

BOERHAAVE CURSUS

**Prinses Beatrix Fonds Symposium
neuromusculaire ziekten:**

**NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN
10 GOUDEN REGELS VOOR ELK
PROBLEEM**

Onder redactie van:

N. van Alfen
C.G. Faber
A.J. van der Kooi
J.C.H. van Oostrom
W.L. van der Pol
M.C. de Rijk
J.J.G.M. Verschuuren

Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde
Leids Universitair Medisch Centrum
(www.boerhaavenet.nl)

ISBN/EAN: 978-90-6767-6724

*Alle rechten zijn voorbehouden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (Boerhaave Commissie).
Niets uit deze publicatie mag worden veeelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk,
fotokopie of welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande toestemming. De toestemming moet
worden aangevraagd bij het Bureau van de Boerhaave Commissie, Postbus 9600, 2300 RC LEIDEN*

INHOUDSOPGAVE

	pag.
Programma	VII
Proximale spierzwakte: Een richtlijn voor de praktijk E. Brusse en A.J. van der Kooi	1
Distale zwakte zonder of met gevoelstoornissen A.F.J.E Vrancken en P.A. van Doorn	13
Dysartrie en dysfagie bij bulbaire zwakte (NMA) B.J.M. de Swart en C Wijnen	29
Dysartrie en dysfagie bij bulbaire zwakte (NMA) B.J.M. de Swart	31
Dysfagie bij bulbaire zwakte C. Wijnen	41
De slappe zuigeling: 10 gouden regels A. Verrips en O.F. Brouwer	47
Snel progressieve zwakte J.E. Hoogendijk en H.J. Schelhaas	63
Prinses Beatrix Fonds	79
Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) 1986-2009	83
Spreekers, voorzitters en cursuscommissieleden	95

PROGRAMMA

Vrijdag 8 januari 2010

08.45 – 09.25 **Ontvangst en registratie**

Voorzitters: C.G. Faber en J.J.G.M. Verschuuren

09.25 – 09.30 **Opening**

09.30 – 10.05 **Proximale spierzwakte: een richtlijn voor de praktijk**

A.J. van der Kooi en E. Brusse

10.05 – 10.40 **Diagnostiek en behandeling van distale zwakte met en zonder gevoelsstoornissen**

A.F.J.E. Vrancken en P.A. van Doorn

10.40 – 11.10 **Koffiepauze**

11.10 – 11.45 **Dysfagie en dysartrie bij bulbaire zwakte**

B.J.M. de Swart en J.C. Wijnen

11.45 – 12.20 **De slappe zuigeling: wanneer denken aan een neuromusculaire aandoening?**

O.F. Brouwer en A. Verrips

12.20 – 13.45 **Lunch**

Voorzitters: dr. M.C. de Rijk en dr. W.L. van der Pol

13.45 – 14.20 **Een praktische benadering voor snel progressieve spierzwakte**

J.E. Hoogendijk en H.J. Schelhaas

14.20 – 14.50 **Uitreiking Prinses Beatrix Fonds jaarprijs Neuromusculaire ziekten 2009 en voordracht prijswinnaar**

14. 50 – 15.10 **Theepauze**

15.10 – 15.50 **Neuromusculair nieuws uit 2009**
B.G.M. van Engelen en N. van Alfen

15.50 – 16.30 **Neuromusculaire quiz**
G. Drost en C.S.M. Straathof

16.30 **Informele bijeenkomst**

PROXIMALE SPIERZWAKTE: EEN RICHTLIJN VOOR DE PRAKTIJK

E. Brusse en A.J. van der Kooi

In 2008 is via het ISNO (Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek: zie ook www.isno.nl) de richtlijn “diagnostiek bij limb-girdle zwakte” uitgekomen. Deze richtlijn heeft als doel om tot een classificerende diagnose te komen bij patiënten (kinderen vanaf de kleuterleeftijd en volwassenen) met spierzwakte met een limb girdle verdeling. Een juiste diagnose is van belang voor prognose, goede begeleiding, screening op mogelijke complicaties en adequate genetische counseling en heeft daarnaast in toenemende mate behandelconsequenties.

Hieronder volgen 10 gouden regels voor de diagnostiek van proximale spierzwakte, gerelateerd aan deze richtlijn, die eveneens is opgenomen in dit hoofdstuk.

1. Stel vast of werkelijk sprake is van spierzwakte met een limb girdle verdeling.

De differentiaal diagnostische overwegingen bij een limb girdle syndroom zijn uitgebreid. Ook een neurogene aandoening of een aandoening van de neuromusculaire overgang kan zich uiten in zwakte van de limb girdle musculatuur. Bij een zorgvuldige anamnese en neurologisch onderzoek zijn vaak aanwijzingen te vinden die kunnen wijzen op een neurogene origine, bijvoorbeeld (tong)fasciculaties en uitgesproken atrofie bij voorhoornlijden of een combinatie met gevoelsstoornissen en distale zwakte bij polyneuropathie. Bij een aandoening van de neuromusculaire overgang wordt uiteraard zorgvuldig gevraagd en gezocht naar een fluctuerend beloop en effect van uitputting. Verder moet met nagaan of er werkelijk sprake is van zwakte of alleen van disfunctie door pijn, bijvoorbeeld bij coxarthrose en rotatorcuff-problematiek van de schouders.

