman-Zacharska, D., Zdzienicka, E., Zaremba, J. (2003). SCA8 repeat expansion coexists with SCA1--not only with SCA6. *Am J Hum Genet.*, 73, 972-974.
- Vincent, J.B., Yuan, Q.P., Schalling, M., Adolfsson, R., Azevedo, M.H., Macedo, A., et al (2000). Long repeat tracts at SCA8 in major psychosis. *Am J Med Genet.,* 4, 96, 873-876.
- Wang, J., Shen, L., Lei, L., Xu, Q., Zhou, J., Liu, Y., et al (2011). Spinocerebellar ataxias in mainland China: an updated genetic analysis among a large cohort of familial and sporadic cases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,* 36, 482-489.
- Worth, P.F., Houlden, H., Giunti, P., Davis, M.B., Wood, N.W. (2000). Large, expanded repeats in SCA8 are not confined to patients with cerebellar ataxia. *Nat Genet.*, 24, 214-215.
- Wu, Y.R., Lin, H.Y., Chen, C.M., Gwinn-Hardy, K., Ro, L.S., Wang, Y.C., et al (2004). Genetic testing in spinocerebellar ataxia in Taiwan: expansions of trinucleotide repeats in SCA8 and SCA17 are associated with typical Parkinson's disease. *Clin Genet.*; 65(3):209-214.

Evidence tabel 3.7

Study reference	Study design	Country	Study population	Study features	Results	Level of evidence
Koob 1999	Cases and controls	US	8 families met SCA8 ataxia	incl. een 7 generatie familie	Geëxpandeerde SCA8 allelen (>110 gecombineerde CTG/CTA repeats bij alle aangedane personen op 1 na in de 7 generatie fanilie. Ook geexpandeerde allelen in asymptomatische familieleden .	B
Ikeda 2004	Cases and controls	US, Canada, Mexico, Japan	37 families met SCA8 ataxie: 32 families uit US of Canada (31 van Europese en 1 van Centraal Asiatische afkomst), 4 families uit Japan, en 1 familie uit Mexico	niet-verwante niet-aangedane controles	In dezelfde 7generatie familie hebben aangedane personen een expansie (110–127, gemiddeld119) en niet aangedane expanise dragers expansies die korter zijn (73–104, gemiddeld 90) Ook een klinisch niet-aangedaan familielid met 142 repeats. In 2626 niet-verwante controle allelen (Minnesota and Canada), 10 SCA8 alleles (0.4%) met >74 CTG/CTA repeats	B

3.8 Genetische diagnostiek bij sporadische late onset cerebellaire ataxie (LOCA)

Uitgangsvraag

Welke genetische diagnostiek is zinvol bij een sporadische patiënt met een LOCA: late onset cerebellaire ataxie? Hoe groot is de kans op het vinden van een mutatie bij deze groep patiënten?

Inleiding

Er is sprake van een sporadische (cerebellaire) ataxie met een 'late onset' (late leeftijd van ontstaan) wanneer een patiënt zich presenteert met klachten na het 30e levensjaar en de familieanamnese negatief is voor (cerebellaire) ataxie.
De genetische differentiaaldiagnose bij deze groep is zeer uitgebreid met dominant overervende aandoeningen maar zeker ook autosomaal recessief overervende aandoeningen.
Er kan sprake zijn van een dominant overervende aandoening bij een nieuwe mutatie in een dominant gen, bij non-paterniteit, maar ook bij een patiënt die de enige in de familie lijkt te zijn met ataxie maar waarvan één van de ouders van de patiënt relatief jong is overleden voordat de symptomen van ataxie zich hadden kunnen openbaren.
Vroeger dacht men dat autosomaal recessieve cerebellaire ataxieën vrijwel altijd gekenmerkt werden door een vroege leeftijd van ontstaan, dat wil zeggen een beginleeftijd vóór het 25e levensjaar. Tegenwoordig weten we dat dit zeker niet altijd het geval is. Er zijn verschillende autosomaal recessief overervende ziektebeelden met ataxie die een late onset hebben: Friedreichse ataxie, ARCA1, ARSACS, Tay-Sachs, Sandhoff, de ziekte van Niemann-Pick type C, de ziekte van Krabbe en MIRAS veroorzaakt door een mutatie in het POLG1 gen. Vooral als er sprake is van consanguiniteit van de ouders of als ouders afkomstig zijn uit een geïsoleerd deel van de bevolking dan is het zinvol om een autosomaal recessieve aandoening te overwegen.
Feit blijft dat het om zeer zeldzaam voorkomende aandoeningen gaat. Bij de vraag welke genetische diagnostiek in aanmerking komt is bij bestudering van de literatuur gekeken naar welke genetische diagnostiek verricht is in de gepubliceerde data en naar de opbrengst (gevonden mutaties) van deze diagnostiek bij patiënten met sporadische cerebellaire ataxie en een late leeftijd van ontstaan.

Samenvatting van de literatuur

Er zijn studies verricht in verschillende populaties (zie evidencetabel). De meeste studies includeren een groep familiaire patiënten met ataxie op late leeftijd en een groep sporadische patiënten. Slechts enkele studies nemen een gezonde controlegroep mee.
Door de verschillende samenstelling van de patiëntengroepen en de vele genen is er geen onderzoek gelijk. Daarom is gekeken welke genen regelmatig bepaald werden: dit zijn SCA 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17, FXN (FRDA), ATN1 (DRPLA) en bij mannen boven de 50 jaar het FMR1 gen (FXTAS).
Het percentage mutaties dat gevonden wordt in de literatuur ligt tussen de 4 en 73% (Xu et al, 2009; Wardle et al, 2009; Alonso et al, 2007; Jiang et al, 2005; Yamamoto et al, 2010; Abele et al, 2002; Dragasevic et al,2006; Kraftet al, 2005). Gezien het feit dat in het artikel van Yamamoto geen beschrijving is van zijn sporadische groep patiënten (geen enkele informatie over familieanamnese) en gezien de forse afwijking van het gevonden percentage (73%) vergeleken met de overige literatuur, is het reëel om dit artikel buiten beschouwing te laten. Het percentage gevonden mutaties is dan gelegen tussen de 4 en 16%.
Er worden mutaties gevonden in de SCA-genen 1, 2, 3, 6, 8, 12, 17, 31, het FXN-gen, ATN1 (DRPLA) en het FRM1-gen (zie evidencetabel).
Er worden in meerdere studies mutaties gevonden in het FXN-gen, de SCA-genen 2, 3, 6, 17 en het FMR1-gen (Xu et al, 2009; Wardle et al, 2009; Alonso et al, 2007; Abele et al, 2002). Het meest worden mutaties in het SCA 6-gen en het FXN-gen gevonden.
In de publicatie van Bhidayasiri (2005) wordt de aanvangsleeftijd van 13 late onset Friedreichse ataxie-patiënten beschreven: deze ligt tussen de 25 en 48 jaar.
Het FMR1-gen wordt in twee studies (Wardle et al, 2009; Kraft et al, 2005) meegenomen en de grote studie van Brussino 2005 zijn 275 sporadische mannelijke patiënten met een aanvangsleeftijd boven de 20 jaar getest. Hiervan heeft 4,2% een premutatie in het FMR1-gen. De aanvangsleeftijd bij deze mannen met mutatie lag tussen de 52 en 69 jaar.

DRPLA wordt in verschillende studies (Alonso et al, 2007; Dragasevic et al, 2006; Jiang et al, 2005; Kraft et al, 2005) meegenomen. In één Europese studie (Le Ber et al, 2003) zijn 393 sporadische ataxie patiënten getest op mutaties in dit gen. Er werd alleen in de laatste studie bij slechts één van de sporadische patiënten een mutatie gevonden (0,25%).

Conclusies

Niveau 3	Bij 4-16,4% van de sporadische ataxiepatiënten met een late leeftijd van ontstaan worden mutaties in ataxie-genen aangetoond. *B Wardle, 2009.* *C Xu, 2009; Dragasevic, 2006; Abele, 2002; Kraft, 2005; Alonso, 2007; Jiang, 2005.*
Niveau 3	Bij sporadische ataxiepatiënten met een late leeftijd van ontstaan bij wie een mutatie wordt gevonden, betreft dit voornamelijk mutaties in de genen SCA 2, 3, 6, 17, FMR1 (FXTAS) en FXN (FRDA). *B Wardle, 2009.* *C Abele, 2002; Alonso, 2007.*
Niveau 3	Bij mannen met een sporadische ataxie met een late leeftijd van ontstaan wordt in 4,2% een premutatie in het FMR1-gen gevonden. De aanvangsleeftijd van het fragiele X tremor/ataxie syndroom (FXTAS) bij deze mannen ligt boven de 50 jaar. *C Brussino, 2005.*

Overwegingen

Het vóórkomen van de verschillende SCA-types verschilt mondiaal per bevolkingsgroep. In Nederland komt SCA 1 net zoveel voor als SCA 7 terwijl SCA 17 niet vaak voorkomt (Van de Warrenburg, 2001). Daarnaast is DNA-onderzoek in de SCA 1 en 7 genen relatief eenvoudig. Om die reden wordt in Nederland naast de in de conclusies genoemde SCA 2, 3 en 6, ook SCA 1 en 7 bepaald. SCA 17 wordt niet standaard bepaald.

Bij de mensen met ataxie met aanvang boven de leeftijd van 50 jaar wordt meestal een SCA 6 mutatie gevonden. Daarom wordt bij een aanvangsleeftijd boven de 50 jaar eerst DNA onderzoek in het SCA 6 gen ingezet (Klockgether 2012).

In de laatste jaren is er meer bekend geworden over de recessieve vormen van ataxie en zijn er nieuwe dominante genen beschreven, waarvan sommigen een vroege respectievelijk late leeftijd van ontstaan kunnen hebben. Het klinisch beeld van de patiënt kan richting geven aan welke DNA diagnostiek zinvol is. Er zijn nog geen grote studies bekend waarbij al deze genen getest zijn bij patiënten met een sporadische ataxie met een late leeftijd van ontstaan. In de praktijk wordt bij patiënten met een aanvang van tussen de 30 en 50 jaar soms ook diagnostiek gedaan in het POLG-gen, zeker in geval van een bijkomende polyneuropathie (Schicks, 2010).

Gezien de vooruitgang van de technieken in de laboratoria is het te verwachten dat binnen enkele jaren met één DNA-onderzoek (exoom/genoom-sequencing) vele genen tegelijk geanalyseerd kunnen worden. Bij het in gebruik nemen van deze techniek (targeted sequencen van ataxie-genen) zal het aanvragen van DNA-diagnostiek wijzigen. Vooralsnog kunnen met deze techniek geen trinucleotide-repeat-expansies op een betrouwbare manier geanalyseerd worden. Bij toepassing van exoom/genoom-sequencing zullen daarom voorlopig - daaraan voorafgaand - als eerste test de SCA-genen met repeatexpansies (gericht op expansies) geanalyseerd dienen te worden. Conform de aanbevelingen in een Nederlandse richtlijn voor NGS-diagnostiek (Next-Generation Sequencing) zal per klinisch beeld door een genetisch diagnostieklaboratorium een diagnostische strategie ontwikkeld dienen te worden, waarin NGS-gebaseerde technieken op de juiste manier ingebed worden in de diagnostische strategie met traditionele technieken (Weiss et al, 2013).

Aanbevelingen

Verricht bij sporadische patiënten met cerebellaire ataxie en een late leeftijd van ontstaan (30-50 jaar) genetische diagnostiek in de genen SCA 1,2,3,6,7, FXN en zeker bij bijkomende neuropathie ook POLG.

De kliniek van de patiënt kan richting geven aan welke DNA diagnostiek verder zinvol is. Bij een beginleeftijd >50 jaar wordt van de 7 hier bovengenoemde genen in eerste instantie alleen SCA6 ingezet.

Bij mannen met sporadische ataxie die boven de 50 jaar is ontstaan wordt diagnostiek in het FMR1-gen aanbevolen.

Literatuur

- Abele, M., Burk, K., Schols, L., Schwartz, S., Besenthal, I., Dichgans, J., et al (2002). The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain,* 125, 5-8.
- Alonso, E., Martinez-Ruano, L., De B, I., Mader, C., Ochoa, A., Yescas, P., et al (2007). Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Movement Disorders,* 22,1050-3.
- Bhidayasiri, R., Perlman, S.L., Pulst, S.M., Geschwind, D.H. (2005). Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Archives of Neurology,* 62, 1865-9.
- Brussino, A., Gellera, C., Saluto, A., Mariotti, C., Arduino, C., Castellotti, B., et al (2005). FMR1 gene premutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology,* 64, 145-7.
- Brussino, A., Graziano, C., Giobbe, D., Ferrone, M., Dragone, E., Arduino, C., et al (2010). Spinocerebellar ataxia type 12 identified in two Italian families may mimic sporadic ataxia. *Movement Disorders,* 25, 1269-73.
- Dragasevic, N.T., Culjkovic, B., Klein, C., Ristic, A., Keckarevic, M., Topisirovic, I., et al (2006). Frequency analysis and clinical characterization of different types of spinocerebellar ataxia in Serbian patients. *Mov Disord.*, 21, 187-91.
- Jiang, H., Tang, B.S., Xu, B., Zhao, G.H., Shen, L., Tang, J.G., et al (2005). Frequency analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias in mainland Chinese patients and clinical and molecular characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Chinese Medical Journal*, 118, 837-43.
- Klockgether T. (2010). Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.,* 9, 94-104.
- Kraft, S., Furtado, S., Ranawaya, R., Parboosingh, J., Bleoo, S., McElligott, K., et al (2005). Adult onset spinocerebellar ataxia in a Canadian movement disorders clinic. *Can J Neurol Sci,* 32, 450-8.
- Le Ber, I., Camuzat, A., Castelnovo, G., Azulay, J.P., Genton, P., Gastaut, J.L., et al (2003). Prevalence of dentatorubral-pallidoluysian atrophy in a large series of white patients with cerebellar ataxia. *Arch Neurol,* 60, 1097-9.
- Schicks, J., Synofzik, M., Schulte, C., Schöls, L. (2010). POLG, but not PEO1, is a frequent cause of cerebellar ataxia in Central Europe. *Mov Disord., 25,* 2678-82.
- Wardle, M., Majounie, E., Muzaimi, M.B., Williams, N.M., Morris, H.R., Robertson, N.P. (2009). The genetic aetiology of late-onset chronic progressive cerebellar ataxia. A population-based study. *J Neurol,* 256, 343-8.
- Warrenburg B.P. van de (2001). Autosomal dominant cerebellar ataxias in the Netherlands: a national inventory. *Ned Tijdschr Geneeskd*., 145, 962-7.
- Weiss, M.M., Van der Zwaag, B., Jongbloed, J.D.H., Vogel, M.J., Brüggenwirth, H.T., Lekanne Deprez, R.H. et al. (2013). Best Practice Guidelines for the Use of Next-Generation Sequencing Applications in Genome Diagnostics: A National Collaborative Study of Dutch Genome Diagnostic Laboratories. *Human Mutation, 34,* 1313–1321.
- Xu, Q., Li, X.H., Wang, J.L., Jiang, H., Zhang, S., Lei, L.F., et al (2009). Mutation analysis of the TATA box-binding protein (TBP) gene in Chinese Han patients with spinocerebellar ataxia. *J Clin Neurosci,* 16, 1374-5.

- Yamamoto-Watanabe, Y., Watanabe, M., Hikichi, M., Ikeda, Y., Jackson, M., Wakasaya, Y., et al (2010). Prevalence of autosomal dominant cerebellar ataxia in Aomori, the northernmost prefecture of Honshu, Japan. *Intern Med,* 49, 2409-14.

