



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Juvenile Huntington Disease: towards better understanding its unique disease characteristics

Bakels, H.S.

Citation

Bakels, H. S. (2026, February 4). *Juvenile Huntington Disease: towards better understanding its unique disease characteristics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4289464>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4289464>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





APPENDICES

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

List of publications

List of abbreviations

Curriculum Vitae

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de resultaten gepresenteerd van onderzoek naar de kinder- en jeugdvorm van de ziekte van Huntington (Juvenile-onset Huntington Disease, JHD). De ziekte van Huntington (HD) is een zeldzame erfelijke hersenziekte die autosomaal dominant overerft. Dit houdt in dat ieder kind van een ouder met HD 50% kans heeft om de ziekte ook te krijgen. In Nederland hebben ongeveer 1000 mensen ziekteverschijnselen van HD. De genetische oorzaak van HD ligt in het Huntingtine-gen (HTT) op chromosoom 4, waarbij een verlengde herhaling van de DNA-sequentie Cytosine-Adenine-Guanine (CAG) verantwoordelijk is voor het ontstaan van de ziekte. De lengte van deze CAG-herhaling kan over generaties toenemen, wat leidt tot een begin van de ziekte op jongere leeftijd. De meeste mensen met HD ervaren de eerste symptomen tussen de 30 en 50 jaar, maar er zijn ook patiënten bekend die al op peuterleeftijd of pas op oudere leeftijd (boven de 80 jaar) ziekteverschijnselen ontwikkelden. De ziekteverschijnselen kenmerken zich door achteruitgang van de motoriek en cognitie (denkvermogen) en door psychiatrische stoornissen. HD is een progressieve ziekte, wat inhoudt dat ziekteverschijnselen toenemen naarmate de ziekte voortduurt. Hierdoor worden mensen met HD toenemend afhankelijk van anderen. De gemiddelde ziekteduur is 17 tot 20 jaar. Alhoewel sommige ziekteverschijnselen kunnen worden behandeld met medicatie (zoals depressie of overbeweeglijkheid), is er op dit moment nog geen medicatie beschikbaar die de ziekteprogressie kan vertragen of zelfs stoppen.

In de introductie van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) wordt een kader geschetst van bekende genetische en klinische aspecten van HD, de veronderstelde ziektemechanismen en hoe deze zich verhouden tot de kinder- en jeugdvorm van HD. JHD betreft patiënten die de eerste symptomen vóór of op de leeftijd van 20 jaar ontwikkelen en komt voor bij 1 tot 5% van alle HD-patiënten. De genetische oorzaak van JHD is identiek aan die van volwassen HD, namelijk een verlengde CAG-herhaling in het HTT-gen, maar bij JHD-patiënten is deze herhaling doorgaans langer. Daarnaast zijn er tussen JHD en volwassen HD-patiënten verschillen waar te nemen in het (1) type en de ernst van de ziekteverschijnselen (2) de ziekteduur en (3) de ernst van afwijkingen die in de hersenen kunnen worden waargenomen. Omdat er momenteel geneesmiddelenonderzoek wordt gedaan bij volwassen HD-patiënten, is het belangrijk om de unieke kenmerken van JHD beter te begrijpen, zodat gerichte behandelingen ontwikkeld kunnen worden. Dit omvat het identificeren van het aantal beschikbare JHD-patiënten voor klinische studies en het verbeteren van ons begrip van de verschillen in de ziekteprogressie en hersenafwijkingen tussen