De verdeling van spierzwakte kan anamnestic al worden opgehelderd door beperkingen in specifieke functies uit te vragen, zoals bovenhands werken, haren wassen, opstaan uit de stoel, etc. De anamnese dient ook te zijn gericht op het beloop van de klachten (motorische ontwikkeling als kind, prestaties

bij het sporten op school, etc.). Bij het onderkennen van meer subtiele zwakte zijn functionele tests als heffen van de armen, hakken- en tenengang, opkomen uit hurkzit, hinken en traplopen van meerwaarde. De specifieke verdeling van de spierzwakte en ook het bestaan van nevensymptomen als contracturen of skeletafwijkingen (scoliose, holvoeten) geven richting aan de diagnostiek. Voorbeelden zijn de uitgesproken zwakte van pols- en vingerflexoren bij inclusion body myositis (IBM) en typerende contracturen van de lange vingerflexoren bij Bethlem myopathie.

2. Vergeet nooit de familieanamnese in detail uit te vragen.

Als blijkt dat er sprake is van een erfelijke neuromusculaire aandoening is dat uiteraard een belangrijke aanwijzing in het diagnostisch proces (zie ook gouden regel 7). Daarnaast is dit ook van belang in de voorlichting aan patiënt en familieleden. Een familieanamnese volstaat niet door te informeren naar een gelijkwaardige ziekte in de familie. Maak een uitgebreide stamboom, betrek daarin in ieder geval broers en zussen, kinderen, ouders en hun broers en zussen en grootouders. Vraag ook naar aandoeningen die mogelijk gerelateerd kunnen zijn, zoals hartaandoeningen en staar/slechtziendheid.

3. Sluit behandelbare oorzaken van limb girdle zwakte uit.

Schildklieraandoeningen, en dan met name hypothyreoidie, kunnen een myopathie veroorzaken met limb girdle verdeling. Spierklachten komen veel voor bij hypothyreoidie (tot wel 79% van de patiënten), met naast zwakte vaak ook spierpijn en krampen. Bij elke patiënt met een limb girdle spierzwakte moet dus in principe een TSH worden bepaald om deze oorzaak uit te sluiten. De myopathie is volledig reversibel na suppletie van schildklierhormoon. [1]

Toxische myopathiën zijn zeldzaam. Een statine myopathie wordt regelmatig vermoed maar lijkt in de praktijk toch minder frequent voor te komen (1 per 10.000-20.000 persoonjaren). Statine-geïnduceerde rhabdomyolyse is nog zeldzamer (1 per 100.000 persoonjaren). Een dergelijke myopathie treedt vaak in weken tot maanden op na de start van de behandeling, en moeten binnen 5-7 weken na staken herstellen. Het CK is daarbij vaak verhoogd maar kan ook normaal zijn. [2] Mogelijk wordt de statine-myopathie dus overgediagnostiseerd, maar het blijft essentieel om het medicatiegebruik van de patiënt te screenen met het oog op een eventuele toxische myopathie.

4. Interpreteer de waarde van de serum CK activiteit (normaal en verhoogd) altijd in samenhang met het klinisch beeld.

Spierschade door bijvoorbeeld forse inspanning, kneuzingen, insulten en intramusculaire injecties (en EMG) kunnen 12 tot 48 uur lang een verhoogde CK-waarde geven. Deze waarde zal dus normaliseren na enkele dagen. De waarde van het CK varieert ook sterk binnen de normale populatie en is onder meer afhankelijk van ras en leeftijd. Het CK is bijvoorbeeld hoger bij Afrikanen en Afro-Amerikanen in vergelijking met Caucasiërs. Ook bij pasgeborenen is het CK 3 tot 10 maal verhoogd, hetgeen binnen de eerste week normaliseert. [3] Bij neurogene aandoeningen (polyneuropathie, voorhoornlijden) kan het CK eveneens verhoogd zijn. Opnieuw is screening van de medicatie van belang: bij diverse geneesmiddelen is een CK stijging (al dan niet symptomatisch) beschreven. [3]

Bij een CK stijging van meer dan 10 maal de normaalwaarde is zeker sprake van een myopathie. Omgekeerd wordt bij een myopathie regelmatig een normale waarde voor het CK gevonden: Dit wordt bijvoorbeeld gezien bij congenitale of metabole myopathiën, en bij een langer bestaande spierdystrofie, waarbij reeds veel spierversval is opgetreden.