Evidencetabel 3.8

Study reference	Study design	Country	Study population	Study features	Results	Level of evidence
Brussino 2010	Case serie	Italie	Cohort van 159 ataxie patienten 104 sporadisch 37 uncertain transmission AoO hele groep 51.4 (16-73)	Test SCA12 Uitgesloten reeds SCA 1,2,3,6,7,8,10, en op indicatie 17, DRPLA en FXTAS	2 keer SCA12 gevonden, 1 in familie en 1 sporadisch (AoO 61) met non penetrantie bij zus (71 jaar) en nicht (36 jaar) < 1%	C
Yamamoto 2010	Case serie	Japan (Aomori)	65 fam pat 15 spor pat Aof O spor pat: 59 (43-75)	Test SCA 1,2,3,6,7,8,17,31,DRPLA	Bij sporadische 11 van de 15 mutatie: SCA2,6,17,31 meestal SCA 6 (7) Geen info of familie Anam is uitgevraagd 73% mutatie	C
Wardle 2009	Case control	UK	LOCA cohort: 55 familiaire (uit 38 families) 123 spor pat en controles AoO spor pat 62 (29-88) jaar	Test SCA1,2,3,6,7,8,10,12,17,FXTAS, FRDA	11/38 familiaire patienten=28.9% mutatie 6xSCA6 4xDRPLA 1xSCA8 5/123sporadisch=4% mutatie 1xSCA6,3xFRDA,1xFXTAS Controle 2% SCA8	B
Xu 2009	Case serie	China	100 fam ataxie 163 spor pat AoO; geen info 110 controles voor SCA17	Test SCA 17 nadat SCA 1,2,3,6,7,12,DRPLA waren uitgesloten	2 sibs SCA17 (1 fam en 0 spor en 0 controles) Echter aanvankelijk hadden ze 195 spor patienten dus 32/195=16,4% mutatie	C
Alonso 2007	Cases and controls	Mexico	108 AD pat en 123 sporadische 100 controls AoO geen info	Test SCA1,2,3,6,7,8,10,12,17,DRPLA FA excluded in spor cases	81.5% AD patienten mutatie; 6.5% sporadische patienten mutatie 6SCA2 (4.9%) en 2 SCA17 (1.6%)	C
Dragasevic 2006	Case serie	Servië	108 familiaire (54 families: 38AD, 16AR) en 75 sporadische ataxiepatienten AoO>20 jaar	Test SCA1–3, SCA6–8, SCA12, SCA17, DRPLA, and FRDA,	10.6% mutatie in sporadische groep (6 FRDA, 1 SCA1, 1 SCA8)	C
Bhidayasiri 2005	Case control	USA	13 LOFA vs 13 gematchte typische FA LOFA AoO:25-48 jaar	Klinische kenmerken vergelijken	Pat met ataxie, dysarthrie, verlies van vibratiezin>25 jr toch FA testen	B
Brussino 2005	Case serie	Italie	275 sporadische male pat. met lateonset ataxia AoO 20-85 jr	Test FMR1 SAC1,2 en FA uitgesloten Op indicatie SCA 3,6,7	6 xFMR1 premutatie= 4.2%, Aanvangsleeftijd 52-69 jaar	C
Jiang 2005	Cases and controls	China/Han	120 AD fam pat 60 spor pat 200 controls	Test Sca1,2,3,6,7,8,10, 12,14,17,DRPLA	3 SCA3 bij sporadische patienten 5% mutatie	C

Study reference	Study design	Country	Study population	Study features	Results	Level of evidence
Kraft 2005	Case serie	Canada	60 index adult onset ataxie pat 26 spor (AoO 49 jaar 20-85)	Test SCA1,2,3,6,7,8,DRPLA, FRDA, FMR1	1 sporadische patienten SCA2 1/26= 4% mutatie	C
Le Ber 2003	Case serie	Europa blanke bevolking	416 AD ataxie 393 spor ataxie	Test DRPLA SCA 1,2,3,6,7 uitgesloten Bij een aantal ook SCA 10 ,12,17	1/416 AD ataxie DRPLA 1/393 spor ataxie DRPLA (0.25%)	C
Abele 2002	Case serie	Duitsland	112 spor ataxie 20-84 jr median 56,5 jr	Test SCA1,2,3,6,8,17, FRDA	5FRDA , 1SCA2 , 2SCA3 , 7 SCA6 , totaal 13% mutatie	C

Hoofdstuk 4 Behandeling en begeleiding

4.1 Inleiding

Een aantal oorzaken van cerebellaire ataxie is behandelbaar. Het gaat daarbij met name om de verworven oorzaken en de diagnostiek zoals besproken in hoofdstuk 3 moet o.a. gericht zijn op het aantonen danwel uitsluiten van deze groep van oorzaken. Voorbeelden zijn een maligniteit in de achterste schedelgroeve of een vitamine B1-deficiëntie.
Bij de heredodegeneratieve ataxiëen zijn de behandelopties beperkter. Er zijn echter wel een aantal uitzonderingen, zoals het suppleren van vitamine E bij de autosomaal-recessieve ataxie met vitamine E-deficiëntie (AVED), het starten van chenodexycholzuur bij cerebrotendineuze xanthomatosis (CTX), of bepaalde dieetaanpassingen bij de ziekte van Refsum en abetalipoproteïnemie. De werkgroep heeft zich specifiek verdiept in het effect van bepaalde medicamenten en supplementen bij mitchrondriële aandoeningen (**4.2**) en in het effect van miglustat bij Niemann-Pick type C (**4.3**).
Een aantal medicamenten heeft mogelijk effect op het symptoom ataxie bij degeneratieve ziekten. De studies die gedaan zijn, zijn veelal klein en ongecontroleerd, of bevatten een te heterogene groep patiënten. We verwijzen hiervoor naar een recente systematic review (Trujillo-Martin, 2009). Er is enig bewijs voor riluzole, amantadine, 4-aminopyridine, en varenicline (bij SCA3), maar de werkgroep adviseert om deze middelen nog niet standaard in te zetten als behandeling van ataxie.
Tenslotte heeft de werkgroep zich gebogen over het nut van revalidatie/paramedische therapieën (**4.3**).
De werkgroep is van mening dat patiënten met cerebellaire ataxie (kinder)neurologisch moeten worden vervolgd, waarbij de frequentie natuurlijk afhangt van de onderliggende (vermoede) diagnose. Het doel daarbij is allereerst het stellen of controleren van de diagnose, bijvoorbeeld met de vraag of er sprake is van een MSA bij een patiënt die zich aanvankelijk presenteerde met een sporadische en pure ataxie op latere leeftijd. Daarnaast moet er gekeken worden of zich complicaties c.q. specifieke problemen voordoen waarvoor een behandeling beschikbaar is of waarvoor een verwijzing naar een andere hulpverlener noodzakelijk is (bijv. urgeklachten of een depressie). De (kinder)neuroloog heeft in die zin dus een belangrijke signaleringsfunctie bij deze complexe groep van aandoeningen.

Literatuur

- Trujillo-Martin, M.M., Serrano-Aguilar, P., Monton-Alverez, F., Carrillo-Fumero, R. (2009) Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord.*, 24, 1111-1124.

4.2 Medicamenteuze behandeling van mitochondriële aandoeningen met cerebellaire ataxie

Uitgangsvraag
Leidt medicamenteuze behandeling bij de cerebellaire ataxieën van mitochondriële oorsprong aantoonbaar tot verbetering of minder snelle achteruitgang van neurologische functie en in geval van de ziekte van Friedreich ook van de hartfunctie?

Inleiding
Aandoeningen van de mitochondriële ademhalingsketen zijn de meest voorkomende metabole neurologische ziekten, zij vormen een breed scala aan ziekten van zowel het perifeer als het centraal zenuwstelsel. Mitochondriële aandoeningen kunnen ontstaan uit mutaties in het mitochondrieel DNA, maar ook in de autosomale genen. Het meest onderzochte voorbeeld van mitochondriële ziektes met ataxie is de autosomaal recessief overervende ziekte van Friedreich.
Het betrokken gen, FXN, codeert voor een mitochondrieel eiwit, frataxine, dat tot expressie komt in het centrale en perifere zenuwstelsel, maar ook in andere weefsels zoals het myocard, dwarsgestreepte spieren, de lever, en de pancreas. Functieverlies leidt tot mitochondriële dysfunctie, met name verminderde ATP-productie, accumulatie van ijzer in de mitochondria, en de vorming van reactieve zuurstofradicalen. De combinatie van dysfunctie van de ademhalingsketen en oxidatieve stress, zo is de hypothese, is de oorzaak van neuronale schade en cardiomyopathie. Een logische vervolghypothese is dan ook dat zogenaamde 'vrije-radicalenvangers' (free radical scavengers) of antioxidanten in staat zullen zijn om progressie van de ziekte te remmen.
Bij de ziekte van Friedrich is daarom de toediening van antioxidanten zoals het natuurlijke vitamine Co-enzym Q (CoQ) of het synthetische analoog idebenone onderzocht. Ook bij andere mitochondriële aandoeningen worden behandelingen met vitamines, voedinsgsupplementen en andere farmacologische preparaten veel ingezet, hierbij is vaak geen sprake van een uniform of consensus-based beleid.

Samenvatting van de literatuur
Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag is gebruik gemaakt van twee Cochrane reviews. In 2012 verscheen een Cochrane review over de behandeling van mitochondriële aandoeningen (Pfeffer 2012). In 2009 verscheen een Cochrane review van studies naar antioxidanten en andere farmacologische behandelingen bij patiënten met FA (Kearney et al, 2009, update 2012). Vanwege het beperkte aantal RCT's is daarnaast gezocht naar niet-gerandomiseerde studies. Voor de ziekte van Friedreich (FA), de meest onderzochte mitochondriële ataxie, is een uitgebreidere search gedaan in de literatuur vanaf 1990.

Behandeling van mitochondriële aandoeningen
In de Cochrane review van Pfeffer (2012) werden gerandomiseerde gecontroleerde trials (inclusief cross-over studies) geïncludeerd. Onder behandeling werd verstaan: farmacologische behandeling, dieet, voedingssupplementen, oefentherapie, of andere behandeling. Primaire uitkomstmaten waren verandering in spierkracht of uithoudingsvermogen en klinisch neurologische uitkomst. Secundaire uitkomstmaten waren kwaliteit van leven, biochemische ziektemarkers en negatieve uitkomsten. Er werden twaalf studies geincludeerd. Interventies in de geïncludeerde studies betroffen: hoge dosering CoQ (één studie), creatinemonohydraat alleen (drie studies), een combinatie van CoQ, creatinemonohydraat en liponzuur (één studie), dichloroacetaat (vijf studies), dimethylglycine (één studie), supplement op basis van wei (één studie). In de meeste studies werden geen klinisch relevante effecten gevonden. De conclusie van deze systematische review was dat er onvoldoende bewijs was voor een (farmacologische) behandeling van mitochondrële aandoeningen.

Naast de Cochrane review werd een open label studie naar het effect van CoQ gevonden (Pineda 2010). Deze onderzocht een heterogene groep van 14 patiënten met congenitale ataxie van onbekende oorsprong, waarvan bij de helft een CoQ-deficentie werd gezien in de spier. Er werd een significante verbetering van de ICARS gezien in de CoQ-deficientie groep.

Ziekte van Friedreich

In 2009 verscheen een Cochrane review van studies naar antioxidanten en andere farmacologische behandelingen bij patiënten met Friedreichs ataxie (FA) (Kearney et al, 2009, update 2012). Geïncludeerd werden geandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) of quasi-RCTs naar medicamenteuze behandeling bij patiënten met genetisch bevestigde ataxie van Friedreich. De primaire uitkomst was verandering in op de International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS) na 12 maanden. Secundaire uitkomstmaten waren verandering van de linkerventrikelmassa (MRI of echo). Trials korter dan 12 maanden werden uitgesloten. Er was maar één trial die aan de inclusiecriteria voldeed (Mariotti 2003). De conclusie van deze systematische review was dat er op basis van deze ene RCT geen bewijs is dat idebenone een significant effect heeft op de neurologische conditie van patiënten met FA. Er was wel een significante verbetering in linkerventrikelmassa maar de klinische relevantie hiervan is niet duidelijk. De auteurs concluderen dat er geen onderbouwing is voor het aanbevelen van idebenone voor de behandeling van Friedreichse ataxie.

Idebenone

In de hierboven genoemde RCT van Mariotti et al (2003) werden 14 patiënten (20-32 jaar) gedurende een jaar behandeld met 5 mg/kg/dag idebenone, en 15 patiënten met placebo. Primaire cardiologische uikomstmaat was de echocardiografisch gemeten verandering in dikte van het intraventriculaire septum. Bij met idebenone behandelde patiënten was deze na één jaar met 4,6% verminderd, in de placebogroep was hij met 5,5% toegenomen (p=0,004). Ook andere cardiologische wandmetingen verbeterden in de idebenonegroep ten opzichte van de controles. De cardiale ejectiefractie verbeterde overigens niet, evenmin als de neurologische verschijnselen (gekwantificeerd met de ICARS score). De conclusie van deze studie was dat idebenone 5 mg/kg/dag gedurende één jaar mogelijk een verbetering van de cardiomyopathie veroorzaakt.

In een 6 maanden durende RCT met 3 verschillende doseringen idebenone (4-8, 10-20 resp. 30-50 mg/kg lichaamsgewicht) versus placebo, werd gekeken naar een biochemische primaire uitkomstmaat, de concentratie in de urine van 8-hydroxy-2´-deoxyguanosine (een marker voor oxidatieve DNA-schade). Secundaire uitkomsten waren ICARS, FA rating scale (FARS), en ADL. Op de primaire uitkomstmaat werd geen verandering gevonden. Bij de overall analyse van de secundaire uitkomstmaten werd geen significant verschil gezien in ICARS, FARS, of ADL scores. Alleen de ICARS liet een trend zien voor een dosis-respons effect. Na uitsluiten van rolstoelgebonden patiënten werd een significante verbetering op de ICARS gevonden, en een trend naar een dosis-respons effect op ICARS, FARS, en ADL scores (Di Prospero et al, 2007).

De IONIA-studie was een fase 3 studie naar het effect van idebenone op cardiale en neurologische functie bij kinderen met FA. Hierin werden 70 kinderen (8 tot 18 jaar) geïncludeerd en verdeeld over 3 groepen. Zij kregen resp. een hoge dosis idebenone (1350 of 2250 mg/dag, afhankelijk van het lichaamsgewicht), een lage dosis (450 of 900 mg/dag, afhankelijk van het lichaamsgewicht) of placebo. Idebenone gedurende zes maanden had geen significant effect op de linkerventrikelhypertrofie of de cardiale functie (Lagedrost et al, 2011), noch op de neurologische functie, gemeten met de ICARS of de Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS) (Lynch et al, 2010).
In een open label vervolgstudie van additioneel 12 maanden werd in de extensiefase alleen geen significant verschil gezien op de ICARS (wel een trend naar verslechtering). Wanneer de gerandomiseerde fase en de extensiefase samengenomen werden, werd een trend naar verbetering gezien voor de hele groep en een significante verbetering in ICARS score voor de groep met de hoogste doseringen (1350/2250). Resultaten voor de FARS waren vergelijkbaar (Meier et al, 2012).

Open label studies

In twee vroege ongecontroleerde open label studies met idebenone werd gevonden dat de behandeling (5 mg/kg/dag gedurende 6 maanden (Hausse et al., 2002) of gedurende 12 maanden (Buyse et al, 2003) leidde tot een reductie van de massa van de linker hartkamer.

In een open label studie van Artuch (Artuch et al., 2002) werden ook effecten op neurologische verschijnselen beschreven, gekwantificeerd met de International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), na behandeling met een zelfde of hogere dosis gedurende een jaar.
Ribai (Ribai et al., 2007) vond dat over een langere periode van enkele jaren de neurologische verschijnselen verslechterden, ondanks anti-oxidanten; de linkerventrikel-massa verbeterde iets maar de ejectiefractie verslechterde.
In de studie van Pineda (Pineda et al., 2008) leek het erop dat bij kinderen met FA (en dus een per definitie vroeg begin van de behandeling) de ataxie na 3-5 jaar min of meer stabiliseerde, terwijl dat bij volwassenen niet het geval was.

Geen van deze onderzoeken, met vaak kleine aantallen patiënten, voldoet aan de criteria voor een goede RCT (randomized controlled trial) met als primaire uitkomstmaat neurologische of cardiale functie. Wel was idebenone in alle onderzoeken veilig.

