

# ATAXIE VAN FRIEDREICH

## **Bijsluiter over FRIEDREICH'S ATAXIA voor adolescenten van 13-17 jaar**

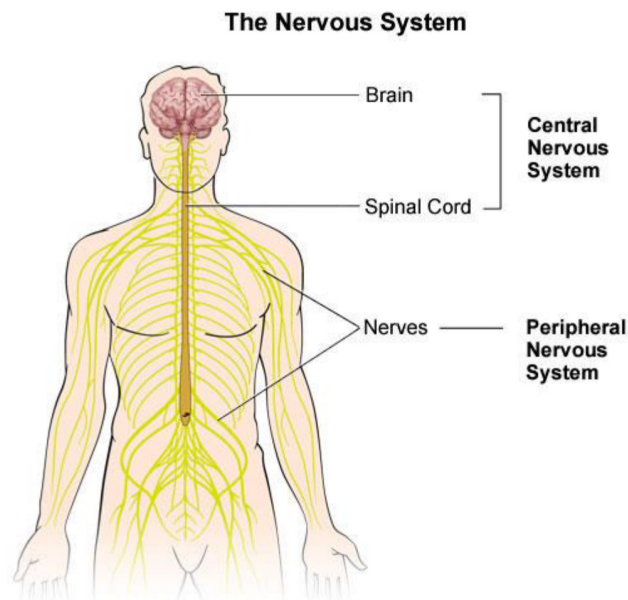
*Oorspronkelijk samengesteld door Helen Kearney - Adolescent uit Ierland die Ataxie van Friedreich heeft. Ze heeft 3 jaar wetenschappen gestudeerd op school.*

*Goedgekeurd voor gebruik door de ERN-RND door Dr. Mary Kearney, European Patient Advocate in 2022.*

## Inleiding

Ataxie van Friedreich (FA) is een slopende, levensverkortende, degeneratieve, zeldzame, neurospierlijke, genetische aandoening. Het begin van de symptomen kan variëren van de kindertijd tot de volwassenheid. De eerste symptomen zijn onhandige bewegingen, zwakte en spieruitval die een onvastheid in staan en lopen veroorzaken die verward kan worden met dronkenschap. Het werd voor het eerst beschreven in 1863 door de Duitse neuroloog en patholoog Nicholas Friedreich.

Het woord ataxie komt van het Griekse woord "ataxis", wat "zonder orde" of "ongecoördineerd" betekent. De ziekte begint er meestal mee dat de persoon onhandig is, dingen vallen uit iemands handen, de getroffen persoon loopt graag langs een muur. Ataxie kan invloed hebben op de vingers en handen, de armen en benen, het lichaam, spraak, slikken of oogbewegingen. Er zijn veel soorten ataxie (zie de ERN patiëntenfolder over ataxie).



Afbeelding 1: Details van het zenuwstelsel Met dank aan UC San Diego Health

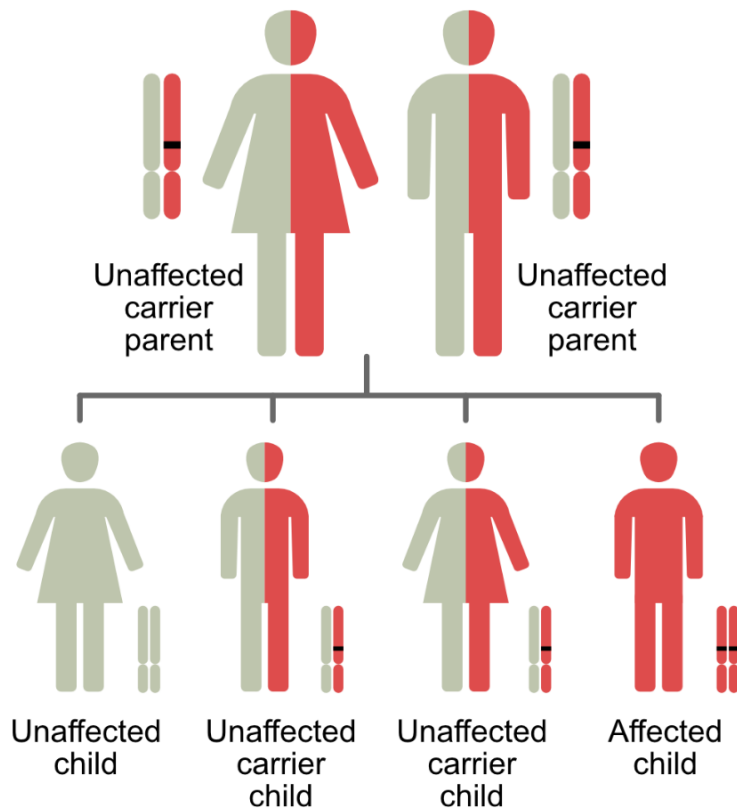
FA wordt veroorzaakt door de achteruitgang van:

- een bepaald deel van de hersenen - de kleine hersenen,
- ruggenmerg en
- zenuwen (bekend als perifere zenuwen) in het lichaam.