5. Bij een limb girdle syndroom met een verhoogd CK altijd als eerste alfa-glucosidase onderzoek aanvragen.

De niet-klassieke (“late-onset”) ziekte van Pompe, die zich ook op volwassenen leeftijd kan presenteren, kent vele klinische verschijningsvormen. De eerste symptomen van de ziekte zijn vaak (bij 80% van de patiënten) gerelateerd aan spierzwakte, zoals bleek uit een studie naar het natuurlijk beloop van deze aandoening, [4] met vaak typische kenmerken van limb girdle zwakte, zoals moeite met traplopen en opstaan uit een stoel. Veertig procent van de patiënten ontwikkelt daarnaast problemen met de ademhaling door zwakte van de ademhalingsspieren en dit kan een vroeg symptoom zijn. Het CK is bij meer dan 90% van de patiënten verhoogd. Inmiddels is er voor de ziekte van Pompe, veroorzaakt door een alfa-glucosidase deficiëntie, een behandeling ontwikkeld in de vorm van enzymtherapie. De eerste resultaten van de behandeling van 73 Nederlandse patiënten met een niet-klassieke ziekte van Pompe in het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten in Rotterdam, wijzen erop dat de behandeling een positief effect heeft op de spierkracht en de ademhalingsfunctie kan stabiliseren.

De “late-onset” ziekte van Pompe is weliswaar zeldzaam (1: 57.000) maar gezien het feit dat de aandoening behandelbaar is, moet deze laagdrempelig en vroeg in de diagnostische fase worden uitgesloten. Dit gebeurt door het bepalen van de activiteit van alfa-glucosidase (zure maltase) in leukocyten.

6. Een EMG onderzoek is niet altijd nodig.

Diagnostisch EMG onderzoek is vooral zinvol in de groep waarbij de serum CK activiteit $< 10 \times$ de normaal waarde is (hogere waarden wijzen altijd op een myopathie). Bij lagere serum CK waarden kan sprake zijn van een neurogene stoornis, met name spinale spieratrofie. Het EMG heeft dus een plaats in de beantwoording van de vraag of er sprake is van een myopathische of neurogene aandoening en kan richting geven aan verdere diagnostiek. Het is onduidelijk of het EMG voldoende gevoelig is om een zeker onderscheid te maken tussen een neurogene of myopathische aandoening. Een spierbiopsie en met name DNA onderzoek naar SMA type III geeft binnen enkele maanden een beter antwoord.

Een tweede indicatie is het uitsluiten van een neuromusculaire transmissie stoornis. Bij het Lambert-Eaton myasthenic syndroom heeft de patiënt een limb girdle syndroom en is de CK activiteit meestal normaal. Limb girdle myasthenia gravis is buitengewoon zeldzaam; de CK activiteit is eveneens normaal. Congenitale myasthenie wordt gekenmerkt door een debuut vanaf de geboorte of op de jonge kinderleeftijd en meedoen van de externe oogspieren en ptosis.

Ten derde kan de aard van de EMG afwijkingen in de richting van een bepaalde diagnose wijzen, bijvoorbeeld myotone ontladingen.

Bij kinderen met verdenking op een myopathie moet het myografisch onderzoek met grote terughoudendheid worden uitgevoerd. Door kinderen wordt het EMG meestal als een zeer naar onderzoek ervaren.

7. Bij de verdere classificatie van een limb girdle syndroom is een spierbiopsie niet altijd nodig.

Bij een limb girdle syndroom met een bekende oorzaak in de familie en/of sterke verdenking op een specifieke myopathie (Duchenne/Becker/FSHD/PROMM/LGMD1B) kan men de diagnostiek beginnen met gericht DNA onderzoek.

De ziekte van Pompe kan bij een limb girdle syndroom met een matig verhoogd CK worden vastgesteld door analyse van alpha-glucosidase in leukocyten, gevolgd door DNA onderzoek, zonder dat een spierbipt nodig is.

Uit de CBO richtlijn myositis⁵ kan men afleiden dat een spierbipt niet nodig is wanneer sprake is van klassieke huidafwijkingen passend bij de diagnose dermatomyositis, zoals Gottron-tekenen/papels en heliotroop erytheem. Ook bij bekende bindweefselziekten, zoals SLE, reuma, MCTD, syndroom van Sjögren en sclerodermie, kan bij de aanwezigheid van subacute proximale symmetrische spierzwakte, na uitsluiting van andere oorzaken van een subacute myopathie zoals hypothyreotische myopathie, de diagnose myositis in het kader van een systeemaandoening worden gesteld, zonder dat een spierbipt nodig is.

8. Een eventueel spierbipt dient in principe te worden uitgevoerd in een gespecialiseerd centrum NMZ, waar juiste bewerking en opslag van het materiaal gewaarborgd is.

In principe bestaat er een indicatie voor een spierbipt, wanneer er sprake is van spierzwakte met een verhoogd of normaal CK waarbij eerder aanvullend onderzoek geen uitsluitsel heeft gegeven. Dit dient bij voorkeur in een hierin gespecialiseerd centrum plaats te vinden, omdat hier ook materiaal wordt ingevroren, waarop later immuno-histochemisch onderzoek kan plaatsvinden (niet mogelijk op paraffine coupes) en materiaal wordt ingebed in kunstharsen voor eventueel elektronenmicroscopisch onderzoek. Over het algemeen zal in een gespecialiseerd centrum een naaldbiapt worden verricht, waarbij op een weinig invasieve manier (in tegenstelling tot een open spierbipt) voldoende spierweefsel kan worden verkregen voor bovengenoemde bewerkingen.