CoenzymQ (CoQ)
In de studie van Cooper (2008) werden 50 FA-patiënten gerandomiseerd voor twee verschillende doseringen van een combinatie van vitamine E en CoQ. Primaire uitkomst was de verandering in ICARS score na twee jaar behandeling. Over de hele groep werd bij 49% een verbetering van de ICARS gevonden. De verbetering bleek niet dosisafhankelijk, maar wel afhankelijk van de serumspiegels van CoQ en vitamine E bij aanvang van het onderzoek. Een lagere serum-spiegel van CoQ zou de beste voorspeller van een goed effect zijn. Er was geen placebogroep.

In een open-label studie van dezelfde groep werden 10 FA-patiënten behandeld met een combinatie van CoQ en vitamine E gedurende 4 jaar. Uitkomstmaten waren ICARS score, echocardiografie van het hart (fractional shortening) en de energiehuishouding van hart- en skeletspier, gemeten met P(fosfaat)-MR-spectometrie. Er werd een significante verbetering in de energiehuishouding van de spier gezien, en een significant toegenomen fractional shortening. ICARS scores werden vergeleken met 77 controlepatiënten. Bij 7 patiënten waren de totale en kinetische scores beter dan voorspeld, maar er was geen verschil in de andere subscores (houding, gang en handfunctie) (Hart et al, 2005).

Andere middelen
In een kleine placebogecontroleerde fase 2 studie bij 16 volwassen patiënten vond men geen significant effect van erythropoietine na 6 maanden. De studie was opgezet als dose-finding pilot (Mariotti et al, 2012).

Conclusie

Niveau 1	Er is geen aantoonbaar significant effect van de behandeling met medicamenteuze therapie, vitamines of supplementen op het neurologisch functioneren van patiënten met een mitochondriële ataxie. A1 Pfeffer 2012
Niveau 1	Er is geen significant positief effect van de behandeling met idebenone op het neurologisch functioneren van patiënten met een mitochondriële ataxie, waaronder deziekte van Friedreich, of op de hartfunctie bij patiënten met de ziekte van Friedreich. A2 Kearney 2012 (Mariotti 2003), DiProspero 2007, Lynch 2011, Lagedrost 2011 C Meier 2012, Artuch 2002, Ribaï 2007, Pineda 2008

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de combinatie van CoenzymQ en vitamine E een positief effect heeft op het neurologisch functioneren van patiënten met de ziekte van Friedreich die een lage serumspiegel van CoenzymQ hebben. A2 Cooper 2008 C Hart 2005

Overwegingen
Het verbeteren van cardiologische wandmetingen in idebenonestudies kan niet bij voorbaat aangemerkt worden als klinisch significante uitkomstmaat.
Ondanks de resultaten van de weinige goede trials blijven er aanwijzingen dat idebenone of CoQ, al dan niet gecombineerd met vitamine E, het neurologisch functioneren of de cardiale functie bij patiënten met Friedreichse ataxie zouden kunnen verbeteren, met name in hoge doseringen en mits vroeg begonnen, bij voorkeur bij kinderen. Dit moet echter bevestigd worden in nieuwe en adequaat ontworpen placebogecontroleerde onderzoeken.

CoQ heeft mogelijk ook een positief effect op het neurologisch functioneren bij patiënten met een CoQ -deficientie. Dit moet echter nog verder worden bevestigd in adequaat opgezette RCTs.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er terughoudendheid is geboden bij het behandelen van patiënten met mitochondriële ataxie met vitamines, voedingssupplementen of farmacologische therapie, waaronder ook de behandeling met idebenone bij patiënten met de ziekte van Friedreich.

Literatuur

- Artuch, R., Aracil, A., Mas, A., Colomé, C., Rissech, M., Monrós, E., Pineda, M. (2002). Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics,* 33, 190-3.
- Buyse, G., Mertens, L., Di Salvo, G., Matthijs, I., Weidemann, F., Eyskens, B., et al. (2003). Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurology,* 60, 1679-81.
- Cooper, J.M., Korlipara, L.V., Hart, P.E., Bradley, J.L., Schapira, A.H. (2008). Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol.,* 15, 1371-79
- Di Prospero, N.A., Baker, A., Jeffries, N., Fischbeck, K.H. (2007). Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*., 6, 878-86.
- Hart, P.E., Lodi, R., Rajagopalan, B., Bradley, J.L., Crilley, J.G., Turner, C., et al. (2005). Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol.,* 62, 621-6.
- Hausse, A.O., Aggoun, Y., Bonnet, D., Sidi, D., Munnich, A., Rötig, A., et al. (2002). Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart,* 87, 346-9.
- Kearney, M., Orrell, R.W., Fahey, M., Pandolfo, M. (2012). Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 4. Art. No.: CD007791. DOI: 10.1002/14651858.CD007791.pub3.
- Lagedrost, S.J., Sutton, M.S., Cohen, M.S., Satou, G.M., Kaufman, B.D., Perlman, S.L. et al. (2011). Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J*., 161, 639-645.
- Lynch, D.R., Perlman, S.L., Meier, T. (2010). A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol.,* 67, 941-947.
- Mariotti, C. Fancellu, R., Caldarazzo, S., Nanetti, L., Di Bella, D., Plumari, M.,et al (2012). Erythropoietin in Friedreich ataxia: no effect on frataxin in a randomized controlled trial. *Mov Disord*., 27, 446-9.

- Mariotti, C., Solari, A., Torta, D., Marano, L., Fiorentini, C., Di Donato, S. (2003). Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 27, 60, 1676-9.
- Meier, T., Perlman, S.L., Rummey, C., Coppard, N.J., Lynch, D.R. (2012). Assessment of neurological efficacy of idebenone in pediatric patients with Friedreich's ataxia: data from a 6-month controlled study followed by a 12-month open-label extension study. *J Neurol*., 259, 284-91.
- Pfeffer, G., Majamaa, K., Turnbull, D.M., Thorburn, D., Chinnery, P.F. (2012). Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*., Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.
- Pineda, M., Arpa, J., Montero, R., Aracil, A., Domínguez, F., Galván, M., et al. (2008). Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol.,* 12, 470-5.
- Pineda, M. Montero, R., Aracil, A., O'Callaghan, M.M., Mas, A., Espinos, C. et al (2010). Coenzyme Q10-responsive ataxia: 2-year-treatment follow-up. *Mov Disord.,* 25, 1262-8.
- Ribaï, P., Pousset, F., Tanguy, M.L., Rivaud-Pechoux, S., Le Ber, I., Gasparini, F., et al. (2007). Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol*., 64, 558-64.

Evidencetabel 4.2

Study reference	Type of study	Characteristics (study/ participants)	Intervention (I)	Control (C)	Outcomes and length of follow-up	Results	Assessment of study quality	Level of evidence
Pfeffer 2012	Cochrane review	Randomised controlled trials (including cross-over studies) in patients with a confirmed diagnosis of mitochondrial disease. 12 studies were included	any pharmacological agent, dietary modification, nutritional supplement, exercise therapy or other treatment.		The primary outcome measures included an change in muscle strength and/or endurance, or neurological clinical features. Secondary outcome measures included quality of life assessments, biochemical markers of disease and negative outcomes.	There is currently no clear evidence supporting the use of any intervention in mitochondrial disorders.		A1
Pineda 2010	Open label prospective cohort Spain	14 patients Inclusion criteria: congenital cerebellar ataxia of unknown origin Exclusion criteria exluded disorders were described Sex: 9 F, 5 M, mean age 12y; range 2-38y) 2 groups: 7 deficient, 7 sufficient CoQ10 values in muscle.	Index group: deficient CoQ10 values in muscle (7 patients) Treatment (both groups): CoQ10 (30 mg/kg/day, 3 times a day) for 2 years.	control group sufficient CoQ10 values in muscle (7 patients) Treatment (both groups): CoQ10 (30 mg/kg/day, 3 times a day) for 2 years.	Primary end-point: significant reduction in posture and kinetic function scores of ICARS Follow-up: 2 years	All CoQ19-deficient patients showed significant decrease in ICARS score 2 years after treatment. One CoQ10-sufficient patient also significant decrease in ICARS		B

Kearny 2009	Cochrane review	All RCTs or quasi-RCTs with antioxidants and other pharmacological treatments in patients with FRDA 1 study was included	antioxidants and other pharmacological treatments		Primary outcome: change in ICARS after 12 months, secondary outcomes: changes in left ventricular heart mass on MRI or echocardiography	No RCT using idebenone or any other pharmacological treatment has shown significant benefit on neurological symptoms associated with Friedreich ataxia.		A1/A2
Mariotti 2003	RCT: FA patients	Inclusion criteria: interventricular septal (IVS) thickness or left ventricular posterior wall (LVPW) thickness of at least 12 mm (on echocardiography) Exclusion criteria: N=29 Sex: 22M/6F Age: mean 26.2 years (range 20.8 - 31.8 years)	N=14: idebenone 5 mg/kg/d (mean: 324 mg) Sex: 3F/11M	N=15: placebo tid Sex: 3F/12M	Primary: echocardiographic change in intraventricular cardiac septal (IVS) thickness Secondary: echocardiographic changes in left ventricular posterior wall thickness (LVPW); left ventricular mass (LVM); neurologic impairments (ICARS); occurrence of adverse events. Length of follow-up:12 months	IVS at 6 months: 4.3% reduction (idebenone) vs 3.2% increase (placebo; p = 0.05) IVS at 12 months: 4.6% reduction (idebenone) vs 5.5% increase (placebo; p = 0.004) LVM, at 6 months: 5.9% reduction (idebenone) vs 0.8% increase (placebo; p = 0.048) LVM at 12 months: 5.6% reduction (idebenone) vs 10.7% increase (placebo; p = 0.01) LVPW at 6 months: 4.3% reduction (idebenone) vs 0.8% reduction (placebo; p = 0.43) LVPW at 12 months: 8.6% reduction (idebenone) vs 2.4% reduction (placebo; p=0.18). Ejection fraction: no differences ICARS scores: no diffferences 1 placebo patient died during study	Randomisation: computer generated Allocation concealment: yes Blinding care provider: ? Blinding patient ? Blinding outcome assessor: yes Intervention- and control group equal at baseline: yes Acceptable dropout rate (< 20%): yes Intention-to-treat analysis: no Financing: drug company providing medication and placebo	A2

Di Prospero 2007	randomised, double-blind, placebo-controlled study	48 genetically confirmed FA patients, age 9–17 years Inclusion: able to walk 7·5 m with or without assistance device; neurologically symptomatic; age 9–17 years; weight 30–80 kg; not exposed to idebenone, coenzyme Q10, or other dietary supplements for a period of at least 1 month before enrolment. Exclusion: hypersensitivity to idebenone or coenzyme Q10; serious concurrent illness; laboratory abnormalities; pregnancy.	one of three doses of idebenone (4-8 mg/kg, 10-20 mg/kg, and 30-50 mg/kg)	placebo	Follow-up: 6 months Primary endpoint: change from baseline in urinary 8-hydroxy-2´-deoxyguanosine (8OH2´dG). Secondary endpoints: changes in ICARS, FA rating scale (FARS), survey of activities of daily living (ADL).	8OH2´dG concentrations were not increased, and did not significantly change with idebenone treatment. Overall analysis: no significant difference in ICARS, FARS, or ADL total scores. There were indications of a dose-dependent response in the ICARS score. A second, pre-specified analysis, excluding patients who required wheelchair assistance, showed a significant improvement in ICARS (Bonferroni p=0·03) and suggested a dose-related response in ICARS, FARS, and ADL scores.		A2

Lagedrost 2011; Lynch 2010 (IONIA study)	RCT	N= 70 FA patients Inclusion criteria: age 7-18 yrs; body weight > 25 kgs; ICARS 10-25;	N=22: idebenone at dosages of 450 or 900 mg/d (according to body weight; 10-20 mg/kg/d) N=24: 1350 or 2250 mg/d (according to body weight; 30-54 mg/kg/d),	N=24: placebo	Primary: neurologic impairment (ICARS) Secondary: various echocardiographic ventricular mass and wall thickness measurements Tertiary: various echocardiographic measurements	ICARS at 24 weeks: no significant differences All cardiac measurements at 24 weeks: no significant differences Patients who received idebenone improved by 2.5 points on mean ICARS score compared with baseline, while patients in the placebo group improved by 1.3 points. Patients who took idebenone also improved by 1.6 points on the FARS, while patients taking placebo declined by 0.6 points. For both end points, the difference between the idebenone and placebo groups was not statistically different.	Randomisation: computer Allocation concealment: yes Blinding care provider: yes Blinding patient yes Blinding outcome assessor: yes Intervention- and control group equal at baseline: yes Acceptable dropout rate (< 20%): yes Intention-to-treat analysis: yes Financing: drug company providing medication and placebo	A2

Meier 2012	Open label extension study of IONIA study	IONIA participants N=68	1350 or 2250 mg/d (according to body weight; 30-54 mg/kg/d),	None	Primary: neurologic impairment (ICARS)	For the 12-month IONIA-E study, the mean ICARS increased by 1.1 points (SD 5.64), indicating a slight worsening. Considering the entire 18-month study period (IONIA + IONIA-E), the mean ICARS decreased by 1.2 points (SD 6.05) from the baseline of the IONIA study to week 52 of the extension study. Mixed-model repeatedmeasures ANCOVA: IONIA-E: estimated mean increase of 0.98 ICARS points (SEM 0.73, p = 0.180). IONIA + IONIA-E: decrease in estimated mean by 1.03 ICARS points (SEM 0.68, p = 0.132). Patients who received idebenone 1,350/2,250 mg/day over the whole period significantly improved in neurological function (change in ICARS: -3.02 ± 1.22, p = 0.014).	Study sponsored by Santhera (manufacturer of idebenone)	C
Hausse 2002	Prospective, open label Setting: tertiary centre	38 patients with Friedreich's ataxia Age 4–22 years Sex: 20M, 18F	Idebenone (5 mg/kg/day) orally during 6 months	None	Primary outcome: cardiac hypertrophy Cardiac ultrasound indices were recorded before and after idebenone treatment.	6 months: reduction in left ventricular mass of more than 20% in 17/38 ptn (p < 0.001). Cardiac hypertrophy was largely stabilised in the remaining patients (21/38), and in none did the hypertrophy increase by more than 20%.		C

Buyse 2003	Prospective, open label	Eight patients with FA with hypertrophic cardiomyopathy, Aged 8.6- 27.1 years (mean 15.0 years)	Idebenone (5 mg/kg/day) orally during 12 months	None	At baseline and at 4, 8, and 12 months: ataxia (Cooperative Ataxia Group Rating Scale for Drug Trial for FA), cardiac structure and function, biochemical markers, and adverse effects.	Neurologic evaluation: Total scores on the CAG Rating Scale were 25.6 ± 14.6 at baseline, 26.3 ± 16.3 at 4 months, 28.5 ± 15.6 at 8 months, and 30.6 ± 16.4 at 12 months of therapy. There was a progressive increase in total ataxia scores ($p = 0.039$ at 8 months, $p = 0.016$ at 12 months). At the end of therapy, cardiac ultrasound demonstrated significant reduction of cardiac hypertrophy in six of eight patients, preceded by an early and linear improvement in cardiac function (cardiac strain rate and cardiac strain).		C

Artuch 2002	Prospective open-label	N = 9 FA patients (genetically confirmed) Age 11-19 years Sex: 5M, 4F	Idebenone 5 mg/kg/day	No controls	ICARS score, neurophysiological investigations (EMG, NCV, SSEP, VEP), echocardiograpic measurements (septum thickness and posterior wall thickness) Evaluation at 3, 6, 9, 12 months	Baseline: pos correlation between nr of GAA repeats and ICARS (r=0.828; p=0.006). 12 months: Neg correlation between: idebenone concentration and nr of GAA repeats (r=-0.736; p=0.024); idebenone concentration and ICARS (r=-0.817; p=0.007); Pos correlation between idebenone concentration and % difference in ICARS before and at 12 months (r=0.883; p=0.002); 3, 6, 12 months: significant reduction in ICARS compared to baseline. No difference in echocardiographic or neurophysiologic measurements All patients improved in fine manipulation, nystagmus and eye movements. Improvement in kinetic function, posture and gait only in patients with low nr of GAA repeats.		C