Hoewel de ziekte gerelateerd is aan de hersenen, heeft het geen invloed op de intelligentie. FA is een progressieve aandoening en verergert langzaam tot het punt dat patiënten een rolstoel nodig hebben. Er is nog geen genezing mogelijk, maar er wordt voortdurend onderzoek naar gedaan. De genetische test voor FA werd in 1996 ontdekt. Friedreichs ataxie (FA) wordt van beide ouders geërfd en staat bekend als een recessieve ataxie.

## Wat is een recessieve ataxie?

Bij een recessieve ataxie wordt een aandoening doorgegeven doordat beide ouders het defecte gen hebben. De ouders hebben zelf zelden symptomen, maar dragen elk een recessief gen.



Afbeelding 2: Hoe een recessieve ataxie wordt overgeërfd; met dank aan het European Research Network, Rare Neurological Disease group

Een recessief gen kan generaties lang worden doorgegeven en de familie zou zich er niet van bewust zijn dat ze het defecte gen hadden tot mensen met hetzelfde abnormale gen samen kinderen krijgen.

Kinderen van ouders met de recessieve ataxiegenen hebben de volgende genetische kansen voor elk kind dat ze zouden kunnen krijgen:

- 1) een kans van 25% om de ziekte niet te hebben,
- 2) een kans van 50% om drager te zijn zonder symptomen te vertonen en
- 3) een kans van 25% om de ziekte te hebben.

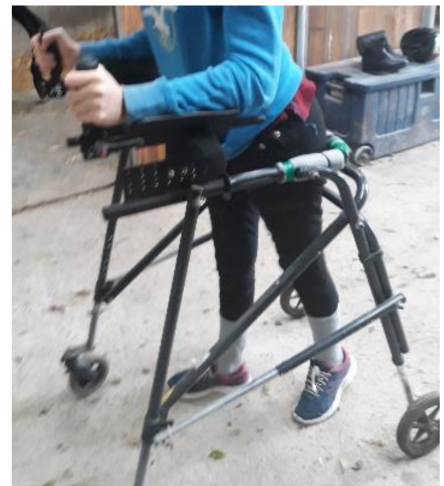
## Symptomen

Ataxie van Friedreich kan zich op verschillende manieren presenteren. De meest gebruikelijke vorm is onhandigheid bij het uitvoeren van kleine taken, zoals het dragen van drinken, vallen bij het traplopen, struikelen in het donker enz. Soms kunnen kromming van de wervelkolom (scoliose) of hartproblemen een teken zijn. De symptomen doen zich meestal voor tussen de 5-15 jaar, maar het kan zich op jongere of oudere leeftijd voordoen.

Andere vroege symptomen zijn zwakte in de benen, onvastheid bij het staan, moeilijkheden bij het lopen, Typisch kunnen mensen met FA hun been te veel of te weinig strekken tijdens het lopen, daarnaast kunnen de voeten hoger staan dan nodig is tijdens het lopen en te hard op de grond neerkomen.

Meestal leidt FA ertoe dat iemand binnen 8-10 jaar na de diagnose een rolstoel gebruikt. Door het toenemende gebruik van verschillende loophulpmiddelen kan het echter mogelijk zijn om langer geen rolstoel nodig te hebben.

FA is een langzaam progressieve aandoening zonder remissie. Wetenschappers beschrijven de progressie in twee stadia: het ambulante stadium, waarin de persoon kan lopen, en het niet-ambulante stadium, waarin de patiënt niet kan lopen.



Afbeelding 3: Achterste rollator

Het ambulante stadium wordt gekenmerkt door een afname of afwezigheid van spierreflexen en onvaste bewegingen. Patiënten hebben over het algemeen een verhoogde hiel en gebogen tenen die een voetsmisvorming veroorzaken die bekend staat als de voet van Friedreich. Verlies van tastzin kan optreden in de armen en benen.

