ADC ATAXIE

Webinar Klinische kenmerken van ataxie

door Bart van de Warrenburg,
neuroloog aan het Radboudumc

European Reference Network for Rare Neurological Disorders
Webinar 5 november 2019

Een webinar over de verschillende oorzaken van ataxie: acuut, subacuut of aangeboren.

Vertaling en samenvatting door dr. G.M. Donné-Op den Kelder

De verschillende oorzaken van ataxie: acuut, subacuut of aangeboren

Ataxie wordt veroorzaakt door ziekten van de kleine hersenen. Ataxie kan 1) acuut ontstaan door een herseninfarct of traumatisch hersenletsel, 2) subacuut door een hersentumor, een ontsteking of een infectie in de kleine hersenen, of 3) ontstaan door een chronische en progressieve ziekte. In het laatste geval kan er sprake zijn van een aangeboren, erfelijke ziekte zoals ADCA/SCA of van een niet vast te stellen oorzaak. In de eerste afspraak tussen de specialist en de patiënt kan er al veel duidelijk worden over de mogelijke oorzaak van de ataxie, namelijk aan de hand van de leeftijd waarop de eerste symptomen optraden (age-of-onset), de snelheid van ontwikkeling (progressie) van de ataxie, de eventuele aanwezigheid van andere symptomen, de familiegeschiedenis, het gebruik van (genees) middelen en/of drugs.

MRI

Van patiënten, waarvan het vermoeden bestaat dat er sprake is van cerebellaire ataxie, wordt een hersenscan (MRI) afgenomen. In sommige gevallen kan direct een diagnose gesteld worden.

Het tijdpad

Het tijdpad waarover een ataxie zich ontwikkelt, is sterk afhankelijk van de oorzaak. Bij een acuut trauma kan de ataxie zich binnen enkele uren tot dagen ontwikkelen, bij een hersentumor na weken tot maanden, bij een genetische vorm van een zich langzaam ontwikkelende cerebellaire ataxie mogelijk pas na meerdere jaren.

Focus op chronische en zich langzaam ontwikkelende ataxiën

Dit webinar richt zich vooral op de zich langzaam ontwikkelende ataxiën, die gebaseerd op de familiegeschiedenis dominant, recessief of sporadisch zijn. Wanneer in de familie al een dominante of recessieve vorm aanwezig is, dan kan er meestal al snel de conclusie getrokken worden dat er sprake is van een erfelijke cerebellaire ataxie.

150 Mogelijke genen die kunnen leiden tot een erfelijke vorm van ataxie

Er zijn circa 150 genen (bouwstenen van DNA) bekend die kunnen leiden tot een erfelijke vorm van ataxie. Het is dus belangrijk om het DNA van een persoon met ataxie zonder een duidelijke familiegeschiedenis te onderzoeken op afwijkende genen.