JHD en patiënten met eerste klachten op volwassen leeftijd (AHD). Daarnaast moet er rekening worden gehouden met de invloed van hersenontwikkeling, aangezien JHD zich voordoet in een nog ontwikkelend brein.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten weergegeven van onderzoek naar het aantal JHD-patiënten in Nederland dat beschikbaar is voor geneesmiddelenonderzoek. Daarnaast is er gekeken naar de ernst van de ziekte wanneer de diagnose JHD wordt gesteld, omdat dit inzicht geeft in het vermogen van JHD-patiënten om deel te nemen aan geneesmiddelenonderzoek. De HD onderzoeksgroep van het LUMC heeft in het kader van dit onderzoek in 2020 een register geopend waarin genetische -, klinische -, en persoonsgegevens worden verzameld van JHD patiënten in Nederland, met de naam HD-JUNIOR. Daarnaast is er voor dit onderzoek gebruik gemaakt van een internationaal register waarin gegevens worden verzameld van ruim 20.000 HD-patiënten wereldwijd (ENROLL-HD). Uit dit onderzoek bleek dat er begin 2024 in totaal 9 levende JHD-patiënten in Nederland (NL) waren en dat dit 0.84 tot 1.25% bedroeg van de gehele HD patiënten populatie in NL. Daarnaast was er 1 levende JHD-patiënt die op dat moment nog jonger dan 18 jaar was, dit wordt Pediatrische HD (PHD) genoemd, wat 0.09 tot 0.14% bedroeg van de gehele HD-populatie in NL met ziekteverschijnselen. Tussen 2000 en 2020 werden in NL iedere 5 jaar gemiddeld 4 patiënten met JHD gediagnosticeerd. Tussen het moment van eerste ziekteverschijnselen en diagnose zat gemiddeld 4 jaar, wat ervoor zorgde dat in 55% van JHD gevallen de diagnose pas werd gesteld op volwassen leeftijd. In deze gevallen kon alleen achteraf worden vastgesteld dat de eerste ziekteverschijnselen al op kinder- of jongerenleeftijd aanwezig waren. Verder werd aangetoond dat 92% van JHD-patiënten in NL al functionele beperkingen had op het moment dat ze werden gediagnosticeerd. Ook waren jongeren met JHD minder zelfstandig op het moment van diagnose dan volwassen HD-patiënten. Bovendien bleek een veelgebruikte maat voor ziekteprogressie bij volwassen HD-patiënten (CAP¹⁰⁰) niet geschikt voor gebruik bij JHD. De conclusies uit dit onderzoek zijn, dat de JHD-populatie in Nederland kleiner is dan eerder werd aangenomen en dat de vertraging in diagnose en functionele beperkingen de beschikbaarheid voor deelname aan geneesmiddelenonderzoek aanzienlijk beïnvloedt.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van literatuuronderzoek naar verschillen tussen JHD en volwassen HD uitgelicht en wordt er een perspectief geboden om deze verschillen te verklaren. Behalve dat er een relatie wordt gelegd tussen ziekteverschijnselen en de geobserveerde afbraak van hersencellen, wordt er ook een relatie gelegd tussen ziekteverschijnselen en een afwijkende hersenontwikkeling. Deze afwijkende hersenontwikkeling kan tweeledig zijn. Aan de ene kant kan

hersenenontwikkeling afwijkend zijn door de onderliggende genetische afwijking in het HTT gen, aan de andere kant doordat afbraak van hersencellen de normale hersenenontwikkeling – die nog in volle gang is bij JHD-patiënten – kan verstoren. Het is belangrijk om beiden mogelijkheden voor ogen te houden wanneer de JHD-populatie wordt onderzocht en wordt vergeleken met volwassen HD.

In **hoofdstuk 4** worden de prevalentie, ernst en progressie van ziekteverschijnselen vergeleken tussen JHD-patiënten met eerste verschijnselen op de kinderleeftijd (cJHD, tot en met 10 jaar), adolescentie (aJHD, 11-20 jaar) en volwassen HD (AHD). Voor dit onderzoek is er gebruik gemaakt van gegevens uit het Nederlandse JHD register (HD-JUNIOR) en het internationaal register waarin gegevens worden verzameld van ruim 20.000 HD patiënten wereldwijd (ENROLL-HD). Het onderzoek toonde aan dat, in vergelijking met AHD, cJHD vaker gepaard gaat met cognitieve problemen en aJHD met psychiatrische symptomen als eerste uiting van de ziekte. Gedurende de ziekte werden psychiatrische symptomen, zoals prikkelbaarheid en agressie, vaker geobserveerd bij JHD-patiënten in vergelijking tot AHD. Bij aJHD kwam specifiek initiatiefloosheid (apathie) en psychose vaker voor in vergelijking met AHD. Ook werd een hogere mate van epilepsie en pijn beschreven bij JHD-patiënten in vergelijking met AHD. Met behulp van voorspellingsmodellen werd aangetoond dat motorische symptomen in relatie tot spraak (dysartrie), stijfheid (parkinsonisme) en afwijkende spieraanspanning (dystonie) het ernstigst waren in cJHD, gevolgd door aJHD, in vergelijking met AHD. Daarnaast werd een versnelde progressie van spraak-, loop-, balans- en oogbewegingsstoornissen waargenomen bij JHD in vergelijking met AHD. In contrast, overbeweeglijkheid (chorea) was minder ernstig in cJHD, gevolgd door aJHD, in vergelijking met AHD. Verder werd aangetoond dat de achteruitgang van psychomotorische snelheid sneller verloopt bij cJHD, gevolgd door aJHD, in vergelijking met AHD. De conclusie is dat er duidelijke verschillen zijn tussen cJHD, aJHD en AHD in zowel de presentatie als de progressie van de ziekte, wat belangrijke implicaties heeft voor toekomstig onderzoek en de zorg voor deze patiënten.