In het niet-ambulante stadium hebben patiënten zoveel moeite met lopen dat ze een rolstoel of een ander orthopedisch hulpmiddel moeten gebruiken. Dit gebeurt meestal in het tweede of derde decennium van het leven. De handen en armen worden aangetast, waardoor schrijven en andere taken moeilijk worden. Stemningsstoornissen, onregelmatigheden in toonhoogte en luidheid, en andere veranderingen in stemkwaliteit zoals spraakspiercontrole. Het kan steeds moeilijker worden om rechtop te zitten.

## Diagnose

Als een patiënt symptomen vertoont die lijken op die van ataxie, is het belangrijk dat hij of zij wordt onderzocht door een neuroloog. Over het algemeen bestaat een evaluatie uit:

1. Medisch onderzoek
2. Bloedtest
3. Röntgenfoto om te zoeken naar afwijkingen in de hersenen en het ruggenmerg.

Röntgenfoto's die inbegrepen kunnen zijn:

a) CT-scan van de hersenen (een geavanceerde röntgentechniek om de hersenen en/of het ruggenmerg in beeld te brengen),

b) MRI-scan van de hersenen (magnetische resonantiebeeldvorming van lichaamsweefsel, waaronder de hersenen en/of het ruggenmerg)

Bij Ataxie van Friedreich zijn er kleine veranderingen in het cerebellum op een MRI-scan. De belangrijkste oorzaak van ataxie bij FA is atrofie van het ruggenmerg.



Afbeelding 4: MRI-scanner

## Aandoeningen geassocieerd met FA

Er zijn verschillende aandoeningen die in verband worden gebracht met FA. Sommige mensen hebben geen van deze aandoeningen en anderen hebben er meerdere. Ze omvatten

- Hartaandoening - er zijn veel hartaandoeningen geassocieerd met FA. Afwijkingen in het hartritme en verminderde kracht van de hartspier zijn vastgesteld bij een groot percentage van de patiënten met Ataxie van Friedreich; hartkloppingen en dyspneu (kortademigheid) zijn de meest voorkomende symptomen.
- Scoliose - een kromming van de wervelkolom? Het ontwikkelt zich tijdens de vroege levensfase. Als het ernstig is, kan het ademhalingsproblemen veroorzaken.
- Voetafwijking - pes cavus, dit is waar de voetboog uitgesproken is
- Diabetes - Abnormaal hoge bloed- en urinesuikerwaarden

In 2014 werden richtlijnen gepubliceerd over de behandeling van de Ataxie van Friedreich. Deze is beschikbaar op [www.ern-end.eu](http://www.ern-end.eu) en [www.curefa.org](http://www.curefa.org). Deze richtlijnen worden momenteel geactualiseerd en een nieuwe versie wordt in de komende maanden gepubliceerd (mei 2022).

## De wetenschap achter abnormale FA-genen

We beginnen ons leven allemaal als één cel. Deze bevat 46 chromosomen die vaak 23 paar worden genoemd. Je krijgt 23 chromosomen van elke ouder. Tijdens de groei delen de cellen in ons lichaam zich om nieuwe cellen te maken. Wat begint als een enkele cel groeit uit tot miljarden cellen. De chromosomen bevinden zich in de kern van elke lichaamscel.

Genen bevinden zich in chromosomen.

Deze chromosomen zijn aanwezig aan het begin van iemands leven. Chromosomen zijn draadachtige structuren die zich in de kern van dierlijke en plantaardige cellen bevinden. Daarom bevindt het defecte gen zich in elke cel van het lichaam.