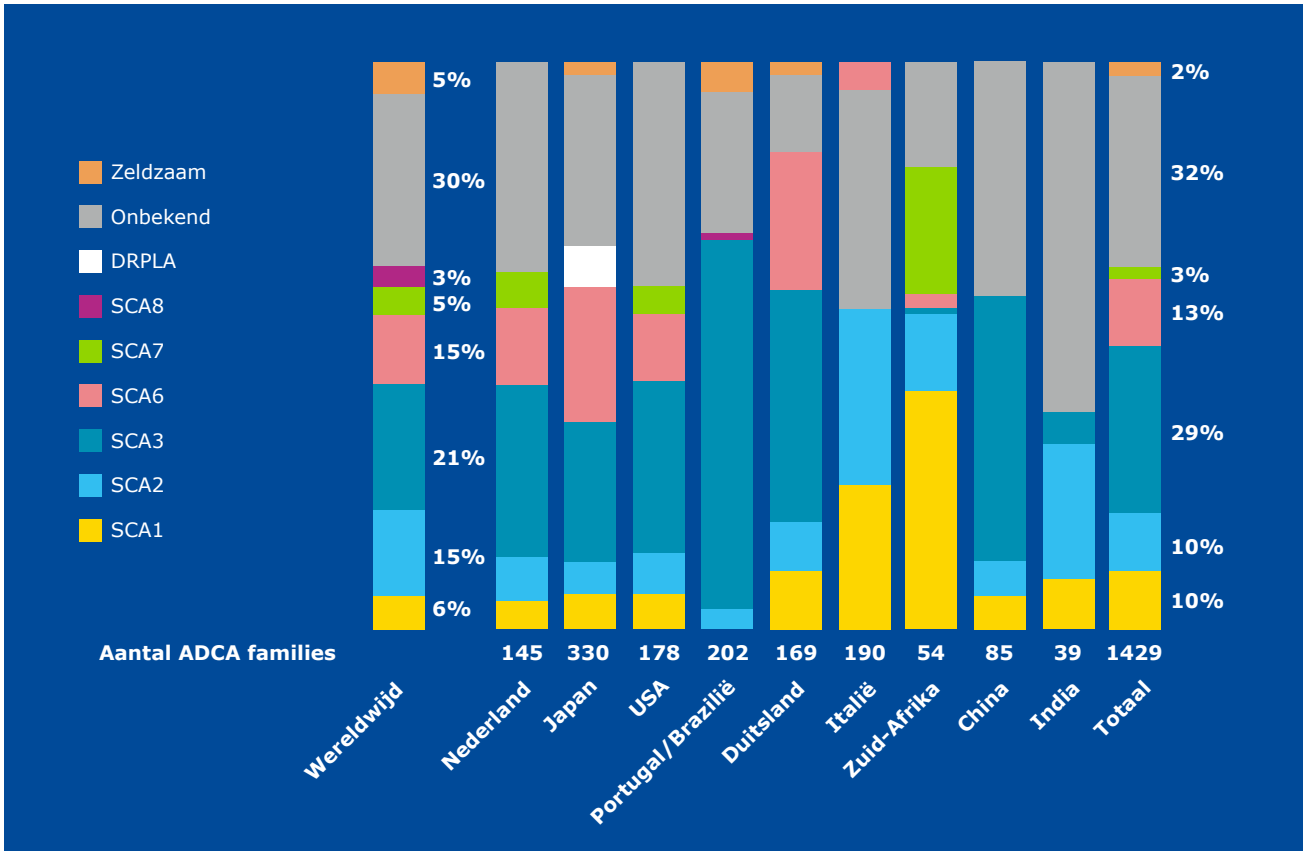
Autosomaal Dominante Cerebellaire Ataxiën (ADCA/SCA)

Wanneer de familiegeschiedenis aangeeft dat het gaat om een dominante vorm van cerebellaire ataxie, dan we spreken van ADCA of SCA. Deze zeldzame ziekte komt bij 3 op de 100.000 mensen voor. De eerste symptomen zijn zichtbaar op een leeftijd tussen de 30 en 50 jaar, maar kunnen ook veel eerder of later zichtbaar worden. Naast de progressieve cerebellaire ataxie kunnen er ook andere niet-cerebellaire symptomen zijn. Wanneer bepaald is welke genen verantwoordelijk zijn voor de autosomaal dominante vorm van cerebellaire ataxie, dan krijgt deze vorm een nummer voorafgegaan door SCA (Spino Cerebellaire Ataxie), bijvoorbeeld SCA1. We kennen inmiddels SCA1 tot en met SCA48.

De meest bekende groep SCA's, de polyQ ziektes

De meest bekende SCA's zijn degenen met een **CAG**-herhaling op een bepaalde plek in ons DNA. Dit worden de **polyQ** ziektes genoemd. CAG staat voor een bepaalde code in het DNA, die boven een bepaalde herhaling leidt tot de vorming van een toxisch eiwit (ataxine). Dit eiwit brengt schade aan in de hersencellen van het cerebellum die uiteindelijk afsterven. De SCA's, die horen tot de polyQ ziektes zijn: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 en SCA17. Het voorkomen van deze verschillende SCA-types varieert per land (zie plaatje hieronder). SCA3 komt over de hele wereld het meeste voor, maar is toch zeldzaam in Italië.

Op groepsniveau kan de lengte van de polyQ keten in verband gebracht worden met de leeftijd waarop de eerste symptomen zichtbaar worden en met de ontwikkeling van de ziekte. Echter, op individueel niveau kunnen er grote verschillen zijn.