Ribaï 2007	Prospective, open label	104 patients with confirmed Friedreichs ataxia	88 patients were treated with idebenone (5 mg/kg per day).	16 patients no treatment.	median follow up: 5 years (range 6 months-7 years) Neurological status (ICARS and writing test), cardiological evlauation (echocardiography, electrocardiography, and Holter monitoring). Oculomotor function (electrooculography)	All patients: total ICARS score increased from 53±23 at baseline to 59±21 at the end of the study. For the 16 untreated patients, the mean total ICARS score worsened by 4.43±1.56 points per year (P<0.001), as did all ICARS subscores. For the 88 treated patients, the mean total ICARS score increased by 1.93±0.25 points per year (P<.001).	Indication for treatment not mentioned	B
Pineda 2008	Prospective, open label	24 patients with with genetic diagnosis of Friedreich ataxia 10 paediatric patients (age 8–18 years) 14 adults (age 18–46 years)	All patients were treated with idebenone (5–20 mg/kg/day)	No controls	Follow-up 3–5 years. Neurological status: International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Cardiological outcomes: echocardiography	Children: no significant differences in ICARS scores and echocardiographic measurements between baseline status and after 5 years of follow-up. Adults: ICARS scores showed significant increase in neurological dysfunctions during 3 years of therapy (p=0.005), while echocardiographic measurements remained unchanged.		C

Velasco-Sanchez 2011	Open label prospective single-arm Spain	20 patients with FRDA Sex: 8 m, 12 f mean age 16,5y, range 8-25y). 15 patients mild cardiomyopathy. All treated with idebenone and deferiprone (DFP).	All patients were already under idebenone regiment (20mg/kg/day); DFP 20mg/kg/day was added over a period of 11 months.	No control group	Endpoints: ICARS, cardiac functioning on echocardiography, MRI measurements (iron monitoring) of dentate nuclei, biochemical analysis.	No significant difference in total ICARS score; significant increase (worsening) in posture and gait scores of ICARS; kinetic function improved significantly. Significant reduction of cardial interventricular septum thickness and left ventricular mass. Significant reduction of MRI values in dentate nucleus. One patient excluded after 6 months due to neutropenia		C
Cooper 2008	Randomized double blind Great Britain	50 FRDA patients Inclusion criteria: Exclusion criteria: Sex: 21 m, 29 f mean age 24y (±10,1); randomly divided into high or low dose CoQ10/vitamin E Patients stratified by age, GAA1 repeat size, cardiac hypertrophy, clinical severity	High dose CoQ10/vitamin E daily 600 mg/2100IU (< 18 y: 9 mg/kg; 30 IU/kg)	Low dose CoQ10/vitamin E daily 30 mg/4IU.	Primary end-point: change in ICARS over 2 years. Post hoc analysis using cross-sectional data (in absence of true placebo group or reliable natural history data from untreated FRDA patients).	49% of all patients showed improved ICARS score; low and high dose CoQ10/vitamin E were equally effective. Lower serum CoQ10 level was the best predictor of positive clinical response.		B

Hart 2005	Prospective, open label	10 patients with clinical and genetically defined Friedreich ataxia	A combined coenzyme Q10 (400 mg/d) and vitamin E (2100 IU/d) therapy over 47 months.		Echocardiography; International Cooperative Ataxia Rating Scale; Cardiac and skeletal muscle bioenergetics as assessed using phosphorus P 31 magnetic resonance spectroscopy. ICARS scores were compared with cross-sectional data from 77 patients with FRDA	Cardiac and skeletal muscle bioenergetics: significant improvement maintained throughout the 47 months of therapy. Echocardiography: significantly increased fractional shortening at the 35- and 47-month time points. ICARS: changes in total ICARS score and kinetic scores over the trial period were better than predicted for 7 patients, but the posture and gait and hand dexterity scores progressed as predicted.		C
Mariotti 2012	Randomized, placebo-controlled dose-response pilot trial Italy	16 adult patients with FRDA Sex: 7 m, 9 f Intervention group: n=11,mean age 29y ±5.7 Control group: n=5, mean age 27.4 ±5.6 All patients continued idebenone treatment (5mg/kg/day).	Treatment with erythropoietin in a 6-month scaling-up phase, iv treatment of 20,000 IU/3weeks for 9 weeks; 40,000IU/3 weeks for 9 weeks; 40,000IU/2 weeks for 6 weeks.	placebo	Clinical endpomints: SARA, 9HPT, SF-36; biochemical endpoints	No significant hematological, clinical or biochemical effects of erythropoietin		B (small group, short follow-up)

4.3 Behandeling van de ziekte van Nieman-Pick type C met miglustat

Uitgangsvraag

Wat is het effect van miglustat op de klinische verschijnselen of het beloop bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C?

Inleiding

De ziekte van Niemann-Pick type C (NP-C) is een zeer zeldzame autosomaal recessieve stofwisselingsstoornis met ataxie, cognitieve achteruitgang en vaak ook dystonie en psychose als belangrijkste neurologische verschijnselen. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het NPC1 gen (in 95% van de gevallen) of in het NPC2 gen (in de resterende 5%). Het biochemisch defect betreft een stoornis in het intracellulaire lipide-transport met stapeling van niet-geëstrificeerd cholesterol en glycolipen in endosomen en lysosomen. De beginleeftijd van de verschijnselen kan varieren van perinataal tot na het 50e levensjaar, en naast de hersenen kunnen andere orgaansystemen zijn aangedaan, zoals de lever, de milt en de longen.

Tot voor kort waren er geen interventies bekend die het ziektebeloop konden beïnvloeden, maar sedert het beschikbaar komen van het middel miglustat (N-butyl-deoxynojirimycin, een synthetisch analoog van D-glucose) is er mogelijk een geneesmiddel ter behandeling van patiënten met de ziekte beschikbaar. Miglustat remt glucosylceramide synthase, het enzym dat de eerste stap catalyseert in de biosynthese van glycosphingolipiden en zo vervolgens de stapeling van meer complexe producten. Dit principe wordt substraatreductietherapie genoemd. Het middel werd aanvankelijk getest als behandeling van de ziekte van Gaucher type 1, maar al gauw gaf preklinisch onderzoek aanwijzing voor een mogelijk therapeutisch effect bij NP-C.

Samenvatting van de literatuur

Miglustat is in slechts één gerandomiseerde en gecontroleerde open label trial getest (Patterson 2007). In deze studie werden 29 patiënten met NP-C gerandomiseerd voor behandeling met miglustat 3 dd 200 mg (n=20) of standaardbehandeling (n=9). Zij werden een jaar behandeld. Allen waren 12 jaar of ouder (spreiding: 12-42 jaar). Naast deze 29 oudere gerandomiseerde patiënten werden ook nog 12 kinderen jonger dan 12 jaar behandeld met miglustat.
De met het medicijn behandelde groep had aan het begin van het onderzoek gemiddeld iets meer neurologische afwijkingen dan de controlegroep. Als primaire uitkomstmaat werd genomen een meting van oogbewegingssnelheid: de helling van de regressielijn (alpha) van de piekduur (amplitude/piek-snelheid, ms) versus de amplitude (graden) van de horizontale saccades (HSEM-α). Als secundaire uitkomstmaten dienden de intercept van deze regressielijn met de Y-as (HSEM-β), semi-kwantitatieve maten voor het slikken, de gehoorscherpte gemeten met simpele instrumenten, een semi-kwantitatieve beoordeling van het lopen, en de Mini Mental State Examination. Na één jaar was in de behandelde groep de primaire uitkomstmaat HSEM-α iets verbeterd, significant indien diegenen die benzodiazepines gebruikten niet meegenomen werden in de analyse. Ook de andere maat voor de oogbewegingen (HSEM-β), het slikken, en het lopen verbeterden iets. Een open label (niet-gecontroleerde) extensiestudie van nog een jaar, waarin alle deelnemers aan de oorspronkelijke studie nog een extra jaar of zelfs langer miglustat kregen, toonde een voortdurende stabilisatie (Patterson 2010; Wraith 2010).

Er zijn diverse aanmerkingen op deze trial te maken. De vraag is hoe relevant de gekozen primaire uitkomstmaat is (een complexe maat voor oogbewegingssnelheid). De beoordelaars waren niet geblindeerd voor de interventie. De spreiding van de leeftijden was aanzienlijk. De maten voor slikken waren mogelijk erg subjectief, afhankelijk van een niet-geblindeerde beoordelaar. In de publicatie is het soms moeilijk uit te maken over welke patiënten nu eigenlijk gerapporteerd wordt. De feitelijke behandelduur van de gerandomiseerde groep patiënten bedroeg niet voor iedereen 1 jaar, maar varieerde van 180 tot 429 dagen. In de met miglustat behandelde groep staakten 2 patiënten ouder dan 12 en één patiënt jonger dan 12 de behandeling wegens bijwerkingen.

In een consensus-richtlijn van de internationale 'NP-C Guidelines Working Group' wordt het voorschrijven van miglustat aan patiënten met neurologische verschijnselen in het kader van NP-C wel aanbevolen op basis van het beperkte bewijs dat beschikbaar is (Patterson, 2012).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat miglustat een aantal klinische verschijnselen (met name oogbewegingsstoornissen en slikstoornissen) van patiënten met NP-C gedurende tenminste twee jaar kan stabiliseren of wellicht iets kan verbeteren. *B/C Patterson, 2007;* *C Patterson 2010; Wraith, 2010.*

Niveau 4	De richtlijn van de internationale 'NP-C Guidelines Working Group' beveelt het voorschrijven van miglustat aan patiënten met neurologische verschijnselen in het kader van NP-C aan. *D Patterson, 2012*

Overwegingen

Al met al lijkt de conclusie van Patterson en Wraith, dat patiënten die behandeld werden met miglustat een consistente verbetering of stabilisatie vertoonden op diverse klinisch significante eindpunten vergeleken met de controles, veel te sterk. Naar aanleiding van dit resultaat zijn vele klinici in de wereld het middel gaan gebruiken, en er is nooit meer een nieuw feitelijk gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek verricht. Wel zijn er uitkomsten beschreven in geregistreerde en gedurende langere tijd gevolgde groepen patiënten, met name in kinderen (Pineda et al., 2009; Chien et al., 2013; Héron et al., 2012; Karimzadeh et al., 2012). Alle publicaties claimen dat het middel de progressie van de ziekte stopt of vertraagt, en zelfs verbetering wordt gemeld. Bedacht moet worden dat de progressie van de ziekte in algemene zin traag is en dat onduidelijk is hoe sensitief de gebruikte klinische evaluatie-instrumenten zijn voor subtiele achteruitgang.
Toch vormde deze trial, samen met gegevens van een aantal niet gecontroleerde onderzoeken (waarvan er veel te vinden zijn in de literatuur) de basis voor de registratie van het geneesmiddel in Europa en voor opname in de richtlijn van de internationale 'NP-C Guidelines Working Group'.

Verder moet bedacht worden dat het gaat om een dure therapie. Behandeling van een patiënt met 3 dd 200 mg (6 tabletten per dag, iets meer dan 2000 tabletten per jaar) kost bijna 170.000 Euro (Farmacotherapeutisch Kompas, 2012).

Gezien het feit dat het hier gaat om een heel zeldzame aandoening met complexe afwegingen aangaande behandeling, verdient het naar de mening van de werkgroep aanbeveling om deze patiënten te begeleiden en te behandelen in een expertisecentrum.

Aanbevelingen

Verwijs patiënten met Niemann-Pick type C voor behandeling naar een centrum waar voldoende expertise aanwezig is met betrekking tot deze aandoening, omdat de klinische effectiviteit van miglustat nog onvoldoende is aangetoond, terwijl de kosten van de behandeling hoog zijn.

Literatuur

- Chien, Y.H., Peng, S.F., Yang, C.C., Lee, N.C., Tsai, L.K., Huang, A.C., et al. (2013). Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis.*, 36, 129-37.
- Farmacotherapeutisch Kompas. *Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen* (2012).

- Héron, B., Valayannopoulos, V., Baruteau, J., Chabrol, B., Ogier, H., Latour, P., et al. (2012). Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*., 7, 36.
- Karimzadeh, P., Tonekaboni, S.H., Ashrafi, M.R., Shafeghati, Y., Rezayi, A., Salehpour, S., et al. (2012). Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in Niemann-Pick disease type C: Iranian pediatric case series. *J Child Neurol*. Nov 8 (epub).
- Patterson, M.C., Vecchio, D., Prady, H., Abel, L., Wraith, J.E. (2007). Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol.;* 6 765-772.
- Patterson, M.C., Vecchio, D., Jacklin, E., Abel, L., Chadha-Boreham, H., Luzy, C., Giorgino, R., Wraith, J.E. (2010). Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol*. 25, 300-5.
- Patterson, M.C., Hendriksz C.J., Walterfang, M., Sedel, F., Vanier, M., Wijburg, F. (2012). Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metabol.,* 106, 330-344.
- Pineda, M., Wraith, J.E., Mengel, E., Sedel, F., Hwu, W.L., Rohrbach, M., et al. (2009). Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*., 98, 243-9.
- Wraith, J.E., Vecchio, D., Jacklin, E., Abel, L., Chadha-Boreham, H., Luzy, C., et al. (2010). Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol. Genet. Metab*., 99, 351-357.

Evidencetabel 4.3

Study reference	Type of study	Characteristics (study/ participants)	Intervention (I)	Control (C)	Outcomes and length of follow-up	Results	Assessment of study quality	Level of evidence
Patterson 2007	RCT N= 29 (randomised pt) Additional open label cohort of 12 pediatric patients (4-11) who received miglustat	RCT: Inclusion criteria: age > 12 yrs. Exclusion criteria: diarrhoea; gastro-intestinal illness. Pediatric cohort: Age 4-11 years Sex: 5M/ 7F	N= 20: miglustat 200 mg t.i.d. for mean 12 months (180-429 days). Sex: 9 M/11 F Age: mean 25.4 range 12-42 yrs.	N= 9: standard care, no drug, for 12 months Sex: 5 M/4 F Age: mean 22.9 range 13-32 yrs.	Primary: Horizontal Saccadic Eye Movement (HSEM) velocity (regression slope) Secondary: HSEM velocity (regression intercept); swallowing; auditory acuity; ambulation; Mini Mental State Examination. Length of follow-up:12 months	HSEM improved in miglustat group vs. controls; Swallowing appeared to improve; Ambulation improved slightly in miglustat group (p=0..053); MMSE not significantly improved 3 patients in miglustat group withdrawn due to adverse events; Children: improvement in HSEM velocity of similar size at 12 months.	Randomisation: yes Allocation concealment: no Blinding care provider* (+/-/?): Blinding patient: no Blinding outcome assessor: no Intervention- and control group not equal at baseline: more neurological signs in miglustat patients > 12 yrs. Acceptable dropout rate (< 20%): yes – 3 of 20 Intention-to-treat analysis: analysis of drop out data: LOC Financing: by drug company	**B/C**
Wraith 2010	Open label extension study RCT >12 years	See above	N=21 17 received miglustat in the initial randomized phase, and four in the extension phase), 15 patients (all from the miglustat-randomized group) completed 24 months on miglustat.		Primary: HSEM velocity (regression slope) Secondary: HSEM velocity (regression intercept); swallowing; ambulation; Mini Mental State Examination. Length of follow-up: 12 months extension	No significant change between baseline and 12 or 24 months in HSEM or ambulation Swallowing improved or stable in up to 93%. Drop-out: 6 pts (1 disease progression, 1 loss to follow-up, 1 diarrhoea, 1 neuropathy, 2 worry about side effects)	Financing: by drug company	**C**

Study reference	Type of study	Characteristics (study/ participants)	Intervention (I)	Control (C)	Outcomes and length of follow-up	Results	Assessment of study quality	Level of evidence
Patterson 2010	Open label extension study pediatric cohort Prospective, 12-month, openlabel extended phase followed by a continued extension phase.	Children with Niemann-Pick disease type C Inclusion: Age 4-11 years, diagnosis confirmed Exclusion criteria diarrhea, gastrointestinal disorders, low creatinine clearance. N=10	Miglustat adjusted dose: BSA/1.8 x 200 mg.	n.a.	Efficacy assessments (12 months) included horizontal saccadic eye movement, swallowing, and ambulation.	Horizontal saccadic eye movement, ambulation HSEM-a (ms/deg) Baseline 2.181 1.3-3.0 Month 12 1.692 1.0-2.4 Month 24 2.106 1.3-2.9 HSEM-b (ms/deg) Baseline 28.96 13.9-44.0 Month 12 33.66 18.3-49.0 Month 24 33.47 17.9-49.1 Ambulation Index scores Baseline 2.0 0.7-3.3 Month 12 2.3 0.6-4.0 Month 24 2.6 0.7-4.5 Swallowing: no significant difference between baseline, 12 and 24 months. Disease stability in 8 of 10 patients (80%).		**C**

4.4 Revalidatie

Uitgangsvraag
Wat is het effect van revalidatie-interventies bij cerebellaire ataxie?