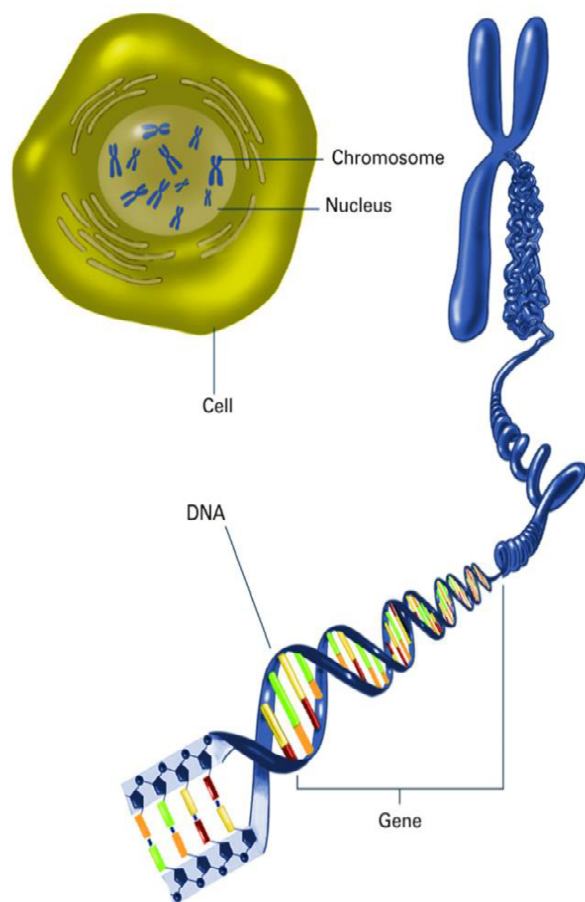
Er zijn ongeveer 4000 genen op elk chromosoom. In totaal hebben we ongeveer 100.000 genen. We hebben allemaal tot 20 defecte genen in ons lichaam.

Meestal zijn we ons niet bewust van de defecte genen. Iemand met FA heeft een defect gen op elk van zijn 9e chromosoom dat ervoor zorgt dat de persoon Friedreichs Ataxie ontwikkelt.

Genen bestaan uit desoxyribonucleïnezuur (DNA) dat DNA wordt genoemd en dat ieder persoon uniek maakt (DNA dicteert bijvoorbeeld de kleur van onze ogen, ons haar, enzovoort).

Verschillende delen van het DNA vormen samen een gen. Ataxie van Friedreich (en andere erfelijke ataxieën) wordt veroorzaakt door een defect in het DNA.

Genen zijn te klein om te zien, zelfs met de krachtigste microscoop. Hoe klein ze ook zijn, genen spelen een krachtige rol.



Source: National Institute of General Medical Sciences (CC BY-NC-SA3.0)

Afbeelding 5: Celkern waarop te zien is waar de chromosomen zich bevinden en details van een gen

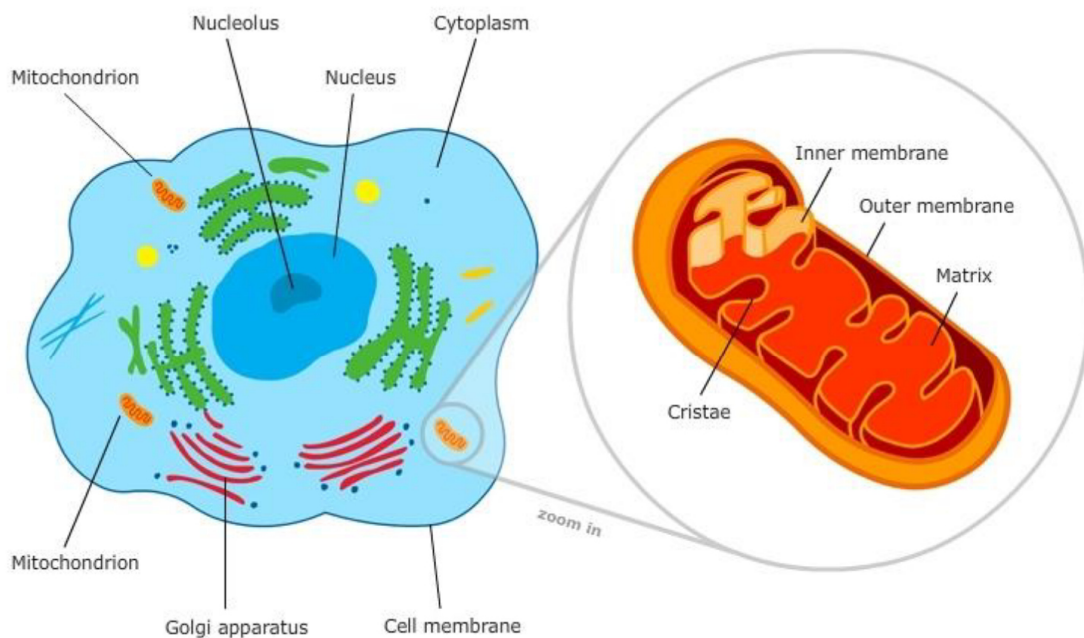
## Wetenschappelijk detail van de DNA-afwijking bij Ataxie van Friedreich:

De 46 chromosomen (23 paren) zijn strak opgerolde ketens van DNA die miljoenen chemische stoffen bevatten die basen worden genoemd. Deze basen zijn adenine, thymine, cytosine en guanine, afgekort A, T, C en G. Bepaalde basen gaan altijd samen, zoals "A met T; C met G". De basenparen, in sets van drie, vormen samen gecodeerde boodschappen. Deze gecodeerde boodschappen zijn als "recepten" voor het maken van aminozuren. De basenparen vertellen het lichaam hoe het verschillende eiwitten moet samenstellen. Eiwitten vormen cellen, weefsels en gespecialiseerde enzymen die ons lichaam nodig heeft om normaal te functioneren.