Ontwikkeling therapieën voor polyQ ziektes
Op het terrein van de polyQ ziektes zijn er hoopvolle ontwikkelingen gaande. In het geval van de ziekte van Huntington, ook een polyQ ziekte, zijn er al potentiële medicijnen in de laatste klinische fase; voor de SCA's speelt dit zich nog af in de preklinische fase waarin de testen nog op muizen en iets grotere dieren plaatsvinden. Klinische studies (op mensen) zullen in de komende jaren mogelijk gaan plaatsvinden.

Symptomen naast de ataxie
De meeste patiënten hebben naast de cerebellaire ataxie ook niet-cerebellaire symptomen, die overal in het lichaam kunnen voorkomen. Het is slechts zelden zo dat op basis van de niet-cerebellaire symptomen het SCA-type voorspeld kan worden.

De diagnose van de dominante vorm
Wanneer de familiegeschiedenis aangeeft dat het gaat om een dominante erfelijke vorm, dan wordt meestal eerst gecontroleerd op SCA's met CAG-herhalingen. Wanneer daar niets uitkomt, dan kan gezocht worden naar andere type SCA's.

Autosomaal Recessieve Cerebellaire Ataxiën (ARCA of SCAR)
Een tweede scenario naast de dominante vorm van overerving is dat de familiegeschiedenis erop wijst dat het gaat om een recessieve vorm van cerebellaire ataxie. Hier kan je aan denken wanneer een patiënt tevens zieke broertjes of zusjes heeft terwijl de ouders gezond zijn, of wanneer de ouders verre familie zijn. Hoe eerder de symptomen beginnen, des te waarschijnlijker is het dat het om een recessieve vorm gaat. In deze groep kunnen naast de cerebellaire en niet-cerebellaire symptomen soms ook systemische kenmerken voorkomen.

Friedreichse Ataxie
Ataxie van Friedreich (FA) is de meest voorkomende recessieve vorm van ataxie (2:100.000). De ziekte wordt veroorzaakt door een **GAA**-herhaling in het DNA. De eerste symptomen beginnen vaak al op jonge leeftijd (5-25 jaar) met een progressieve cerebellaire ataxie, later gevolgd door spierzwakte, dunner worden van de spieren en verminderde reactie van spieren op prikkels. Ook bij deze ziekte is sprake van systemische kenmerken. We denken dan aan bijvoorbeeld diabetes, scoliosis of hartproblemen. Afwijkingen aan de voeten worden ook gezien. Cerebellaire atrofie is op MRI-beelden nauwelijks waar te nemen. Wanneer de ziekte zich pas op latere leeftijd kenbaar maakt (LOFA: Late-Onset-Friedreich-Ataxia), dan vertoont de patiënt soms hele atypische symptomen zoals spasticiteit.

Ontwikkeling therapieën Friedreichse Ataxie
Er worden voor Friedreichse Ataxie al mogelijke therapieën ontwikkeld met vele verschillende middelen waarvan sommigen zich al in de laatste klinische fase bevinden. Ook gentherapie wordt ingezet. Dit is natuurlijk veelbelovend, maar we zullen moeten wachten op de officiële resultaten.

Kenmerken van recessieve vormen
Het herkennen van bepaalde combinaties, zoals ataxie met chorea of dystonie, kan belangrijk zijn om bij de recessieve vormen een indicatie van de mogelijke genetische oorzaak te krijgen. Hierdoor kan het genetisch onderzoek mogelijk ingeperkt worden.

MRI en andere kenmerken
Bij recessieve vormen van ataxie zijn vaak speciale kenmerken op MRI-beelden zichtbaar. Ook kunnen er voor bepaalde recessieve vormen in het bloed bepaalde stofjes (biomarkers) gemeten worden. Dit kan op een relatief gemakkelijke manier gedaan worden. In geval van de recessieve ataxie AOA1 meet men bijvoorbeeld de cholesterolwaarde van het bloed.

Het stellen van de diagnose bij recessieve vormen

Omdat Friedreich bij de recessieve vormen het meeste voorkomt, wordt eerst op deze ziekte gecontroleerd. Daarna kunnen verschillende biomarkers getest worden gevolgd door DNA-analyse.