Inleiding
De revalidatie-interventies, gericht op verbeteren van functionele mogelijkheden bij niet-acute cerebellaire ataxieën, kunnen onderscheiden worden in training van compensatiestrategieën of training van een specifieke activiteit gericht op adaptatie van het senso-motorische systeem. Uitgangsvragen zijn welke therapieën zijn tot nu toe toegepast en welk bewijs er is voor effectiviteit van deze therapieën.

Samenvatting van de literatuur
Er is slechts zeer beperkt bewijs voor revalidatie-interventies: de studies worden gekenmerkt door kleine aantallen, gemengde groepen qua diagnose en vaak afwezigheid van controlegroep. Twee systematische reviews over dit onderwerp en een overzichtsartikel onderstrepen dit (Martin et al, 2009; Mills et al, 2009; Marsden et al, 2011). Er zijn vele studies met veelsoortige interventies zoals biofeedback, relaxatie, loopbandtraining, aerobe duurtraining, spraaktherapie, training van complexe taken en verzwaring van ledematen, die indicaties geven dat een dergelijke interventie zinvol is. Echter, geen van deze studies geven enig bewijs voor effecitiviteit.

De twee systematische reviews betreffen respectievelijk fysiotherapeutische interventies bij volwassenen met cerebellaire dysfunctie waarin 8 beschreven studies (Martin et al, 2009) en patiënten met multipele sclerose waarin 3 studies over fysiotherapie (Mills et al, 2009). Vier studies kennen een controlegroep en hebben 8 of meer patiënten geïncludeerd. Deze vier studies worden hieronder beschreven.

De studie van Jones et al (1996) beschrijft een groep van 28 patiënten met multipele sclerose (MS) en ataxie, die ergotherapie en fysiotherapie kregen van elke 30 minuten op 8 opeenvolgende werkdagen, tegenover een controlegroep van 9 patiënten, die geen interventie kregen. Doel van de interventie was verbeteren van de dynamische houding en leren omgaan met aanpassing van de omgeving. Uitkomst werd bepaald op de dag na de laatste interventie. Er was geen significant verschil op de Jebsen test, Kurtzke Functional Systems Scale en de Expanded Disability Status Scale (EDSS). De interventiegroep scoorde wel significant beter op de Northwick Park Index of ADL en de VAS van de patiënt en de behandelaar.

De studie van Armutlu et al (2001) beschrijft 26 patiënten met MS en ataxie, waarbij de interventiegroep van 13 personen gedurende vier weken werd behandeld met de standaardtherapie (= coördinatietraining) en een specifieke lange beenbeugel (Johnstone (air) Pressure Splints), welke 20 minuten voorafgaand aan de therapie en deels gedurende de therapie werden gedragen. De controlegroep (n=13) kreeg alleen de standaardtherapie. Pre- en post-therapie testen lieten voor beide groepen een significante verbetering zien in balans, loopkarakteristieken en EDSS, maar er was geen significant verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep, behalve enige verandering ten gunste van de interventiegroep in SSEPs.

De studie van Vergaro et al (2010) beschrijft 8 patiënten met MS en ataxie, die een robotarm-training kregen. De robotarm ofwel versterkte de beweging ofwel verminderde juist de beweging die de patiënten maakten. De patiënten werden in 2 groepen met een cross-over design ingedeeld en trainden 2 keer per week gedurende 2 weken (versterking óf vermindering) met daarna 2 weken rust en switchten dan naar het andere protocol, waarbij de patiënt blind was voor het procotol. Primaire uitkomst was de 9 Hole Peg Test (9HPT). Er bleek geen verschil te zijn tussen training met bewegingsversterking of -vermindering. Gemiddeld werd een verbetering van 24% gevonden op de 9NHPT, waarvan het grootste gedeelte bereikt werd in de eerste trainingsperiode.

De studie van Miyai et al (2012) beschrijft 42 patiënten met geïsoleerde cerebellaire ataxie door degeneratie, die gerandomiseerd werden tussen een interventiegroep die meteen startte en een controlegroep die na vier weken startte. De interventie bestond uit 2 uur fysiotherapie en ergotherapie op werkdagen en 1 uur op de weekeinddagen gedurende 4 weken. Doel van de interventie was trainen van coördinatie, balans en ADL. Primaire uitkomstmaten waren de Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) en de Functional Independence Measure (FIM). Korte termijneffecten werden bepaald door vergelijking van de interventiegroep en de controlegroep na de eerste vier weken. De interventiegroep scoorde na vier weken significant beter dan de controlegroep op de SARA score (vooral voor de romp, minder dan de ledematen), loopsnelheid en ADL . Lange termijneffecten werden in voor de hele groep bepaald na 4, 12 en 24 weken na de interventie. Na 12 en 24 weken werd nog een significante verbetering gezien ten opzichte van pre-interventie voor SARA score en loopsnelheid.

Niet-vergelijkend onderzoek
Hoewel er geen hard bewijs is suggereren niet-vergelijkende studies dat interventies op het gebied van revalidatie een gunstig effect kunnen hebben.
Looptrainingen op loopband of in de ruimte (totaal 4 patiënten) geven indicaties dat het looppatroon en de balans verbeterden (Cernak et al, 2008; Vaz et al, 2008; Freund et al, 2010). Ook studies over relaxatie en EMG-biofeedback (gezamenlijk 5 patiënten) geven aanwijzingen dat de ernst van een atactische tremor vermindert (Geurcio et al, 1997; Gercio et al, 2001).
De studie van Silva et al (2010) beschrijft 26 patiënten met SCA3, die behandeld zijn met 15 sessies ergotherapie in een periode van 6 maanden, gericht op door de patiënt aangegeven problematiek (zonder verdere beschrijving van de interventie). Deze studie laat zien dat er een afname is op de Hamilton depressie schaal en een stabilisatie op de Barthel, Functional Independence Measure en World Health Quality of Life schalen.

Cognitieve problematiek wordt beschreven, echter er zijn geen specifieke evidence based behandelingen bij ataxie hiervoor beschreven. Derhalve wordt aanbevolen de algemene richtlijnen voor revalidatiebehandelingen bij cognitieve stoornissen toe te passen.

Conclusie

Geen systematische beoordeling	Er zijn aanwijzingen dat fysiotherapie (balans- en coördinatietraining) en ergotherapie een positief effect hebben op lopen, arm-handfunctie en ADL bij patiënten met ataxie. *Jones, 1996; Armutlu, 2001; Vergaro, 2010; Miyai, 2012. Silva, 2010.*

Overwegingen
Uit de beschreven studies zijn beperkte conclusies te trekken, vooral omdat de studies methodologisch van geringe kwaliteit waren; zo was er er meestal sprake van verschillende soorten interventies in één studie gecombineerd. Naast de studies met een controlegroep en 8 of meer patiënten zijn er ook kleinere studies die wijzen op positieve effecten van balans, coördinatie en ADL-training. Gezien de complexiteit van de problematiek is aansturing van therapie, zeker als er meerdere paramedische disciplines betrokken zijn, door een revalidatiearts aan te raden.

Aanbevelingen

Bied de patiënt met cerebellaire ataxie functionele training aan, zoals looptraining of ADL-training al dan niet als gecombineerde multidisciplinaire paramedische training onder aansturing van een revalidatiearts.

Literatuur

- Armutlu, K., Karabudak, R., Nurlu, G. (2001). Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehab Neur Repair, 15,* 203-211.

- Cernak, K., Stevens, V., Price, R., Shumway-Cook, A. (2008). Locomotor training using body-weight support on a treadmill in conjunction with ongoing physical therapy in a child with severe cerebellar ataxia. *Phys Ther*., 88, 88-97.
- Freund, J.E., Stetts, D.M. (2010). Use of trunk stabilization and locomotor training in an adult with cerebellar ataxia: a single sytem design. *Physiother Theory Prac.,* 26, 447-58.
- Geurcio, J., Chittum, R., McMorrow, M. (1997). Self manangement in the treatment of ataxia: a case study in rduring ataxic tremor trhough relaxation and biofeedback. *Brain Inj.,* 11, 353-6.2.
- Geurcio, J.M., Ferguson, K.E., McMorrow, M.J. (2001) Increasing functional communication through relaxation training and neuromuscular feedback. *Brain Inj*., 15, 1073-82.
- Jones, L., Lewis, Y., Harrison, J., Wiles, C.M. (1996). The effectiveness of occupational and physiotherapy in multiple sclerosis patients with ataxia of the upper limb and trunk. *Clin Rehabil*., 10, 277-282.
- Marsden, J., Harris, C. (2011). Cereballar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clin Rehabil.,* 25, 195-216.
- Martin, C., Tan, D., Bragge, P., Bialocerkowski, A. (2009). Effectiveness of physiotherapy for adults with cerebellar dysfunction: a systematic review. *Clin Rehabil*., 23, 15-26.
- Mills, R.J., Yap, L., Young, C.A. (2009). Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*.; CD005029.
- Miyai, I., Mizuki, I., Hattori, N., Mihara, M., Hatakenaka, M., Yagura, H., et al., and cerebellar ataxia rehabilitation trialists collaboration (2012). Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neur Repair,* 26, 515-522.
- Silva, R.C.R., Saute, J.A.M., Silva, A.C.F., Coutinho, A.C.O., Saraiva-Pereira, M.L., Jardim, L.B. (2010). Occupational therapy in spinocerebellar ataxia type 3: an open label trial. *Braz J Med Biol Res*., 43, 537-542.
- Vaz, D.V., De Carvalho Schettino, R., Rolla de Castro, T.R., Reis Teixeira, V., Cavalcanti Furtado S.R., de Mello Figueiredo, E. (2008). Treadmill training for ataxic patients: a single-subject experimental design. *Clin Rehab*., 22, 234-24.
- Vergaro, E., Squeri, V., Brichetto, G., Casadio, M., Morasso, P., Solaro, C., et al. (2010). Adaptive robot training for the treatment of incoordination in multiple sclerosis. *J Neuro-Engin Rehabil.,* 7, 37.

Evidencetabel 4.4

Eerste auteur	Type studie	Patient populatie	N	Interventie	uitkomstmaten	Resultaat
Jones 1996	Interventie (klinische patienten) Met wachtlijst controles	MS	28 interventie 9 controles	Training dynamische houding en adaptatie strategie	Jebsen Test of Hand function Kurtzke Functional System Scale Expanded Disability Status Scale Northwick Park Index ADL VAS patient VAS assessor	Geen significante verschillen op Jebsen test, Kurtzke scale Significante verbetering voor de interventie groep op de Northwick Park index en de VAS scores
Armutlu 2001	Standaard therapie met interventie	MS	26 interventie 13 controles	Standaard therapie met extra interventie een drukspalk	Balans Looppatroon Expanded Disability Status Scale Somato evoked potentials	Therapie geeft significante verbetering op balans, looppatroon en EDSS Geen verschil met of zonder spalk
Vergaro 2010	Cross over design	MS	8 (2x4)	Adaptive robot training: fout dempend versus versterkend	Nine hole peg test (NHPT) Ataxia score VAS tremor kinematica	Verbetering van NHPT Bewegingen werden vloeiender Geen verschil tussen dempen of versterken
Miyai 2012	Interventie en wachtlijst controle groep	SCA 6 SCA 31 ICA	42 (2x21): SCA 6 = 20 SCA 31= 6 ICA = 16	Intensieve training van: Coördinatie Balans ADL	Scale Assessment Rating Ataxia Functional Independence Measure Functional ambulation	Significante (minimale) verbetering op alle schalen voor lopen nog significant was op 24 weken
Silva 2010	Cohort studie	SCA 3	26	Leren van compensatie strategieën voor individuele doelen	Barthel Functional Indepence Measure Hamilton Rating Scale Depression WHOQoL-BREF	Stabiel op alle meetinstrumenten m.u.v. Hamilton Depression scores die verbeterden
Sapir 2003	Case studie	Ataxie o.b.v. thiamine deficiëntie	1	Lee Silverman Voice Treatment	Luidheid van spraak Articulatie	Verbetering op alle onderdelen

Hoofdstuk 5 Counseling

5.1 Inleiding

Bij patiënten met een (zeldzame) erfelijke ziekte, zoals een spinocerebellaire ataxie, heeft de klinisch geneticus een rol bij uitleg over de overerving van de ziekte, het bepalen van het herhalingsrisico of het risico voor andere naaste verwanten. Ook informatie over de mogelijke reproductieve opties, het informeren van verwanten en verder familieonderzoek is een taak van de klinisch geneticus. Daarnaast kan er uitleg gegeven worden over de ziekte, het beloop en de variabiliteit van de aandoening. Zonodig wordt aanvullend onderzoek ingezet bij de patiënt, indien dit onvolledig of niet verricht is, of wordt verder familieonderzoek verricht. Een positieve familiegeschiedenis of een moleculaire diagnose helpt het risico voor kinderen van een patiënt of verwanten te bepalen.

Een moleculair bevestigde klinische diagnose is nodig om voorspellend-, prenataal- of preimplantatie genetisch onderzoek mogelijk te maken. Voorspellend onderzoek betreft DNA onderzoek bij personen die een verhoogd risico hebben op de aandoening maar die geen symptomen van de aandoening hebben. Voor voorspellend-, prenataal of preimplantatie genetisch onderzoek en vragen over het herhalingsrisico is een verwijzing naar de klinisch geneticus noodzakelijk. Voorspellend onderzoek voor niet-behandelbare aandoeningen wordt verricht volgens een protocol, gebaseerd op internationale richtlijnen, Hierbij worden naast de psychologische consequenties ook de maatschappelijk consequenties van de test doorgesproken en begeleiding door medisch maatschappelijk werk of psycholoog geboden.

In ongeveer de helft tot 1/3 van de patiënten met een spinocerebellaire ataxie is de genetische oorzaak van de ataxie echter niet bekend. In dat geval kan op basis van de anamnese, het ontstaan en het beloop van de ziekte en de familieanamnese, meestal een geschat herhalingsrisico en/of risico voor andere naaste verwanten gegeven worden (zie Hoofdstuk 5.2). Ook kan het zijn dat de klinisch geneticus verdere aanvullende diagnostiek (zoals uitgebreid familieonderzoek, linkage onderzoek, SNP array of next generation sequencing) inzet om de onderliggende oorzaak van de ataxie alsnog op te sporen.

In een eerder hoofdstuk (3.8) werd besproken welke genetische diagnostiek zinvol is bij een sporadische patiënt met een late-onset cerebellaire ataxie en hoe groot de kans is op het vinden van een mutatie bij deze groep patiënten. Indien echter geen genetische oorzaak gevonden wordt, kunnen er toch vragen zijn over het risico voor verwanten en kinderen van een sporadische patiënt met een cerebellaire ataxie. In dat geval is er geen definitieve informatie om het risico voor kinderen of andere verwanten te kunnen bepalen en moet er een schatting worden gemaakt van het herhalingsrisico. In hoofdstuk 5.2 wordt hierop nader ingegaan. In hoofdstuk 5.3 wordt aandacht gegeven aan de vraag of een betrouwbare voorspelling over leeftijd van ontstaan van verschillende SCA's (SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 en DRPLA) o.b.v. de CAG repeat lengte mogelijk is voor iemand die predictief onderzoek hiernaar heeft laten verrichten. Deze kennis kan belangrijk zijn voor toekomstplanning van de adviesvrager, maar ook voor studies naar genetische- en omgevingsfactoren, die een mogelijk effect hebben op de leeftijd van ontstaan en bij beoordeling van het effect van bepaalde behandelingen bij klinische trials.

5.2 Risico voor verwanten

Uitgangsvraag

Wat is het herhalingsrisico voor familieleden (verwanten) van een patiënt met een sporadische niet nader gedefinieerde cerebellaire ataxie?

Inleiding

Het herhalingsrisico kan bepaald worden voor de kinderen van patiënt zelf of eventuele broers en zussen.