In **hoofdstuk 5** wordt een aJHD casus beschreven die na een relatief korte ziekte duur kwam te overlijden, en de hersenen beschikbaar heeft gesteld voor onderzoek. In dit onderzoek werd de ziekte-ernst en -duur in relatie gebracht tot de geobserveerde hersenafwijkingen, via radiologisch en pathologisch onderzoek. Voor dit onderzoek werd er na overlijden beeldvorming verricht van de hersenen in een 7T MRI-scanner, waarna de hersenen uit werden genomen voor pathologisch onderzoek. Uit dit onderzoek kwam naar voren, dat er sprake was van een matige ziekte ernst bij overlijden. Beeldvormend onderzoek toonde volume verlies van de hersenen, voornamelijk van

het putamen. Bij pathologisch onderzoek was er sprake van een voor de leeftijd normaal hersengewicht en waren er op het oog geen afwijkingen te zien. Met behulp van de microscoop werd er matige hersenschade en celverlies geconstateerd, vooral in het putamen, wat slechts een Vonsattel graad 1 opleverde. Deze gradering houdt in dat de pathologische afwijkingen passend bij HD mild waren. Uit deze studie kunnen we concluderen dat de matige ziekte ernst en korte ziekteduur bij deze aJHD patiënt in relatie staat tot matig celverlies, meest uitgesproken in het putamen, en dat die het beste waar te nemen is met behulp van beeldvormend onderzoek. Verder kunnen we concluderen dat het belangrijk is om niet alleen de Vonsattel graad te beoordelen, maar ook het totale beeld, omdat de pathologische afwijkingen uitgebreider waren dan op basis van de Vonsattel graad kon worden vastgesteld.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van onderzoek naar de expressie en lokalisatie van glucose transporters in HD-materiaal beschreven. Voor dit onderzoek werd er gebruik gemaakt van hersenmateriaal en huidbiopten van een aantal cJHD, aJHD, AHD en gezonde controle donoren. Er werd gekeken naar de expressie en lokalisatie van de twee glucose transporters, GLUT1 en GLUT3, en naar de expressie van Rab11-A, mitochondriële complexen en hexokinase-II. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat GLUT1 expressie verlaagd was in de frontaalkwab, maar niet het striatum, van cJHD hersendonoren in vergelijking met aJHD, AHD en gezonde controle hersendonoren. Dit terwijl het celverlies in de frontaalkwab van de cJHD donoren minder uitgesproken was dan afwijkingen in het striatum. Daarnaast werd er in cJHD hersenen verminderde expressie van GLUT3, Rab11-A, mitochondriële complexen en hexokinase-II aangetoond in verschillende regio's en in vergelijking met verschillende fenotypes (aJHD, AHD en gezonde controles). Uit deze studie kunnen we concluderen dat in cJHD de opname van glucose in het brein aangetast lijkt en dat dit geassocieerd is met afwijkingen in mitochondriële complexen (die zorgen voor de energievoorziening van de cel). Dit is deels in contrast met wat in aJHD en AHD-hersenen werd gezien. Het is opvallend dat een deel van de atypische ziekteverschijnselen bij cJHD, zoals epilepsie en een ontwikkelingsachterstand, ook worden gezien bij mensen die een genmutatie hebben in het GLUT1-gen. Dit zou erop kunnen wijzen dat deze ziekteverschijnselen in de cJHD populatie samenhangen met een defect in glucose metabolisme.

In de discussie van dit proefschrift (**Hoofdstuk 7**) wordt een samenvatting gegeven van de onderzoeksbevindingen uit hoofdstuk 2 tot en met 6 en hierna een discussie gevoerd met suggesties voor toekomstig onderzoek aan de hand van 3 onderwerpen: (1) JHD en PHD-naamgeving, (2) praktische implementaties en (3) een pathofysiologisch kader in samenhang met de hersenontwikkeling in de jeugd.