Een nieuw gen betrokken bij het CANVAS syndroom

Recent is een nieuw gen geïdentificeerd dat verband houdt met het CANVAS syndroom. Het gaat om een verlenging van het RFC1-gen. Symptomen starten gemiddeld rond de leeftijd van 58 jaar. In de jaren voorafgaand aan de ziekte ontwikkelt circa 30% van de patiënten een onverklaarbare hoest, 78% ontwikkelt cerebellaire ataxie, 100% sensorische neuropathie (degeneratie van vooral sensorische zenuwcellen) en 74% ontwikkelt een evenwichtsaandoening. Tweederde van de patiënten heeft alle symptomen.

Sporadische, niet-genetisch bepaalde ataxie

Het derde en meest complexe scenario is sporadische ataxie. Deze vorm komt het meeste voor. Hierbij is iemand in de familie de enige met ataxie. In sporadische ataxiën kunnen vele factoren een rol spelen. MRI kan bepaalde oorzaken uitsluiten. Het gebruik van bepaalde medicijnen of een teveel aan alcohol kan van invloed zijn. Bloedtesten zijn nodig om tekorten aan vitamines of schildklierproblemen uit te sluiten. Het testen op antistoffen is nodig om ataxiën aan te kunnen tonen die veroorzaakt worden door een ongewenste reactie van het immuunsysteem zoals mogelijk bij gluten ataxie.

Door medicijnen veroorzaakte ataxie

Sporadische ataxie kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door medicijnen tegen epilepsie, benzodiazepines en medicijnen tegen kanker.

MSA-C

Wanneer bij een patiënt met een sporadische ataxie alle oorzaken uitgesloten zijn, dan kan er gedacht worden aan MSA-C (Multiple-System-Atrophy type-C). De C staat voor cerebellaire ataxie.

MSA is een chronisch progressieve hersenziekte waarbij in meerdere delen van de hersenen cellen aangetast worden door het ziekteproces en afsterven (atrofie). Afhankelijk van de plaats waar aantasting van de hersenen optreedt, treden bepaalde klachten en verschijnselen op. Er is vrijwel altijd sprake van een combinatie van parkinsonisme, stoornissen van de functie van de kleine hersenen (cerebellum) en stoornissen in het autonome zenuwstelsel. Afhankelijk van de verschijnselen die op de voorgrond staan, worden verschillende vormen van MSA onderscheiden; vaak hebben patiënten verschijnselen van alle drie de vormen tegelijk. In MSC-C staat de cerebellaire ataxie op de voorgrond. MSA is vrijwel nooit erfelijk.

De Parkinson variant, MSA-P, komt het meeste voor (80%), MSA-C 20%. De ziekte begint meestal rond de leeftijd van 50-60 jaar. Het is een progressieve aandoening met een levensverwachting van minder dan 10 jaar.

Wanneer een patiënt nog niet voldoet aan de criteria voor MSA-C en er is geen andere verklaring, dan is het zinvol om de patiënt toch te blijven volgen vanwege mogelijke ontwikkeling van MSA-C. Pas na 10 jaar is zeker dat MSA-C zich niet meer zal ontwikkelen.

We hebben alle niet-genetische oorzaken en MSA-C uitgesloten. Kan er toch sprake zijn van een genetisch oorzaak bij een patiënt met sporadische ataxie?

In de literatuur zijn voorbeelden gevonden waarbij naast MSA-C ook sprake is van een genetische afwijking zoals SCA17. Dat kan zeker en daarom wordt er ook bij deze patiënten DNA-onderzoek gedaan. Dit zijn testen voor de polyQ-aandoeningen en de Ataxie van Freidreich. Als de symptomen op jonge leeftijd beginnen, is het waarschijnlijker dat het gaat om een erfelijke vorm en wordt het DNA-onderzoek heel uitgebreid gedaan.

Het CANVAS gen en sporadische ataxie

Het CANVAS gen veroorzaakt ataxie op hogere leeftijd (gemiddeld 58 jaar). Studies hebben aangetoond dat bij screening op het CANVAS gen bij sporadische ataxie ontstaan op hogere leeftijd, ook symptomen van het CANVAS syndroom werden gevonden. Het RFC1-gen dat gemuteerd is bij het CANVAS syndroom, zou wel eens het meest relevante gen kunnen zijn bij de ontwikkeling van ataxie op hoge leeftijd. Meerdere laboratoria nemen dit gen nu mee in hun diagnostische procedure.