Om een geschat herhalingsrisico te kunnen bepalen, is het zinvol om onderscheid te maken tussen patiënten met een laat beginnende (cerebellaire) ataxie (>30 jr) en die met een vroeg beginnende (cerebellaire) ataxie (<30 jr).

Met een sporadische patiënt wordt hier een patiënt bedoeld die een blanco familiegeschiedenis heeft voor cerebellaire ataxieën.

De cerebellaire ataxieën vormen een heterogene groep ziekten die zowel genetische als niet-genetische oorzaken hebben. Wat betreft de genetische cerebellaire ataxieën bestaan er verschillende overervingsvormen die meestal op basis van de familiegeschiedenis onderscheiden kunnen worden. Wanneer de familiegeschiedenis geen aanknopingspunten geeft dan is het vaak lastig om een uitspraak te doen over de eventuele overervingvorm. Bekend is wel dat autosomaal dominant overervende cerebellaire ataxieën vaker een latere beginleeftijd (>30 jaar) hebben in vergelijking met autosomaal recessief overervende ataxieën. Daarom wordt dit onderscheid in beginleeftijd (< of > 30 jaar) vaak gebruikt bij het inschatten van het herhalingsrisico.

Voor de counseling van een patiënt en zijn/haar familieleden is een goede familieanamnese van essentieel belang, waarbij minstens een drie generatie stamboom zou moeten worden gemaakt. Daarnaast is het zinvol om bloedverwantschap tussen de ouders of afkomst uit een genetisch geïsoleerde bevolkingsgroep van een patiënt te onderzoeken. Non-paterniteit in een familie kan voorkomen en wanneer de vader niet de biologische vader is kan dit het herhalingsrisico beïnvloeden.

Samenvatting van de literatuur

Er is gezocht naar literatuur met betrekking tot onderzoek naar het herhalingsrisico in een familie met een patiënt met een sporadische niet nader gedefinieerde cerebellaire ataxie. Er is geen literatuur over gevonden. Wel is er literatuur bekend over de opbrengst van diagnostiek bij deze groep patiënten (zie hoofdstuk 3.8).

Conclusie

Geen literatuur	Er zijn geen exacte getallen bekend over het herhalingsrisico voor familieleden/verwanten van een patiënt met een sporadische niet nader gedefinieerde cerebellaire ataxie.

Overwegingen

Er kan geen evidence-based uitspraak gedaan worden over het herhalingsrisico voor familieleden van een patiënt met een sporadische niet nader gedefinieerde cerebellaire ataxie.

Bij een patiënt met een ziektebegin na het 30ste levensjaar waarbij de bekende SCA genen (1,2,3,6 en 7) zijn geanalyseerd en er geen mutaties zijn gevonden, zou het geschatte herhalingsrisico voor de kinderen van de patiënt maximaal 5% zijn (Oxford Desk Reference Clinical Genetics, 2009).

Voor ouders van een sporadische patiënt met een ziektebegin onder de 30 jaar waarbij een geen oorzaak is gevonden zal het geschatte herhalingsrisico voor andere kinderen maximaal 25% zijn. Dit is gebaseerd op het gegeven dat de autosomaal recessieve cerebellaire ataxieën meestal gekenmerkt worden door een jongere beginleeftijd in tegenstelling tot de autosomaal dominante. Voor de kinderen van patiënt zelf geldt dan een laag herhalingsrisico (<1%) mits de partner geen bloedverwant is.

Aanbevelingen

Om meer inzicht te verkrijgen in het risico voor verwanten is een uitgebreide familieanamnese met navraag naar bloedverwantschap en naar afkomst uit een genetisch geïsoleerde bevolkingsgroep en het maken van een drie-generatie stamboom wenselijk.

Literatuur

- Hurst, J.A., Firth, H.V., Hall, J.G. (2009). Oxford Desk Reference Clinical Genetics. *Oxford University Press*: blz 50-54.

5.3 Is CAG-repeatlengte een voorspeller voor de leeftijd van ontstaan?

Uitgangsvraag

Is de CAG-repeatlengte van SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 en DRPLA een voorspeller voor de leeftijd van ontstaan?

Inleiding

Er bestaat een significante inverse correlatie tussen de leeftijd van ontstaan en CAG-repeatlengte in SCA's en andere repeat-expansie-aandoeningen (Warrenburg, van de, 2001). Een betrouwbare voorspelling over leeftijd van ontstaan van de SCA kan van belang zijn bij predictief onderzoek om SCA-dragers te kunnen informeren over de verwachte leeftijd van ontstaan. Ook kan deze kennis belangrijk zijn bij studies naar genetische- en omgevingsfactoren, die een mogelijk effect hebben op de leeftijd van ontstaan en bij beoordeling van het effect van bepaalde behandelingen bij klinische trials. De literatuur werd bestudeerd om de voorspelbaarheid van de leeftijd van ontstaan voor een presymptomatisch individu op basis van CAG-repeatlengte van SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 en DRPLA te bepalen.

Samenvatting van de literatuur

Er zijn verschillende studies verricht naar de relatie tussen de repeatlengte en de leeftijd van ontstaan bij patiënten met verschillende vormen van cerebellaire ataxie (zie evidencetabel) (Almaguer-Mederos, 2010; Pulst, 2005; Rüb, 2006; Frontali, 2001; Rasmussen, 2007; Schmitz-Hübsch, 2008; Warrenburg, van de, 2001; Maruyama, 2002). Van de verschillende SCA's wordt bij SCA6 de kleinste overeenkomst gezien tussen CAG-repeatlengte en leeftijd van ontstaan (Pulst, 2005; Frontali, 2001; Schmitz-Hübsch, 2008; Maruyama, 2002). De meeste studies zijn case series, met als belangrijkste kritiek daarop de vaak kleine aantallen met toch nog grote variabiliteit in leeftijd van ontstaan binnen een bepaalde CAG repeatlengte, meestal onderzoek naar één of enkele SCA('s) of onderzoek in een bepaalde populatie.

Conclusie

Niveau 3	Hoewel er een significante inverse correlatie bestaat tussen de leeftijd van ontstaan en (CAG) repeatlengte van vrijwel alle genoemde SCA's (r^2=0.47-0.80), is er ook een behoorlijke mate van variabiliteit in de leeftijd van ontstaan binnen elke CAG repeatlengte, niet alleen tussen families maar ook binnen families. C *Almaguer-Mederos, 2010; Pulst, 2005; Rüb, 2006; Frontali, 2001; Rasmussen, 2007; Schmitz-Hübsch, 2008; Warrenburg, van de, 2001; Maruyama, 2002.*

Aanbeveling

De werkgroep adviseert de CAG repeatlengte niet te gebruiken als voorspeller van de leeftijd van ontstaan van ataxie bij presymptomatische dragers van SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 en DRPLA.

Literatuur

- Almaguer-Mederos, L.E., Falcón, N.S., Almira, Y.R., Zaldivar, Y.G., Almarales, D.C., Góngora, E.M., et al. (2010). Estimation of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 2 Cuban patients by survival analysis. *Clin Genet.*, 78, 169-74. Epub 2009 Dec 2.
- Frontali, M. (2001). Spinocerebellar ataxia type 6: channelopathy or glutamine repeat disorder? *Brain Res Bull.*, 56, 227-31.
- Maruyama, H., Izumi, Y., Morino, H., Oda, M., Toji, H., Nakamura, S., et al. (2002). Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet.*, 114, 578-83.
- Pulst, S.M., Santos, N., Wang, D., Yang, H., Huynh, D., Velazquez, L., et al. (2005). Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain,* 128, 2297-303. Epub 2005 Jul 6.

- Rasmussen, A., De Biase, I., Fragoso-Benítez, M., Macías-Flores, M.A., Yescas, P., Ochoa, A., et al. (2007). Anticipation and intergenerational repeat instability in spinocerebellar ataxia type 17. *Ann Neurol*., 61, 607-10.
- Rüb, U., Vos, R.A. de, Brunt, E.R., Sebestény, T., Schöls, L., Auburger, G., et al. (2006). Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3): thalamic neurodegeneration occurs independently from thalamic ataxin-3 immunopositive neuronal intranuclear inclusions. *Brain Pathol.,* 16, 218-27.
- Schmitz-Hübsch, T., Coudert, M., Bauer, P., Giunti, P., Globas, C., Baliko, L., et al. (2008). Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology,* 71, 982-9. Epub 2008 Aug 6.
- Warrenburg, B.P. van de (2001). Autosomal dominant cerebellar ataxias in the Netherlands: a national inventory. *Ned Tijdschr Geneeskd.,* 145, 962-7.

Evidencetabel 5.3

Study reference	Study design	Country	Study population	Study features	Results	Level of evidence
Almaguer-Mederosa 2010	Survival analyse	Cuba/Germany	924 carriers (530 pat en 394 pst) SCA2	Grote groep, genetisch uniforme Cubaanse SCA2 populatie, Kaplan Meier survival analyse repeat en onset voor SCA2, resultaten te gebruiken voor klinische trial, pst	cumulatieve probability curves voor ziekte op bep leeftijd voor CAG repeat 34-45, significant verschillend (p,0.001), enige overlap, CAG repeat lengte is belangrijkste determinant leeftijd van ontstaan (R^2=0.60)	**C**
Pulst 2005	cases	Cuba	64 patienten SCA2	Associatie studie CAG repeats andere genen en AO	Lange CAG repeats SCA6 geassocieerde met vroege onset, verklaart 5.8%	**C**
Rub 2006	cases	Germany	9 SCA3 patienten	Onderzoek neurodegeneratie thalamus en ataxine 3 immunopositieve NI en associatie met CAG repeat, AO en duur	Geen relaties neurodegeneratie thalamus, NI en CAG en AO; NI dus aspecifiek en geen invloed cel, wel pathognomonisch	**C**
Frontali 2001	cases	Italie	SCA 6 patienten	Geno-fenotype CAG repeatexpansie SCA6 Missense FHM Truncerende EA2	Overlap SCA6 en EA2 SCA 6 late AO Polyglutamine→ efefect op Ca kanaal	**C**
Rasmussen 2007	cases	Mexico	12 SCA17 patients 10 fam en 2 spor	Interupted repeats bij 2 spor Uninterupted repeats bij (zeldzaam)10 fam 51-61repeats en ao 11-48 jr	Uninterrupted repeats 51-61 en ao 11-48 jr r -0.8 Met 10 andere pat r=-0.94 en sterkere anticipatie	**C**
Schmitz-Hubsch 2008	cases	Germany, France, Italy, Belgie	SCA1 (117),2 (163),3 (139),6 (107) patienten	Ernst fenotype zoals ataxie (SARA) en andere symptomen (INAS)in relatie tot repeat, ao ziekteduur	SCA1 (60.4%),2 (45.4%),3 (46.8%),SARA mn door geëxpandeerde repeat, AO, ziekteduur SCA6(33.7%) SARA mn door AO en ziekteduur SCA1,2,3 delen biologische eigenschappen itt SCA6	**C**
Warrenburg 2001	cases	Nederland	137 SCA1,2,3,6,7 families met 382 patienten	Aantal ADCA families in Ned inventariseren en bepalen min prevalentie Relatieve frequentie bepalen SCA Geno-fenotype correlatie	Prevalentie 2.8 /100.000 mnSCA 3 en 6 Lengte CAG repeat bepaald 65% variatie AO in SCA3	**C**
Maruyama 2002	cases	Japan	1258 SCA patienten	Ziektevrije survival curves	SCA6 anders dan andere SCA's en hogere AO	**C**

Bijlage 1 Belangenverklaringen

Werkgroeplid	*Belangen afgelopen vijf jaar en/of gedurende looptijd van het project ja /nee*	*Zo ja, welke*
Brusse, mw. dr. E.	Ja	Lid Medische Adviesraad (ADCA-patiëntenvereniging)
Groot, mw. dr. I.J.M. de	Nee	
Kremer, prof.dr. H.P.H.	Nee	
Maat-Kievit, mw. dr. J.A.	Nee	
Scheffer, dr. H.	Nee	
Vermeer, mw. dr. S.	Ja	Lid Medische Adviesraad (ADCA-patiëntenvereniging)
Verschuuren-Bemelmans, mw. drs. C.	Nee	
Warrenburg, dr. B.P.C. van de	Ja	Lid Medische Adviesraad (ADCA-patiëntenvereniging)

Bijlage 2 Zoekstrategieën

De onderbouwing van de richtlijn is mede gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht in de databases PubMed, Embase, Cochrane, alleen Engelstalige literatuur. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Dit leverde bij enkele uitgangsvragen nog aanvullende artikelen op. Voor het identificeren van systematic reviews en randomized controlled trials is gebruik gemaakt van gestandaardiseerde zoekfilters.
Per uitgangsvraag werd bepaald of een afbakening in jaren nodig was, en welke uitkomstmaten gedefinieerd werden.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Onderwerp: 3.3 Glutenataxie	**Database**	Zoekstrategie	**Aantal ref.**
Is het bepalen van de met coeliakie geassocieerde antistoffen nuttig bij patiënten met ataxie zonder darmsymptomen? Wat is de specificiteit van deze antilichamen?	Medline (OVID), 1990-feb. 2010 Engels	2 exp cerebellar ataxia/ (7222) 3 friedreich ataxia/ or exp spinocerebellar ataxias/ (5933) 4 exp Ataxia/ (12870) 5 (cerebral adj2 ataxi*).ti,ab. (57) 6 (cerebellar adj2 ataxia).ti,ab. (3118) 7 (friedreich* adj2 ataxia).ti,ab. (1695) 8 (spinocerebellar ataxia* or inherited ataxia* or hereditary ataxia*).ti,ab. (2434) 9 "Machado-Joseph Disease".ti,ab. (525) 10 ("spinocerebellar ataxia*" or "inherited ataxia*" or "hereditary ataxia*").ti,ab. (2434) 11 or/2-10 (16872) 12 exp Celiac Disease/ (12704) 13 Gliadin/ (1892) 14 exp Glutens/ or (gluten* adj2 sensitivity).ti,ab. (5630) 15 12 or 13 or 14 (14927) 16 11 and 15 (108) 17 diagnosis.fs. (1657641) 18 (diagnos* or screen* or test* or prevalence).ti,ab. (3153708) 19 17 or 18 (4061680) 20 16 and 19 (67) 21 limit 20 to (english language and yr="1990 - Current") (54)	54
3.4 Alcohol en ataxie			
Hoe is een alcoholgerelateerde cerebellaire ataxie te diagnosticeren? Wat is de minimale dagelijkse alcoholinname waarbij zich een cerebellaire ataxie kan ontwikkelen?		Geen systematische search verricht	

3.5 Diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)			
3.5.1 Functionele beeldvorming (SPECT/PET) in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)	Medline (OVID), 1948-feb. 2010 Engels, Nederlands	14 exp Multiple System Atrophy/ (2210) 15 MSA.ti. or "Multiple System Atrophy".ti,ab. (2081) 16 14 or 15 (3073) 18 SPECT.ti,ab. (16386) 19 exp Tomography, Emission-Computed, Single-Photon/ (22011) 20 Positron-Emission Tomography/ (18179) 21 PET-scan*.ti,ab. (4832) 22 or/18-21 (44815) 40 16 and 24 (135)	135
3.5.2 Het sfincter-EMG in de diagnostiek van Multiple Systeem Atrofie (MSA)	Medline (OVID), 1948-feb. 2010 Engels, Nederlands	2 "Multiple System Atrophy"/ (1184) 3 ("Multiple System Atrophy" or MSA).ti,ab. (3514) 4 2 or 3 (3670) 5 *"Electromyography"/ (11389) 6 sphincter-EMG.ti,ab. (94) 7 "Electromyography"/ (59796) 8 Electromyography.ti,ab. (11240) 9 "Anal Canal"/ph [Physiology] (1236) 10 sphincter.ti,ab. (20453) 11 9 or 10 (20976) 12 7 or 8 (62522) 13 11 and 12 (1588) 14 6 or 13 (1605) 17 exp cerebellar ataxia/ (7347) 18 friedreich ataxia/ or exp spinocerebellar ataxias/ (6014) 19 (cerebral adj10 ataxi*).ti,ab. (253) 20 (cerebellar adj102 ataxia).ti,ab. (4972) 21 (friedreich* adj2 ataxia).ti,ab. (1679) 22 (spinocerebellar ataxia* or inherited ataxia* or hereditary ataxia*).ti,ab. (2411) 23 "Machado-Joseph Disease".ti,ab. (529) 24 ("spinocerebellar ataxia*" or "inherited ataxia*" or "hereditary ataxia*").ti,ab. (2411) 29 Cerebellar syndrome.ti,ab. (534) 32 exp parkinsonian disorders/ or parkinson disease/ (46636) 34 parkinson*.ti,ab. (55504) 35 or/17-34 (76482) 36 35 or 4 (78687) 37 36 and 14 (70) 38 limit 36 to (dutch or english) (57)	57
3.6 Indicatie voor DNA-diagnostiek naar FXTAS			
Bij welke patiënten met een progressieve cerebellaire ataxie moet onderzoek gedaan worden naar FMR1-premutaties?	Medline (OVID), 2000-mei 2011 Engels	1 exp *cerebellar ataxia/ (5253) 2 *friedreich ataxia/ or exp *spinocerebellar ataxias/ (4476) 3 (cerebral adj10 ataxi*).ti,ab. (262) 4 (cerebellar adj10 ataxia*).ti,ab. (4042) 5 (friedreich* adj2 ataxia*).ti,ab. (1761) 6 (spinocerebellar ataxia* or inherited ataxia* or hereditary ataxia*).ti,ab. (2524)	37