Met routine histologische en histochemische kleuringen kunnen myositis (dermatomyositis, polymyositis en inclusion body myositis), spier-dystrofie, mitochondriale myopathie, congenitale myopathie en een neurogene stoornis worden aangetoond of uitgesloten. M.b.v. aanvullende immuno-histochemische dan wel biochemische bepalingen kan het oorzakelijke deficiënte eiwit worden aangetoond. Dit is m.n. van belang bij Duchenne en Becker spierdystrofie (dystrofie), en de verschillende vormen van de autosomaal recessief overervende limb girdle dystrofieën.

9. Bij meer dan de helft van de patiënten met een limb girdle spierdystrofie (LGMD) kan met behulp van de combinatie van aanvullende diagnostiek van spierweefsel en DNA onderzoek een definitieve classificerende diagnose worden gesteld.

Vijftien jaar geleden was het concept van limb girdle spierdystrofie nog nauwelijks geaccepteerd. Na de ontdekking van de 1^e genetische lokalisatie in 1991 zijn er inmiddels 21 verschillende vormen van LGMD geïdentificeerd. De autosomaal dominante vormen worden LGMD1 genoemd, de autosomaal recessieve LGMD2. De afgelopen jaren is er hard gewerkt aan protocollering van dit onderzoek, de richtlijn is daarvan het resultaat. Met behulp van immunohistochemisch onderzoek kunnen een caveolinopathie (LGMD1C), de autosomaal recessief overervende sarcoglycanopathieën (LGMD2C-F), en de dystroglycanopathieën worden geïdentificeerd. Met behulp van immunobiochemisch onderzoek kunnen een calpainopathie (LGMD 2A) en dysferlinopathie (LGMD2B) worden aangetoond. DNA onderzoek is nodig om de AD overervende Emery Dreifuss spierdystrofie/LGMD1B, een caveolinopathie, en een LGMD2H aan te tonen. Door gecombineerd spierweefsel en DNA onderzoek kan bij de helft tot 75% van de patiënten met een limb girdle spierdystrofie een diagnose worden gesteld.^{6,7} Het is de verwachting dat dit percentage in de komende jaren verder zal stijgen.

10. Draag zorg voor een goede begeleiding na de diagnose.

Na de diagnose volgt informatie over ziektebeeld, prognose en eventuele erfelijke aspecten. Voor de meeste myopathieën is nog geen oorzakelijke behandeling mogelijk (uitzonderingen zijn immuungemedieerde myositis en de ziekte van Pompe, en – misschien in de nabije toekomst – Duchenne spierdystrofie).

Het attenderen op de Vereniging Spierziekten Nederland is voor individuele patiënten zinvol (www.vsn.nl). De VSN kent verschillende diagnosegroepen gericht op de verschillende ziektebeelden (dystrofische myotonie, dystrofinopathie, limb girdle spierdystrofie, FSHD, mitochondriële cytopathie, myositis). Langs deze weg wordt veel nuttige informatie gegeven en kunnen lotgenotencontacten plaatsvinden.

Als er een duidelijk handicap is, wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar de revalidatiearts.

Verwijzing naar een klinisch genetisch centrum voor erfelijkheidsadviesing wordt aangeboden als er sprake is van een erfelijke ziekte. Regelmatige controle van longfunctie, zowel in zittende als liggende houding, is geïndiceerd, m.n. in geval van rolstoelafhankelijkheid en aandoeningen met vroege respiratoire betrokkenheid (ziekte van Pompe). Verwijzing naar een thuisbeademingscentrum lijkt zinvol wanneer de longfunctie minder is dan 60% van de verwachte waarde. [8]

Regelmatige cardiologische controle is zinvol bij diverse aandoeningen waarbij de hartspier of het geleidingssysteem betrokken kan raken, m.n. vanwege de therapeutische consequenties. [9] Via de VSN website is een lijst met bij het cardiologen netwerk aangesloten cardiologen beschikbaar.

Differentialiaal diagnose van een limb girdle syndroom		
Overweging	Kenmerk	Diagnostische test
Hereditaire dystrofie/myopathie dystrofinopathie (Duchenne, hoog CK, kuithypertrofie. Becker, manifeste carriers) limb girdle spierdystrofie		DNA-diagnostiek: dystrofine gen (evt. spierbiopt voor analyse dystrofine-eiwit) spierbiopt, zie flowchart (soms gericht DNA diagnostiek bij specifiek fenotype)
Miyoshi spierdystrofie Emery Dreifuss spierdystrofie facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD) congenitale spierdystrofie congenitale myopathie Bethlem myopathie	vroegge kuitspierzwakte, hoog CK (vroegge contracturen), AV geleidingsstoornissen vroegge gelaatszwakte, asymmetrische zwakte, scapulae alatae Congenitaal begin, multiple contracturen Congenitaal begin Congenitaal begin, (passagere) contracturen enkels, hals, vingerflexoren myotonie, cataract, cardiale geleidingsstoornissen	spierbiopt: analyse dysferline DNA diagnostiek (emerine, lamine) DNA diagnostiek MRI van het hoofd, spierbiopt spierbiopt t.z.t. DNA diagnostiek
proximale myotone myopathie (PROMM)		DNA onderzoek