Wat blijft er over wanneer we niet-genetische oorzaken en MSA uitgesloten hebben en we ook sporadische ataxie genetisch onderzocht hebben?

ILOCA Idiopathische-late-onset-cerebellaire ataxie

ILOCA gaat om een cerebellaire ataxie waarbij de eerste verschijnselen zich op volwassen leeftijd (late onset) voordoen en waarbij de oorzaak niet bekend is. ILOCA is een veel gestelde diagnose in ataxiecentra. Het verloop en de prognose variëren aanzienlijk tussen patiënten. Sommige patiënten die in eerste instantie deze diagnose krijgen, kunnen later een specifieke diagnose krijgen. Zij kunnen bijvoorbeeld te horen krijgen dat ze multiple systeem atrofie (MSA-C) (met cerebellaire symptomen) hebben. Onverklaarde ataxie op jongere leeftijd heet EOCA: early-onset-cerebellaire-ataxie.

Mogelijke behandelingen

- Sommige ataxiën zijn te genezen. Bijvoorbeeld wanneer je een cerebellaire tumor hebt of een B12 tekort. Sommige metabole ataxiën kunnen ook behandeld worden. Echter, voor de meeste vormen is er nog geen behandeling mogelijk waardoor de ziekte stopt of geremd wordt.
- De behandeling is vaak op symptomen gericht:
  - Fysieke training is vooralsnog beter dan pillen.
- Er zijn wel recente en hoopvolle ontwikkelingen op het terrein van therapieën voor de polyQ ziektes: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 en SCA17.

De Stem van de Patiënt

De stem van de patiënt wordt steeds belangrijker. De missie van ePAG (European Patient Advocacy Groups) is om de stem van de patiënt te laten horen zeker bij klinische trials. ePAG wil graag alle landen betrekken waaronder ook Iran. Ook zouden registers van patiënten op Europees niveau gelinkt moeten worden. ePAG geeft op hun website aan hoe ze benaderd kunnen worden.

De vragen aan neuroloog Bart van de Warrenburg leest u op de volgende pagina >>

Vragen aan neuroloog Bart van Warrenburg

Vraag 1. Wordt het gebruik van Riluzole bij SCA3 en andere patiënten aangeraden?

In 2015 is een artikel verschenen over een klinische studies met 60 patiënten met vooral SCA1, SCA2 en Friedreich. 50% van de deelnemers die riluzole toegediend kregen, lieten een verbetering zien op de SARA-schaal met meer dan 1 punt. De groep die een placebo kreeg, scoorde aanzienlijk minder.
De studie werd echter op een beperkte groep van patiënten uitgevoerd. Geen SCA3 of SCA6, geen MSA, alleen genetische ataxiën. In het Radboudumc zijn een paar patiënten met riluzole behandeld maar de meesten zijn ermee gestopt vanwege de bijwerkingen en omdat ze er geen positief effect van ondervonden. Ook andere Europese collega's zijn sceptisch.

Vraag 2. Wat zijn uw gedachten over het gebruik van valproïnezuur en riluzole bij SCA3/Friedreich?

De vraag over riluzole heb ik net beantwoord. U dient zelf te bepalen of u riluzole wilt uitproberen of niet. Wij schrijven riluzole meestal 6 maanden voor om het uit te proberen en om daarna te besluiten of de patiënt ermee door wil gaan. Echter, niet alle ataxie specialisten doen dat. Wat betreft de werking van valproïnezuur is er enig positief bewijs bij SCA3, maar minder dan voor riluzole. Ik heb dit niet eerder voorgeschreven. Ik denk dat het nog te vroeg is om dit voor te schrijven.

Vraag 3. Welke behandeling wordt dan wel aangeraden om de SARA-score te verbeteren?

In een overzichtsartikel van 2014 is uitgebreid onderzoek gedaan naar de effectiviteit van therapieën door middel van intensieve fysieke training voor ataxie patiënten. Intensieve training gericht op verbetering van coördinatie kan al na een paar weken een substantiële verbetering op de SARA-schaal bewerkstelligen. Bij sommige patiënten was de afname in de ataxie in hoogte op de SARA-schaal gelijk aan de toename van de ataxie over een periode van 2 jaar.

Vraag 4. Kunt u aangeven hoe bilaterale vestibulopathy wordt vastgesteld?