		7 "Machado-Joseph Disease".ti,ab. (547) 8 ("spinocerebellar ataxia*" or "inherited ataxia*" or "hereditary ataxia*").ti,ab. (2524) 9 "Fragile X tremor/ataxia syndrome".ti,ab. (24) 10 FXTAS.ti,ab. (167) 11 or/1-10 (10835) 19 (sporadic or ("single case" adj3 ataxia)).ti,ab. (33986) 41 *rna-binding proteins/ or *fragile x mental retardation protein/ (11706) 44 ('FMR* adj3 premutation*').ti,ab. (166) 45 "fragile x mental retardation protein".ti,ab. (395) 46 (fmrp* adj2 protein*).ti,ab. (427) 47 41 or 44 or 45 or 46 (11906) 49 11 and 47 (127) 50 limit 49 to (english language and yr="2000 - Current") (121) 51 SR (zoekfilter) (1) 80 etiology.fs. (1813619) 81 genetics.fs. (2075093) 82 diagnosis.fs. (1707154) 83 80 or 81 or 82 (5035407) 84 50 and 83 (115) 85 19 and 84 (8) (sporadische ataxie) 86 screening.tw. (256080) 87 82 or 86 (1887252) 88 84 and 87 (46) 89 (ataxia or FXTAS).ti. (7095) 91 DNA.ti,ab. or "DNA Mutational Analysis"/ (683123) 95 89 or 91 (689088) 96 88 and 95 (32) 97 85 or 96 (37)	
3.7 SCA8: een pathogene mutatie?			
Moet er bij mensen bij wie geen andere oorzaak voor een autosomaal dominante cerebellaire ataxie gevonden wordt, getest worden op een SCA8 expansie?		Geen systematische search	
3.8 Genetische diagnostiek bij sporadische late onset cerebellaire ataxie (LOCA)			
Welke genetische diagnostiek is zinvol bij een sporadische patiënt met een LOCA: late onset cerebellaire ataxie? Hoe groot is de kans op het vinden van een mutatie bij deze groep patiënten?	Medline (OVID), 2000-april 2011 Engels	2 exp cerebellar ataxia/ or ataxia/ (12911) 3 friedreich ataxia/ or exp spinocerebellar ataxias/ (6056) 4 (cerebral adj10 ataxi*).ti,ab. (260) 5 (cerebellar adj10 ataxia*).ti,ab. (4023) 6 (friedreich* adj2 ataxia*).ti,ab. (1753) 7 (spinocerebellar ataxia* or inherited ataxia* or hereditary ataxia*).ti,ab. (2502) 8 "Machado-Joseph Disease".ti,ab. (543) 9 ("spinocerebellar ataxia*" or "inherited ataxia*" or "hereditary ataxia*").ti,ab. (2502) 10 or/2-9 (17504)	116

		11 exp gangliosidoses, gm2/ or sandhoff disease/ or tay-sachs disease/ or tay-sachs disease, ab variant/ or exp niemann-pick diseases/ (2902) 12 Leukodystrophy, Globoid Cell/ (707) 13 Galactosylceramidase/ (280) 14 (ARCA1 or SYNE1 or Tay-Sachs or Sandhoff or Niemann-Pick or Krabbe or MIRAS or POLG1).ti,ab. (3847) 15 (SCA adj2 gene*).ti,ab. (123) 17 (sporadic adj5 ataxia*).ti,ab. (162) 18 ("late onset" adj5 ataxia*).ti,ab. (233) 19 ("adult onset" adj5 ataxia*).ti,ab. (91) 20 ("late onset" or "adult onset").ti,ab. (19092) 21 or/11-15 (5313) 22 10 or 21 (22670) 23 20 and 22 (766) 24 17 or 18 or 19 (438) 25 24 and sporadic.ti,ab. (175) 26 23 or 25 (881) 27 Diagnosis, Differential/ (339375) 29 (classification or diagnos*).ti,ab. (1455815) 30 (diagnosis or classification).fs. (2026611) 31 27 or 29 or 30 (2882351) 75 SAOA.ti,ab. (4) 76 (sporadic or "single-case").ti,ab. (38869) 77 10 or 21 (22670) 78 76 and 77 (489) 79 (late or adult).ti,ab. (663499) 80 78 and 79 (105) 81 exp "age of onset"/ (22914) 82 "age of onset"/ (22914) 83 onset.ti,ab. (275705) 84 82 or 83 (285274) 85 80 and 84 (91) 86 75 and 77 (3) 87 25 or 85 or 86 (201) 88 31 and 87 (115) 90 genetics.fs. (2057482) 91 etiology.fs. (1807674) 92 90 and 91 (87878) 94 88 or 93 (116) 95 87 and 90 (124) 96 87 and 91 (28) 97 88 or 95 or 96 (179) 98 limit 97 to (yr="2000 - 2011" and (dutch or english)) (116)	

Hoofdstuk 4 Behandeling en begeleiding

Onderwerp: 4.2 Medicamenteuze behandeling van mitochondriële aandoeningen met cerebellaire ataxie	**Database**	**Zoekstrategie**	**Aantal ref.**
Leidt medicamenteuze behandeling bij de	Medline (OVID),	1 exp Mitochondrial Diseases/ (9831) 2 mitochondrial myopath$.mp. (2453)	187

cerebellaire ataxieën van mitochondriële oorsprong aantoonbaar tot verbetering of minder snelle achteruitgang van neurologische functie en in geval van de ziekte van Friedreich ook van de hartfunctie?	2003-jan. 2012 Geen taalbeperking	3 (mitochondrial encephalomyopath$ or mitochondrial encephalopath$).mp. (1552) 4 (mitochondrial disease$ or mitochondrial disorder$).mp. (4156) 5 or/1-4 (11579) 6 ((CPEO or opthalmoplegia) adj5 progressive).mp. (203) 7 cytochrome-c oxidase deficiency.mp. or Electron Transport Complex III/df [Deficiency] (739) 8 (Kearns adj3 syndrome$).mp. (765) 9 KSS.mp. (474) 10 or/6-9 (1916) 11 ((Pearson adj5 syndrome$) or (pearson adj5 disease$)).mp. (151) 12 (leber adj5 neuropath$).mp. or optic nerve atrophy/ (329) 13 LHON.mp. (627) 14 (MELAS adj6 syndrome$).mp. (1048) 15 lactic acidosis.mp. or Lactic Acidosis/ (5234) 16 (stroke adj episode$).mp. (76) 17 15 and 16 (2) 18 11 or 12 or 13 or 14 or 17 (1931) 19 ((MERFF adj5 syndrome$) or MERFF).mp. (8) 20 MIDD.mp. (131) 21 (maternal$ adj5 diabetes adj5 deafness).mp. (151) 22 or/19-21 (209) 23 ((leigh adj5 syndrome$) or (leigh adj5 disease$)).mp. (895) 24 MNGIE.mp. (122) 25 (mitochondrial adj5 neurogastrointestinal adj5 encephalomyopath$).mp. (118) 26 or/23-25 (1046) 27 (friedreich* adj2 ataxia*).ti,ab. (1820) 28 NARP.mp. (258) 29 (pyruvate adj5 carboxylase adj5 deficiency adj5 disease).mp. (136) 30 pyruvate dehydrogenase complex deficiency disease.mp. (331) 31 or/27-30 (2521) 32 5 or 10 or 18 or 22 or 26 or 31 (13351) 33 drug$.mp. or Drug Therapy/ (1834686) 34 treatment.mp. or Therapeutics/ (2782208) 35 (coenzyme Q10 or co enzyme Q10 or carnitine$ or creatine$ or idebenone$ or ubidecarenone$ or vitamin C or vitamin E or menadione$ or nicotinamide$ or dichloracetate$ or thiamine$ or riboflavin$ or succinate$ or corticosteroid$).mp. (225220) 36 (growth adj5 hormone$).mp. (69101) 37 exercise.mp. or Exercise Therapy/ (198198) 38 diet$.mp. or Diet Therapy/ (445344) 39 or/33-38 (4687807) 40 32 and 39 (3285) 41 exp cerebellar ataxia/ (7615) 42 friedreich ataxia/ or exp spinocerebellar ataxias/ (6265)	

	Cochrane Library (Wiley)	43 (cerebral adj10 ataxi*).ti,ab. (269) 44 (cerebellar adj10 ataxia*).ti,ab. (4215) 45 (friedreich* adj2 ataxia*).ti,ab. (1820) 46 (spinocerebellar ataxia* or inherited ataxia* or hereditary ataxia*).ti,ab. (2693) 47 "Machado-Joseph Disease".ti,ab. (563) 48 ("spinocerebellar ataxia*" or "inherited ataxia*" or "hereditary ataxia*").ti,ab. (2693) 49 or/41-48 (12968) 50 40 and 49 (483) 51 limit 50 to yr="2003 -Current" (253) 57 limit 40 to yr="2003 -Current" (1772) 58 filter SR (15) Filter RCT (Cochrane neuromuscular disease group) (97) #1 MeSH descriptor Cerebellar Ataxia explode all trees #4 MeSH descriptor Friedreich Ataxia explode all trees #7 (mitochondrial disease* or mitochondrial myopath* or mitochondrial disorder* or chronic progressive external ophthalmoplegia or CPEO or Kearns syndrome or KSS or Kearns Sayre syndrome or Pearson syndrome or Leber hereditary optic neuropathy or LHON or MELAS or MERRF or MIDD or NARP or Leigh or MNGIE):ti,ab,kw #8 MeSH descriptor Mitochondrial Diseases explode all trees #9 (#7 OR #8) #12 (friedreich* ataxia*):ti,ab,kw #13 (ataxia):ti,ab,kw #14 (#1 OR #4 or #13) #15 (#9 OR #12) #16 (#14 AND #15) 23 referenties > 7 uniek	
	Embase (Elsevier)	(cerebral NEAR/10 ataxi*):ab,ti OR (cerebellar NEAR/10 ataxia*):ab,ti OR (friedreich* NEAR/2 ataxia*):ab,ti OR spinocerebellar:ab,ti AND ataxia*:ab,ti OR 'machado-joseph disease':ab,ti OR (spinocerebellar NEAR/2 ataxia*):ab,ti OR (inherited NEAR/2 ataxia*):ab,ti OR (hereditary NEAR/2 ataxia*):ab,ti OR 'cerebellar ataxia'/exp/mj AND ('mitochondrial dna disorder'/exp/mj OR mitochondrial NEAR/2 disease* OR mitochondrial NEAR/2 myopath* OR mitochondrial NEAR/2 encephalomyopath* OR mitochondrial NEAR/2 encephalopath* OR mitochondrial NEAR/2 disorder* OR 'cpeo'/de OR cpeo OR opthalmoplegia NEAR/5 progressive OR 'cytochrome-c oxidase deficiency'/de OR 'cytochrome-c oxidase deficiency' OR kearns NEAR/3 syndrome* OR kss OR ('ubiquinol cytochrome c reductase'/exp/mj AND deficiency) OR pearson NEAR/5 syndrome* OR pearson NEAR/5 disease* OR leber NEAR/5 neuropath* OR 'optic nerve atrophy'/exp/mj OR 'lhon'/de OR lhon OR	

		melas NEAR/6 syndrome* OR ('lactic acidosis'/exp/mj OR lactic NEAR/2 acidosis AND stroke NEAR/2 episode*) OR merff OR midd OR 'maternal diabetes' NEAR/5 deafness OR leigh NEAR/5 syndrome* OR leigh NEAR/5 disease* OR 'mngie'/de OR mngie OR 'mitochondrial neurogastrointestinal' NEAR/5 encephalomyopath* OR friedreich* NEAR/2 ataxia* OR narp OR 'pyruvate carboxylase deficiency' NEAR/5 disease OR 'pyruvate dehydrogenase complex deficiency' NEAR/5 disease) AND ('drug therapy'/exp/mj OR drug* OR 'therapy'/exp/mj OR treatment OR carnitine* OR creatine* OR idebenone* OR ubidecarenone* OR 'vitamin c' OR 'vitamin e' OR menadione* OR nicotinamide* OR dichloracetate* OR thiamine* OR riboflavin* OR succinate* OR corticosteroid* OR q10 OR growth NEAR/5 hormone* OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'exercise'/de OR exercise OR diet* OR 'diet therapy'/exp/mj) AND [embase]/lim AND [2003-2012]/py 4 SR. 107 trials > 68 uniek	
Aanvullende search vanaf 1990 voor de Ziekte van Friedreich	Medline (OVID), 1990-feb. 2012 Engels, Nederlands Duits, Frans Cochrane Library (Wiley) Embase (Elsevier)	1 (friedreich* adj2 ataxia*).ti,ab. (1831) 2 friedreich ataxia/ (1903) 3 1 or 2 (2406) 9 Ubiquinone/ (5810) 10 Idebenone*.ti,ab. (329) 11 "coenzyme q*".ti,ab. (3206) 12 Ubiquinone*.ti,ab. (4796) 13 9 or 10 or 11 or 12 (9269) 14 3 and 13 (95) 45 limit 14 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english or french or german)) (91) 45 Zoekfilter SR (2) 46 Zoekfilter RCT – not SR (44) #1 MeSH descriptor Friedreich Ataxia explode all trees #2 (friedreich* and ataxia*):ti,ab,kw #3 (#1 OR #2) #4 MeSH descriptor Ubiquinone explode all trees #5 (Idebenone* or "coenzyme q*" or Ubiquinone*):ti,ab,kw #6 (#4 OR #5) #7 (#3 AND #6) 16 referenties, 4 uniek 'friedreich ataxia'/exp/mj OR (friedreich* NEAR/2 ataxia*):ab,ti AND ('ubiquinone'/exp OR idebenone*:ab,ti OR (coenzyme NEAR/1 q):ab,ti OR (coenzyme NEAR/1 q10):ab,ti OR ubiquinone*:ab,ti OR 'reduced nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase (ubiquinone)'/exp) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [1990-2012]/py	88