Hereditaire metabole myopathie		
Ziekte van Pompe/ zure maltase deficiëntie	hoog CK, vroege ademhalingsinsuff.	alfa-glucosidase in leucocyten
glycogeenmetabolisme of glycolyse stoornissen	Second wind fenomeen. Evt. ischemische onderarmtest (Mc Ardle)	spierbipt
mitochondriële myopathie	CK normaal of verhoogd, serumlactaat bij 50% verhoogd	spierbipt, evt gevolgd door DNA onderzoek
carnitine-deficiëntie myopathie		spierbipt
thie	rhabdomyolyse onder extreme omstandigheden	
Neurogeen/neuromusculaire overgang		
spinale spieratrofie	CK < 10x	EMG neurogeen spierbipt, DNA analyse
Ziekte van Kennedy neuromusculaire transmissiestoornis (myasthenie/Lambert Eaton myastheen syndroom)	Bulbaire zwakte, gynaecomastie	DNA-diagnostiek EMG, specifieke auto-antistoffen
Overige verworven aandoeningen toxische of endocriene myopathie	eventuele autonome functiestoornissen	
inflammatoire myopathien	hoog CK, evt huidafwijkingen	o.a. TSH, vit. D/E, Check medicatiegebruik spierbipt (tenzij klassiek klinisch systemisch beeld)

LGMD indelingstabel

Limb girdle dystrophies: Dominant

1A:	Myotilin; 5q31;	Dysarthrie
1B:	Lamin A/C; 1q21;	cardiale problemen
1C:	Caveolin-3; 3p25;	rippling
1D:	7q	
1E:	6q23	cardiomyopathie
1F:	7q32	
1G:	4q21	

Limb girdle dystrophies: Recessive

2A:	Calpain-3 ;15q15	
2B:	Dysferlin; 2p13.1	
2C:	γ -Sarcoglycan; 13q12	Duchenne-like
2D:	α -Sarcoglycan; 17q21	Duchenne-like
2E:	β -Sarcoglycan; 4q12	Duchenne-like
2F:	δ -Sarcoglycan; 5q33	Duchenne-like
2G:	Telethonin; 17q11-12	
2H:	TRIM32; 9q31-q33	
2I:	FKRP; 19q13.3	cardiomyopathe
2J:	Titin; 2q24	
2K:	POMT1; 9q34	
2L:	11p13	
2M:	Fukutin; 9q31	
2N:	POMT2; 14q24	

LITERATUUR

1. Miller Mark L, Rubin Devon I. Hypothyroid myopathy. Up to date (accessed November 2009).
2. Kuncel Ralph W. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Current Opinion in Neurology* 2009, 22:506–515.
3. Morandi L, Angelini C, Prella A, Pini A, Grassi B, Bernardi G, Politano L, Bruno C, De Grandis D, Cudia P, Citterio A. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal. for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006;27:303-11.
4. Léon P, F.Winkel, Marloes L. C.Hagemans Pieter A. van Doorn M. Christa B. Loonen, Wim J. C.Hop Arnold J. J.Reuser Ans T. van der Ploeg. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; 252: 875–884.
5. CBO richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische inclusion body- myositis. 2005
6. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmüller H, Bushby K, and members of EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neur* 2007;14:1305–1312.
7. Van der Kooi AJ, et al. Limb girdle muscular dystrophy in the Netherlands: *Neurology* 2007;68:2125-8.
8. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. *Neuromusc Disord* 2003;13:166–172.
9. Hutchinson David, Whyte Ken. Neuromuscular disease and respiratory failure. *Pract Neurol* 2008; 8: 229–237

DISTALE ZWAKTE ZONDER OF MET GEVOELSTOORNISSEN

A.F.J.E Vrancken en P.A. van Doorn

10 gouden regels om tot een diagnose te komen bij een patiënt met distale zwakte:

1. Als er sensibiliteitsstoornissen zijn dan vallen veel differentiaal diagnostische mogelijkheden af.
2. Denk bij wisselingen in het beloop aan aandoeningen van de neuromusculaire overgang of aan CIDP.
3. Zijn er ook klachten met slikken of oogsluiting, is er ptosis of zijn er dubbelbeelden? Denk aan bijv. myasthenia gravis of specifieke spierziekten. Cardiale problemen komen geregeld voor bij een aantal spierziekten; denk er in ieder geval aan.
4. Vergeet de familie-anamnese niet, onderzoek eventueel familieleden en vraag zo nodig gericht DNA onderzoek aan.
5. Kijk goed naar de verdeling van de distale zwakte (flexoren/extensoren). Dit kan helpen bij het stellen van de diagnose (bijv. IBM).
6. Een goed EMG kan een grote bijdragen leveren aan de diagnose (bijv MMN, CIDP). Warm zo nodig op. Een demyeliniserende polyneuropathie komt wel veel minder vaak voor dan een axonale polyneuropathie, maar is vaak behandelbaar.
7. Bepaal in ieder geval een CK en TSH. Een normaal CK sluit de diagnose myopathie niet uit. CK-verhoging pleit voor een myopathie, maar wordt soms veroorzaakt door hypothyreoïdie.
8. Het stroomdiagram in de CBO Richtlijn Polyneuropathie is erg handig voor efficiënte diagnostiek van polyneuropathie.
9. Een MRI-spiersstelsel kan goed inzicht geven in de verdeling van de aangedane spiergroepen, wat kan helpen bij de differentiële diagnose en de opbrengst van het spierbiopt.
10. Een op goed indicatie, gericht en lege artis uitgevoerd naaldbiopt is voor de patiënt minder belastend en levert vaak meer informatie op dan een willekeurig spier- of huidspierfasciebiopt. De neuro(myo)loog moet aangeven welk biopt er genomen moet worden om een optimale kans te hebben tot een goede diagnose te komen.

Inleiding

Distale zwakte zonder of met gevoelstoornissen kan veroorzaakt worden door aandoeningen van het centrale en perifere zenuwstelsel. Aandoeningen van de neuromusculaire overgang of spieren kunnen distale zwakte geven, maar zijn zeldzaam. Veel vaker gaat het bij distale zwakte om een polyneuropathie. Wij zullen ons hier beperken tot neuromusculaire ziekten bij volwassenen, waar distale zwakte op de voorgrond kan staan. In de bijgevoegde **Tabel** staat een uitgebreide differentiële diagnose van neuromusculaire aandoeningen die kunnen debuten met distale zwakte of waarbij dit als prominent symptoom aanwezig kan zijn.

Motorneuronziekten

Deze groep ziekten is zeldzaam en omvat aandoeningen van de motorische voorhoorn cel en het perifeer motorisch neuron (PMN). De geschatte incidentie bedraagt 1-3/100.000 per jaar, de prevalentie 3-8/100.000. Motorneuronziekten presenteren zich veelal op middelbare leeftijd en treden wat vaker bij mannen dan bij vrouwen op (ratio 1.5:1). Een debuut op jongere leeftijd komt voor bij familiale vormen van amyotrofische laterale sclerose en segmentale spinale spieratrofie.

Symptomen

Spierkrampen, fasciculaties, zwakte en atrofie zijn de kenmerkende verschijnselen. Het debuut is dikwijls segmentaal of multifocaal, distaal of proximaal in de extremiteiten, maar kan ook symmetrisch of meer gegeneraliseerd zijn. De ziekteprogressie varieert van maanden tot jaren. Het beloop bij segmentale fenotypen is meestal wat gunstiger. Motorische voorhoorncelaandoeningen (zoals ALS) gaan gepaard met pathologische reflexen. Hyperreflexie in de benen ten opzichte van de armen kan ook aanwezig zijn bij de ziekte v Hirayama/syndroom v O'Sullivan-McLeod, aandoeningen gekenmerkt door distale zwakte en atrofie in de armen. Bij PMN ziekten zoals spinale spieratrofie en poliomyelitis/postpoliosyndroom zijn de peesrekkingsreflexen verlaagd of afwezig. Bulbaire zwakte treedt op bij ALS en de ziekte v Kennedy.

Tabel. *Differentiële diagnose van neuromusculaire aandoeningen met distale zwakte bij volwassenen.*

Motorneuronziekten

- Amyotrofische laterale sclerose (ALS)
- X-gebonden bulbospinale spieratrofie (ziekte v Kennedy)
- Spinale spieratrofie
- Poliomyelitis en postpoliosyndroom
- Postradiotherapie motorische neuronopathie

Hereditaire neuro(no)pathieën

- Ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT, voorheen HMSN)
 - Autosomaal dominant*
 - *CMT1A-D, erfelijke drukneuropathie/HNPP (demyeliniserend)
 - *CMT2A-K (axonaal)
 - *DI-CMTA-D (intermediair demyeliniserend/axonaal)
 - X-gebonden (CMTX1); Autosomaal recessief (AR-CMT2B)*
 - Distale hereditaire motorische neuro(no)pathie (dHMN)
 - Autosomaal dominant, X-gebonden; Autosomaal recessief*
-

Perifere neuropathieën

- Polyneuropathie
 - *Diabetes, alcohol, geneesmiddelgeïnduceerd, nierinsufficiëntie, vitaminedeficiëntie, paraneoplastisch, vasculitis, idiopathisch (CIAP)
 - *Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)
 - *Paraproteïne-geassocieerd (MGUS, lymfoproliferatieve ziekte, POEMS)
 - Plexopathie
 - *Trauma, diabetes, vasculitis, tumor
 - *Neuralgische amyotrofie
 - *Postradiotherapie
 - *Neurogeen thoracic outlet syndroom
 - Drukneuropathie
 - Multifocale motorische neuropathie (MMN)
 - Multifocale inflammatoire demyeliniserende neuropathie (MIDN, Lewis-Sumner syndroom, MADSAM)
 - Porfyrie
 - Loodneuropathie
 - Ziekte v Tangier (pseudosyringomyelie-beeld)
-