De code die bij FA verandert, heet GAA. Bij een normaal persoon wordt deze code 7 tot 22 keer herhaald, maar bij iemand met FA kan dit 300 tot 1000 keer zijn. Als gevolg van dit uitgebreide gen is het frataxine eiwit aanzienlijk verminderd.

## De rol van frataxine in FA

Frataxine werkt in de mitochondriën in de cellen. Mitochondriën zijn een van de kleine, maar zeer belangrijke elementen in het cytoplasma van de cellen. Mitochondriën kunnen staafvormig, bolvormig, vertakt of ringvormig zijn. Ze bevatten genen en ribosomen. Ribosomen zijn voornamelijk betrokken bij het maken van eiwitten.



© 2007-2011 The University of Waikato | [www.sciencelearn.org.nz](http://www.sciencelearn.org.nz)

Afbeelding 6: Foto van cel met mitochondriën en detail van mitochondriën

De mitochondriën zijn de energieproducerende energiecentrales van cellen. Er werd ontdekt dat het tekort aan frataxine in de mitochondria leidde tot een giftige ophoping van ijzer. Toen dit

giftige ijzer met zuurstof reageerde, produceerde het vrije radicalen. Vrije radicalen vernietigen cellen. Bij ataxie van Friedreich worden deze vrije radicalen geproduceerd en veroorzaken zo schade aan het zenuwstelsel. Zodra de vrije radicalen de zenuwcellen vernietigen, kunnen ze niet meer vervangen worden.

## **Behandeling**

Er is op dit moment geen bewezen behandeling voor FA. Er wordt echter een aanzienlijke hoeveelheid onderzoek en klinische proeven gedaan in een poging om FA te genezen (zie volgende paragraaf). Hieronder staan belangrijke dingen die je moet doen als je FA hebt.

### **Actief blijven**

Het wordt aanbevolen om zo actief mogelijk te blijven als je kunt, vooral in het beginstadium van de diagnose, om de progressie van FA te vertragen. Ze geloven dat actief blijven je spieren langer in beweging houdt. Met name zwemmen en paardrijden zijn goede activiteiten, omdat de herhaalde actie het zenuwstelsel stimuleert en krachtverlies voorkomt in de hoop dat iemand kan blijven lopen.

Naarmate de ziekte voortschrijdt, wordt het moeilijker om te blijven bewegen, maar het is heel belangrijk om zo actief mogelijk te blijven. Hoewel het volgen van fysiotherapie kan worden aanbevolen, heeft geen enkel land de middelen om wekelijkse fysiotherapie voor mensen met FA te financieren. Lichaamsbeweging moet worden opgenomen in de levensstijl van de persoon met FA.

Speciale nadruk op het mobiel houden van de achillespees zodat de persoon zijn enkel 'op en neer' kan bewegen. Het vermogen om de enkel te bewegen is belangrijk omdat het een belangrijke rol speelt bij het helpen van de persoon met FA om zich te verplaatsen van de stoel, naar het toilet, bed enz.

### **Eet een gezond dieet**

Een goed en gezond dieet met weinig "snelle suikers" is belangrijk om het energieniveau op peil te houden en diabetes mellitus te voorkomen.

### **Regelmatige beoordeling van FA en de bijbehorende voorwaarden organiseren**

Veel van de geassocieerde aandoeningen kunnen worden behandeld omdat er behandelingen voor bestaan. Rug- en voetproblemen kunnen worden verholpen door injecties of een operatie. Hartproblemen kunnen worden onderzocht door je arts.