		Filter SR (2), 1 uniek Filter RCT 63, 37 uniek	
4.3 Behandeling van de ziekte van Nieman-Pick type C met miglustat			
Wat is het effect van miglustat op de klinische verschijnselen of het beloop bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick type C?	Medline (OVID), 2000 feb. 2012 Engels, Nederlands, Duits Cochrane Library (Wiley) Embase (Elsevier)	1 Niemann-Pick Disease, Type C/ (192) 2 Niemann-Pick Diseases/ (1520) 3 limit 2 to yr="2000 - 2008" (432) 4 (Niemann-Pick adj4 "C").ti,ab. (840) 5 (NPC1 or NPC2).ti,ab. (513) 6 1 or 3 or 4 or 5 (1221) 7 Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease.m_titl. (1) 8 (Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C).m_titl. (1) 9 7 or 8 (2) 10 6 and 9 (2) 11 1-Deoxynojirimycin/ (978) 12 deoxymannojirimycin.ti,ab. (362) 13 miglustat.ti,ab. (98) 14 11 or 12 or 13 (1188) 15 6 and 14 (37) 16 limit 15 to (yr="2000 -Current" and (english or french or german)) (37) #1 MeSH descriptor Friedreich Ataxia explode all trees #2 (friedreich* and ataxia*):ti,ab,kw #3 (#1 OR #2) #4 MeSH descriptor Ubiquinone explode all trees #5 (Idebenone* or "coenzyme q*" or Ubiquinone*):ti,ab,kw #6 (#4 OR #5) #7 (#3 AND #6) #8 MeSH descriptor Niemann-Pick Disease, Type C explode all trees #9 MeSH descriptor Niemann-Pick Diseases explode all trees #10 (Niemann-Pick and "type C"):ti,ab,kw #11 (NPC1 OR NPC2):ti,ab,kw #12 (miglustat):ti,ab,kw #13 MeSH descriptor 1-Deoxynojirimycin explode all trees #14 (deoxymannojirimycin):ti,ab,kw #15 (#8 OR #9 OR #10) #16 (#12 OR #13 OR #14) #17 (#15 AND #16) 4 refs, 2 uniek niemann pick disease'/exp/mj OR npc1:ab,ti OR npc2:ab,ti OR 'niemann pick':ab,ti AND (deoxymannojirimycin:ab,ti OR miglustat:ab,ti OR ('miglustat'/exp/mj AND [2000-2012]/py) OR ('1 deoxynojirimycin'/exp/mj AND [2000-2012]/py)) 76 referenties, 51 uniek	90

4.4 Revalidatie			
Wat is het effect van revalidatie-interventies bij cerebellaire ataxie?		Geen systematische search	

Hoofdstuk 5 Counseling

Onderwerp: 5.2 Risico voor verwanten	**Database**	Zoekstrategie	**Aantal ref.**
Wat is het herhalingsrisico voor familieleden (verwanten) van een patiënt met een sporadische niet nader gedefinieerde cerebellaire ataxie?	Medline (OVID), 2000-feb 2010 Engels, Duits, Nederlands, Frans	2 exp *cerebellar ataxia/ (5113) 3 *friedreich ataxia/ or exp *spinocerebellar ataxias/ (4373) 4 (cerebral adj10 ataxi*).ti,ab. (252) 5 (cerebellar adj102 ataxia).ti,ab. (5016) 6 (friedreich* adj2 ataxia).ti,ab. (1697) 7 (spinocerebellar ataxia* or inherited ataxia* or hereditary ataxia*).ti,ab. (2436) 8 "Machado-Joseph Disease".ti,ab. (525) 9 ("spinocerebellar ataxia*" or "inherited ataxia*" or "hereditary ataxia*").ti,ab. (2436) 10 or/2-9 (11155) 11 ("10713882" or "9448568").ui. (2) 12 cag.ti,ab. (5554) 13 exp Genotype/ (218069) 14 (molecular adj3 characteri?ation).ti,ab. (17274) 15 genotype*.ti,ab. (115235) 16 Trinucleotide Repeats/ (2999) 17 Trinucleotide Repeat Expansion/ (1743) 18 repeat*.ti,ab. (308528) 19 or/12-18 (578417) 20 10 and 19 (2495) 21 exp Phenotype/ (174093) 22 phenotype*.ti,ab. (214891) 23 exp "age of onset"/ (22189) 24 exp *Disease Progression/ (875) 25 ("age of onset'" or progression).ti. (28121) 26 Genetic Counseling/ (10422) 27 (genetic adj counsel*).ti,ab. (9514) 28 or/21-27 (379401) 29 20 and 28 (943) 30 26 or 27 (15906) 31 counsel*.ti,ab. (53672) 32 30 or 31 (59128) 33 limit 29 to (dutch or english or french or german) (885) 34 limit 33 to yr="1980 -Current" (881) 35 limit 33 to yr="2000 -Current" (558) 36 (counsel* or repeat* or phenotype*).ti. (79433) 37 ataxia*.ti. (7161) 38 36 and 37 (347) 39 32 and 35 (41) 40 incidence.sh. or exp mortality/ or follow-up studies.sh. or mortality.sh. or prognos:.tw. or predict:.tw. or course:.tw. (1818453) 41 35 and 40 (94)	153

		42 35 and 38 (77) 43 limit 35 to animals (98) 44 limit 35 to humans (508) 45 43 and 44 (67) 46 43 not 45 (31) 47 35 not 46 (527) (exclusief dierstudies die niet ook over mensen gaan) 48 40 and 47 (87) (clinical query prognose sensitief) 49 38 and 47 (75) (titelwoorden counsel* or repeat* or phenotype*).ti and ataxie) 50 32 and 47 (41) (genetic counseling) 51 37 and 48 (65) (clinical query prognose sensitief met ataxia* in titel) 52 49 or 50 or 51 (153)	
5.3 CAG-repeatlengte als voorspeller voor de leeftijd van ontstaan?			
Is de CAG-repeatlengte van SCA 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 en DRPLA een voorspeller voor de leeftijd van ontstaan?	Medline (OVID), 2000-april 2011 Engels, Nederlands	1 exp cerebellar ataxia/ (7395) 2 friedreich ataxia/ or exp spinocerebellar ataxias/ (6055) 3 (cerebral adj10 ataxi*).ti,ab. (254) 4 (cerebellar adj10 ataxia*).ti,ab. (3899) 5 (friedreich* adj2 ataxia*).ti,ab. (1690) 6 (spinocerebellar ataxia* or inherited ataxia* or hereditary ataxia*).ti,ab. (2434) 7 "Machado-Joseph Disease".ti,ab. (531) 8 ("spinocerebellar ataxia*" or "inherited ataxia*" or "hereditary ataxia*").ti,ab. (2434) 9 or/1-8 (12257) 15 (sporadic adj5 ataxia*).ti,ab. (157) 17 (sporadic or ("single case" adj3 ataxia)).ti,ab. (32548) 20 17 and 9 (396) 21 15 or 20 (416) 22 Pedigree/ (65296) 23 21 and 22 (57) 24 "DNA Mutational Analysis"/ (38747) 25 exp DNA Repeat Expansion/ (1970) 26 (repat* or pedigree).ti,ab. (8987) 27 Anticipation, Genetic/ (203) 28 22 or 24 or 25 or 26 or 27 (102894) 29 21 and 28 (122) 30 limit 29 to (yr="2000 - 2011" and (dutch or english)) (80) 31 etiology.fs. (1806430) 32 genetics.fs. (2054973) 33 21 and 31 and 32 (28) 34 limit 33 to (yr="2000 - 2011" and (dutch or english)) (17) 35 30 or 34 (88) 36 from 35 keep 1-88 (88) -87 uniek	87

Bijlage 3 Kennislacunes

Waarde van paramedische behandelingen

Beter functioneren in het dagelijks leven is voor eenieder van belang. Er is echter tot nu toe zeer weinig onderzoek hierop gericht geweest. Meer onderzoek naar revalidatie/paramedische interventies bij niet-acute cerebellaire aandoeningen is derhalve zeer gewenst. Er zijn aanwijzingen dat coördinatie en balanstraining evenals functionele loop- en handtrainingen zinvol zijn. De volgende aanbevelingen worden gedaan:

- Studies met interventie- en controlegroep
- Onderzoekspopulaties met zelfde type ataxie
- Duidelijk omschreven interventie, die reproduceerbaar is
- Interventies gebaseerd op verbeteren van compensatiestrategie of op adaptatie
- Set van uitkomstmaten, bruikbaar voor meten van effecten van interventies, die de vergelijkbaarheid van studies doet toenemen.

Symptomatische medicamenteuze therapie

Patienten met een progressieve cerebellaire ataxie ervaren toenemende fysieke beperkingen die een grote invloed hebben op het dagelijks functioneren. Studies naar effective symptomatische medicamenteuze behandeling van cerebellaire symptomen ontbreken echter. In 2009 verscheen een review van de literatuur over effectiviteit en veiligheid van behandelingen voor degeneratieve ataxieën (Trujillo-Martin et al). Alleen over de behandeling van specifieke aandoeningen als Friedreichse ataxie is enige evidence-based literatuur (zoals beschreven in hoofdstuk 4.2), verder ontbreken grote, methodolgisch juiste studies. Verder onderzoek naar symptomatische medicamenteuze therapie is dan ook zeer gewenst.

Etiologie sporadische ataxie

Door gebruik te maken van nieuwe technieken zoals next generation sequencing zal de diagnostiche work-up van patiënten met een sporadische ataxie uiteindelijk verbeteren. Met deze techniek kunnen niet alleen vele genen tegelijk nagekeken worden, maar ook nieuwe genen geïdentificeerd worden die betrokken zijn bij cerebelliar ataxie.
Dit zal leiden to beter inzicht in de verschillende fenotypes en daarnaast zal meer inzicht in de pathofysiologie van de cerebellaire ataxieën uiteindelijk een leidraad vormen voor de ontwikkeling van gericht therapie(ën).

Literatuur

- Trujillo-Martin M.M., Serrano-Aguillar, P., Monton-Alvarez, F., Carrillo-Fumero, R. (2009). Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disorders, 24*, 111-24.

Bijlage 4 Bekende genen per september 2013

Autosomal dominant ataxias

Designation (MIM)	Affected gene	Locus	Mutational Mechanism	Affected protein
SCA1 (164400)	ATXN1	6p22.3	translated CAG repeat expansion	Ataxin-1
SCA2 (183090)	ATXN2	12q24.12	translated CAG repeat expansion	Ataxin-2
SCA3 (109150)	ATXN3	14q32.12	translated CAG repeat expansion	Ataxin-3
SCA4 (600223)	?	16q22.1	?	?
SCA5 (600224)	SPTBN2	11q13.2	Inframe deletions; point mutation	Beta-III Spectrin
SCA6 (183086)	CACNA1A	19p13.2	translated CAG repeat expansion; point mutations	Voltage-dependent P/Q-type calcium channel subunit alpha-1A
SCA7 (164500)	ATXN7	3p14.1	translated CAG repeat expansion	Ataxin-7
SCA8 (608768)	ATXN8 / ATXN8OS	13p21.33 / 13p21	CTG-CTA / TAG-CAG repeat expansion	Ataxin-8 / ATXN8OS (opposite strand)
SCA10 (603516)	ATN10	22q13.31	intronic ATTCT repeat	Ataxin-10
SCA11 (604432)	TTBK2	15q15.2	inframe insertion, deletion	Tau tubulin kinase 2
SCA12 (604326)	PPP2R2B	5q32	5'UTR CAG repeat expansion	(brain-specific) regulatory subunit of the protein phosphatase PP2A,
SCA13 (605259)	KCNC3	19q13.33	point mutations	Potassium channel, voltage gated, Shwa-related subfamily, member 3
SCA14 (605361)	PRKCG	19q13.42	point mutations; inframe deletion	Protein kinase C, type gamma
SCA15 / 16 / 29 (606658)	ITPR1	3p26.1	large deletions; point mutations	inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1
SCA17 (607136)	TBP (TFIID)	6p27	translated CAG/CAA repeat expansion	TATA Box binding protein (Transcription factor IID)
SCA18 (607458)	?	7q22-q32	?	?
SCA19 / 22 (607346)	KCND3	1p13	point mutations, inframe deletion	Potassium channel, voltage gated, Shal-related subfamily, member 3
SCA20 (608687)	?	11p13-q11	genomic duplication	?
SCA21 (607454)	?	7p21.3-p15.1	?	?
SCA23 (610245)	PDYN	20p13	point mutations	Prodynorphin
SCA25 (608703)	?	2p21-p13	?	?
SCA26 (609306)	?	19p13.3	?	?
SCA27 (609307)	FGF14	13q33.1	point mutations, chromosomal translocation	Fibroblast Growth factor 14

Designation (MIM)	Affected gene	Locus	Mutational Mechanism	Affected protein
SCA28 (610246)	AFG3L2	18p11.21	point mutations	AFG3-like protein 2
SCA30 (613371)	?	4q34.3-q35.1	?	?
SCA31 (117210)	TK /BEAN	16q21	Intronic TGGAA repeat expansion	Intronic to two opposite strand genes
SCA32 (613909)	?	7q32-q33	?	?
SCA34 (133190)	?	6p12.3-q16.2	?	?
SCA35 (613908)	TMG6	20p13	point mutations	Transglutaminase 6
SCA36 (614153)	NOP56		Intronic CGCCTG repat expansion	RNA processing protein
DRPLA (125370)	ATN1	12p13.31	translated CAG repeat expansion	Atrophin-1
ADCA-DN (604121)	DNMT1	19p13.2	point mutations	DNA Methyltranferase 1
EA1	KCNA1	12p13.32	point mutations	Potassium voltage-gated Shaker-related subfamily, member 1
EA2	CACNA1A	19p13.2	Insertions, deletions, exonic and intronic point mutations	Voltage-dependent P/Q-type calcium channel subunit alpha-1A
EA3	?	1q42	?	?
EA5	CACNB4	2q23.3	point mutation	Voltage-dependent calcium channel subunit beta-4
EA6	SLC1A3 / EAAT	5p13.2	point mutations	Glial high affinity glutamate transporter, member 3
EA7	?	19p13	?	?
SPAX1	VAMP1	12p13	point mutations	vesicle-associated membrane protein 1

Autosomal recessive ataxias

Designation (MIM)	Affected gene	Locus	Mutational Mechanism	Affected protein
Friedreich's Ataxia / FRDA (229300)	FXN	9q13	intronic GAA repeat expansion; compound heterozygous point mutation	Frataxin
FRDA2 (601992)	?	9p23-p11	?	?
AVED (277460)	TTPA	18q12.3	point mutations	a-tocopherol transfer protein
SANDO / MIRAS (607459)	POLG1	15q25	specific point mutations	DNA polymerase subunit g-1
Cayman Type Cerebellar Ataxia – (601238)	ATCAY	19p13.3	point mutation, intronic splice site mutation	caytaxin
SCAN1 (607250)	TDP1	14q31-q32	point mutation	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 DNA repair enzyme

ARCA1/SCAR8 (610743)	SYNE1	6q25	point mutations; small deletions	Nuclear Envelope Spectrin Repeat Protein 1 (Nesprin-1)
ARCA2/SCAR9 (612016)	ADCK3 / CABC1	1q42.2	point mutations, insertions, small deletions	Chaperone, ABC1 activity of bc1 complex
SCAR10 (613728)	ANO10	3p22.1	point mutations	Anoctamin-10
SCAR13 (614831)	GRM1	6q24.3	deletion; point mutation	metabotropic glutamate receptor
Ataxia Telangiectasia - AT (208900)	ATM	11q22.3	point mutations, insertions, deletions	AT Mutated (DNA repair and/or cell cycle control)
AT-like (604391)	MRE11A	11q21	point mutations	(homologue of S. cerevisiae) Meiotic Recombination 11A
AOA1 (208920)	APTX	9p21.1	point mutations, insertions, deletions	Aprataxin
AOA2/ SCAR1 (606002)	SETX	9q13.34	point mutations, deletions	Senataxin (DNA/RNA helicase)
Niemann-Pick type C (257220)	NPC1	18q11.2	point mutations, deletions	NPC1 protein
Niemann-Pick type C (607625)	NPC2	14q24.3	point mutations, deletions	HE1 (Epididymal secretory Protein)
SCAR2 (213200)	?	9q34-qter	?	?
SCAR4 (607317)	?	1p36	?	(Formerly SCA24)
(Unnamed)	KIAA0226	3q28-qter	deletion	Rundataxin
IOSCA (271245)	C10ORF2	10q24.31	point mutations	Twinkle, Twinky
EAST syndrome	KCNJ10			
ARSACS / SPAX6	SACS	13q12.12	point mutations, deletions, insertions	Sacsin
SPAX2	?	17p13	?	?
SPAX3 / ARSAL	MARS2	2q33-q34	complex rearrangements	mitochondrial methionyl-tRNA synthetase
SPAX4	MTPAP	10p11	point mutation	Mitochondrial poly(A) polymerase
SPAX5	AFG3L2	18p11	point mutation	ATPase family gene 3-like 2
'North Sea' Myoclonic Ataxia / EPM6 (614018)	GOSR2	17q21.32	point mutation	Golgi SNAP receptor complex member 2