Dit is een relevante vraag omdat bilaterale vestibulopathy, een evenwichtsaandoening, een van de symptomen is van het CANVAS syndroom. Er is een snelle test ontwikkeld om vast te stellen of de patiënt aan dit symptoom lijdt. De patiënt dient snel met zijn hoofd van links naar rechts te draaien en zijn ogen op een centraal punt te kunnen blijven focussen. Het is van belang om deze evenwichtsaandoening vast te stellen in combinatie met neuropathie omdat deze combinatie in 100% van de patiënten met het CANVAS syndroom aanwezig is.

Vraag 5. Wat is uw ervaring met acetylleucine en ataxie?

Ik was betrokken bij open-label studies met patiënten die door het gebruik van acetylleucine verbetering ervoeren. Dit leidde tot verdere klinische studies die nu afgerond zijn. Het wachten is op de resultaten.

Vraag 6. Wanneer zouden patiënten met MSA-C genetisch getest moeten worden?

In de vroege fasen wanneer er vooral sprake is van ataxie en nog niet van Parkinson. Ik zou de ataxie zien als het belangrijkste syndroom, genetische testen doen zoals bij de sporadische ataxieën.

Vraag 7. Wat is de oorzaak van gluten ataxie?

Ataxie is een bekende complicatie voor patiënten met onbehandelde coeliakie. Coeliakie is een overgevoeligheid voor het eiwit gluten waarbij het lichaam afweerstoffen aanmaakt tegen gluten dat in granen voorkomt zoals in brood en pasta. Afweerstoffen zijn normaal bedoeld om bacteriën en virussen die het lichaam binnendringen op te ruimen. Bij een auto-immuunziekte vallen de afweerstoffen ook een deel van het lichaam aan en proberen dit op te ruimen alsof het een bacterie of een virus is.