## Zorg voor je geestelijke gezondheid

De diagnose FA verandert je leven en dat van je familie. Het zal zeker invloed hebben op iemands stemming en vermogen om te gaan met de belangrijke uitdagingen die FA met zich meebrengt. Psychische problemen kunnen invloed hebben op het fysieke, emotionele en sociale welzijn. Strategieën die iemand met ataxie van Friedreich kunnen helpen bij psychische problemen:

- a) Medicatie is vaak effectief bij de behandeling van depressie, het voordeel voor het individu zou groot zijn, dus het kan het proberen waard zijn. Er moeten manieren worden overwogen om ongewenste bijwerkingen te beperken (zoals duizeligheid of verslechtering van het evenwicht), die waarschijnlijk een grotere impact hebben op personen met ataxie van Friedreich dan op andere mensen.
- b) Counselling zou in tegenstelling tot medicatie geen ongewenste effecten hebben. Als counselling effectief is, zou het voordeel groot zijn.
- c) Verander je levensstijl: blijf actief, houd contact met vrienden, overweeg lid te worden van een internet- of andere patiëntenorganisatie voor mensen met Ataxie van Friedreich. Probeer zoveel mogelijk voor jezelf te doen. Overweeg om te gaan studeren, parttime te gaan werken, te leren autorijden.

## Moedig je uitgebreide familie aan om zich te laten controleren op het FA-gen of genetisch advies in te winnen.

Als iemand een genetische ataxie heeft, is het nuttig voor patiënten en hun familie om genetische counseling te ondergaan. Broers en zussen van mensen met FA maken zich zorgen over het feit dat ze FA hebben. Het is belangrijk dat broers en zussen iemand hebben met wie ze hierover vertrouwelijk kunnen praten. Omdat er nog geen behandeling is voor FA, is er geen reden om snel een genetische test te doen om te zien of broers of zussen FA hebben.

## **Dragerschaprisico en risico op getroffen nakomelingen voor personen met FRDA en hun verwanten**

Relatie met persoon met Ataxie van Friedreich (FA)	Risico op dragerschap	risico op een kind met de ziekte
Ouders	1 in 1	1 op 4
Broer en zus	1 op 2	1 op 680
Tante/oom	1 op 2	1 op 680
Achterneef van persoon met FA	1 op 4	1 in 1360
Achterneef	1 op 8	1 op 2720
Achterneef	1 op 16	1 op 5440

Tabel 1: Risico op het ontwikkelen van FA

Tabel 1 helpt bij het beantwoorden van vragen die families kunnen hebben over de kans dat andere familieleden FA krijgen. Een dragerschapstest moet eerst worden uitgevoerd op het dichtstbijzijnde familielid, omdat een negatief resultaat betekent dat genetisch onderzoek van verder weg gelegen familieleden misschien niet nodig is.

## Onderzoek

FA is een langzaam progressieve aandoening, dus het is moeilijk om in een paar weken te beoordelen hoe goed de aandoening reageert op een medicijn. Daarom kunnen dergelijke onderzoeken zelfs meer dan 2 jaar duren. Het ontwerpen van het onderzoek is erg moeilijk. De meeste wetenschappers zijn het erover eens dat klinische studies "dubbelblind" moeten zijn. Een dubbelblind onderzoek betekent dat patiënten allemaal pillen krijgen die op elkaar lijken, maar in feite verschillende doseringen hebben. Sommige pillen bevatten eigenlijk helemaal niet het actieve medicijn dat getest wordt.

Internationaal zijn er verschillende organisaties, laboratoria, universiteiten en ziekenhuizen betrokken bij onderzoek naar FA (zie figuur 7 - FARA pijplijn). In feite is het moeilijk om op de hoogte te blijven van alle ontwikkelingen. De website van de Amerikaanse patiëntenorganisatie Friedreich's Ataxia research Alliance (bekend als FARA) geeft actuele informatie over internationale klinische onderzoeken naar FA. Op hun site hebben ze een onderzoekspijplijn die alle verschillende onderzoeken laat zien die op dit moment plaatsvinden, zie [www.curefa.org](http://www.curefa.org).

Vanaf augustus 2022 heeft het geneesmiddel omaveloxolone (OMAV) enkele goede resultaten laten zien in FA. Deze werden aanvankelijk beschikbaar gesteld in oktober 2020 in de begindagen van de COVID-pandemie. Omav is nog steeds niet goedgekeurd in de VS (augustus 2022) door de Food and Drugs Administration (FDA). Europa heeft begrepen dat er gesprekken gaande zijn met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) om goedkeuring te krijgen in Europa, maar het kan nodig zijn om gerandomiseerd dubbelblind onderzoek uit te voeren, waarbij ook enkele kinderen betrokken kunnen zijn, voordat het EMA of de FDA zullen overwegen om Omav te beoordelen als behandeling voor FA.

### Referenties

[www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu)

[www.curefa.org](http://www.curefa.org)