Neuromusculaire transmissiestoornissen

- Rapsyne-mutatie congenitaal myastheen syndroom
 - Slow channel congenitaal myastheen syndroom
-

Spierdystrofieën

- Myotone dystrofie type 1
 - Caveoline3 distale spierdystrofie (CAV3mutaties ook bij LGMD1C)
 - Dysferline (Miyoshi) distale spierdystrofie (DYSFmutaties ook bij LGMD2B)
 - Miyoshilike nondysferline distale spierdystrofie
 - Titine (Udd) distale spierdystrofie (TTNmutaties ook bij LGMD2J)
 - Oculofaryngeale spierdystrofie
-

Myopathieën

- Inclusion body myositis (IBM)
 - Nonaka distale myopathie (GNEmutaties ook bij hereditaire IBM)
 - Welander distale myopathie
 - Myosine (Laing) distale myopathie
 - Juvenile onset (Williams) distale myopathie
 - Volwassen onset (Mahjneh) distale myopathie (8pq, 12q)
 - Distale myopathie met pes cavus en areflexie (19p13)
 - Faryngodistale myopathie zonder/met oogspier of stembandparese
 - Myofibrillaire myopathieën:
 - *Myotiline distale myopathie (TTID-mutaties ook bij LGMD1A)
 - *ZASP (Markesbery-Griggs) distale myopathie
 - *Alfa-B crystalline distale myopathie
 - *Desmine distale myopathie
 - *Telethonine distale myopathie (TCAP-mutaties ook bij LGMD2G; debuut veelal op kinderleeftijd)
 - *Filamine C myopathie (in het algemeen zwakte proximaal >= distaal)
 - Nebuline nemaline myopathie
 - Dynamine2 centronucleaire/myotubulaire myopathie (DNM2mutaties ook bij DICMTB)
 - RYR1 multimincore myopathie/maligne hyperthermie
 - Overige distale myopathieën:
 - *Nefropathische cystinosis
 - *Glycogeenstapelingsziekte III (ziekte v Forbes-Cori)
 - *Glycogeenstapelingsziekte IV (ziekte v Andersen)
 - *Fosforilase b kinase deficiëntie
 - *Vetstapelingsmyopathie (mitochondrieel; PNPLA2-mutatie)
-

Bijzondere varianten en differentiaal diagnostische overwegingen

Milde, veelal subklinische, distale gevoelsstoornissen kunnen aanwezig zijn bij de ziekte v Kennedy. De zwakte bij de ziekte v Kennedy begint meestal proximaal, maar soms distaal in de benen. Andere kenmerken van de ziekte v Kennedy zijn gynecomastie en tremor van de armen. Wanneer er naast verschijnselen van motorneuronziekte andere neurologische symptomen zijn zoals hersenzenuwuitval, cognitieve achteruitgang, chorea of andere bewegingsstoornissen, kunnen o.a. Madras motorneuronziekte, Brown-Vialetto-v Laere syndroom, ALS met frontotemporale dementie, neuroacanthocytose, ziekte van Huntington, DRPLA, glycogeenstapelingsziekte type IV, of GM2-gangliosidose overwogen worden. Indien er aan een aandoening van het PMN wordt gedacht dan hoort multifocaal motore neuropathie (MMN) ook in de differentiële diagnose, m.n. omdat deze aandoening behandelbaar is (zie later: Perifere neuropathieën).

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek en beeldvorming van de craniospinale as is van belang om behandelbare aandoeningen uit te sluiten, zoals diabetes, hypo(para)thyreoidie, infecties (o.a. HIV, neuroborreliose), maligne aandoeningen, lymfoproliferatieve ziekten, cervicale of thoracale stenose. Het enzym creatinekinase (CK) kan tot 3x verhoogd zijn. Bij een aantal erfelijke motorneuronziekten is genetisch onderzoek mogelijk. Door middel van electromyografisch onderzoek (EMG) kan de betrokkenheid van het PMN beoordeeld worden, m.n. in klinisch asymptomatische regio's of in regio's met alleen piramidebaanverschijnselen. De EMG-bevindingen kunnen van belang zijn voor het stellen van de diagnose ALS volgens de El Escorial criteria. Bij motorneuronziekten kunnen er lichte afwijkingen bij motorisch zenuwgeleidingsonderzoek zijn, maar geleidingsblokkade of demyelinisatiekenmerken ontbreken. Hierdoor is onderscheid mogelijk met behandelbare 'mimics' zoals multifocale motorische neuropathie en inflammatoire demyeliniserende neuropathieën. Sensibel zenuwgeleidingsonderzoek is bij motorneuronziekten normaal, behalve bij de ziekte v Kennedy waar een milde axonale polyneuropathie aanwezig kan zijn.