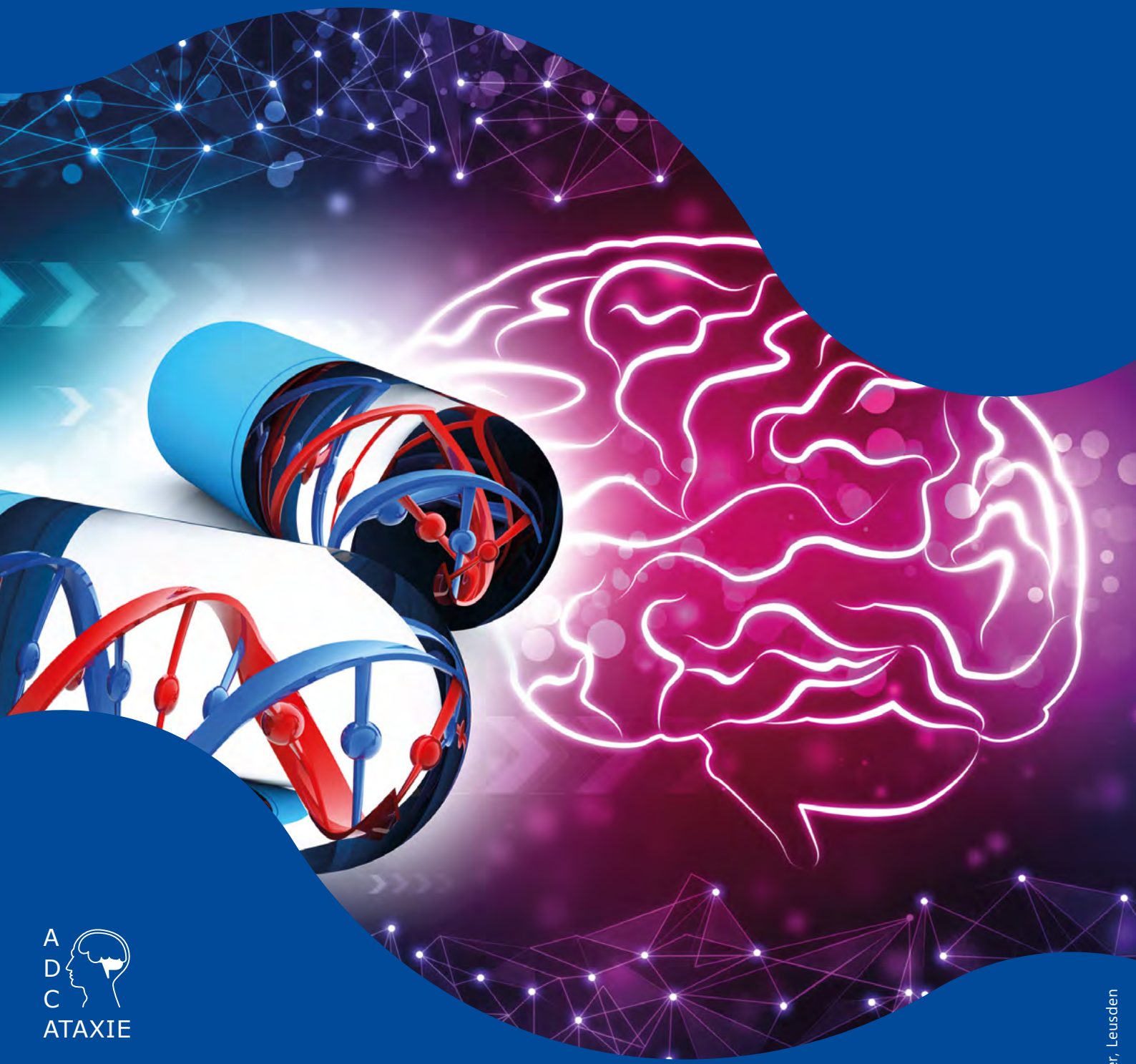
Bij coeliakie worden antistoffen gemaakt tegen verschillende onderdelen van gluten zoals gliadine, endomysium en transglutaminase. Deze afweerstoffen vallen vervolgens de dunne darmcellen aan omdat deze veel lijken op gluten. De dunne darm raakt hierdoor ontstoken waardoor mensen met coeliakie vaak last hebben van hun darmen. Bij een deel van de mensen kunnen de afweerstoffen tegen de gluten ook de hersenen en/of zenuwen in het lichaam aanvallen. Vooral de antistoffen tegen transglutaminase type 6 lijken dit te doen. De hersenen en de zenuwen worden dan ook opgeruimd alsof ze bacteriën of virussen zijn. Vaak worden de **kleine hersenen** aangevallen door de antistoffen. Een speciaal type cellen in de kleine hersenen, de zogenaamde Purkinje cellen, zijn gevoelig om aangevallen te worden door afweerstoffen. Hierdoor raken de kleine hersenen ontstoken en kunnen ze niet meer goed functioneren. Dit kan leiden tot de zogeheten **gluten ataxie**.

Gluten ataxie, een veel voorkomende vorm van sporadische ataxie

Coeliakie kan onopgemerkt blijven. Coeliakiepatiënten hebben darmklachten en maag-darm specialisten zullen testen doen om de diagnose te bevestigen. De patiënt zal positief reageren op een glutenvrij dieet.

In het London Sheffield Centre was gluten ataxie een veel voorkomende vorm van sporadische ataxie: 25%. Het probleem is dat niet alle patiënten darmklachten hebben en geen abnormale darm biopsiën. Sommigen hebben coeliakie en anderen een overgevoeligheid voor gluten zonder coeliakie. De definitie in Sheffield van gluten ataxie is dat het een patiënt betreft met ataxie en anti-gliadin antistoffen. Hier is echter veel discussie over. Deze patiënten kunnen altijd nog positief reageren op een glutenvrij dieet. In ons centrum wordt iedere patiënt gescreend op alle mogelijke antistoffen die geassocieerd worden met coeliakie. Als één ervan positief is, dan wordt de patiënt doorgestuurd naar de maag-darmspecialist. Met het Amsterdam UMC doen we zelf als Radboudumc onderzoek naar de relatie tussen gluten en ataxie, omdat er nog veel onduidelijk is.

(Bovenstaand antwoord is aangevuld met informatie uit https://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/ontsteking/neurocoeliakie.php)



A
D
C
ATAXIE

ADCA/Ataxie Vereniging Nederland
Postbus 91
4000 AB TIEL
E-mail: info@ataxie.nl
www.ataxie.nl

ADCA/Ataxie Vereniging Nederland
Betrokken en veerkrachtig

Ontwerp & opmaak: LMcc, Lucienne Meijer, Leusden