Therapie

Riluzol is het enige geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van ALS, maar kan ook overwogen worden bij snel progressieve spinale spieratrofie. In een vroeg stadium is een multidisciplinaire aanpak door revalidatie-arts, KNO-arts, logopedie, gastroenteroloog, en centrum voor thuisbeademing van belang om zorg te dragen voor symptomatische behandeling van de functionele beperkingen, spraak- en slikproblematiek (PEG-plaatsing), en respiratoire insufficiëntie.

Hereditaire neuro(no)pathieën

Dit zijn de meest voorkomende erfelijke neuromusculaire aandoeningen met een geschatte prevalentie tussen 1-2:5000. Er zijn meer dan 30 genen bekend die betrokken zijn bij CMT en dHMN (zie Figuur 1). Een gedetailleerde familie-anamnese is belangrijk, maar er moet rekening gehouden worden met spontane mutaties en aanzienlijke variatie in debuutleeftijd en fenotype binnen families.

Symptomen

Het debuut is vaak op de kinderleeftijd met loopproblemen, maar presentatie op volwassen leeftijd komt voor. Het ziektebeloop is in jaren langzaam progressief. Kenmerkende verschijnselen zijn atrofie van onderbeen – en voetspieren met zwakte van voet- en teenheffers. De kracht in proximale spieren en voet- en teenflexoren blijft dikwijls nagenoeg intact, zelfs na een langdurig ziektebeloop. Holvoeten en hamertenen zijn bij 50%-70% van de patiënten aanwezig. Atrofie en zwakte van de handen kan na vele jaren ziekteduur optreden, maar is soms een vroeg of prominent symptoom. Betrokkenheid van de piramidebaan of andere neurologische verschijnselen zoals opticusatrofie, afwezige pupilreflexen, gehoorsverlies, heesheid, diafragmaparese komt ook voor. Bij CMT kunnen er bovendien distale sensibele afwijkingen optreden, die soms prominent aanwezig zijn.

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek vindt plaats ter uitsluiting van andere oorzaken voor polyneuropathie, waarvoor verwezen wordt naar de CBO Richtlijn Polyneuropathie. Het CK kan tot 3x verhoogd zijn. Bij verdenking op een structurele oorzaak is beeldvorming van de craniospinale as aangewezen.

Door middel van zenuwgeleidingsonderzoek kan onderscheid gemaakt worden tussen CMT1 (demyeliniserend) en CMT2 (axonaal), wat tevens als uitgangspunt kan dienen voor verdere DNA-diagnostiek (zie Figuur 2). Wanneer er zowel demyeliniserende als axonale kenmerken aanwezig zijn dan is DNA-diagnostiek van de genen MPZ- of GJB1 te overwegen. Bij CMT kunnen de SNAP amplitudes verlaagd zijn, maar bij dHMN is het sensibel geleidingsonderzoek normaal. Electromyografisch onderzoek toont zowel bij CMT als dHMN de – en reïnnervatieverschijnselen in voornamelijk distale spieren.

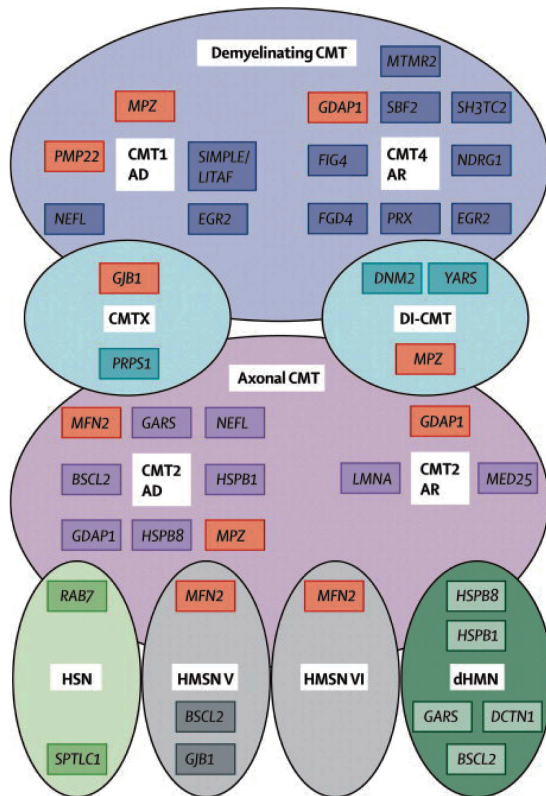


Fig. 1: Erfelijke neuro(no)pathieën en geassocieerde genen. De meest voorkomende gemuteerde genen zijn PMP22, MFN2, GJB1, MPZ. [Bron: England JD et al. Neurology 2009;72(2):185-192]

Therapie

Er is geen medicamenteuze behandeling voor CMT of dHMN. Vanwege het langzaam progressieve beloop en beperkingen in de mobiliteit of handfunctie kan verwijzing naar een revalidatie-arts zinvol zijn.

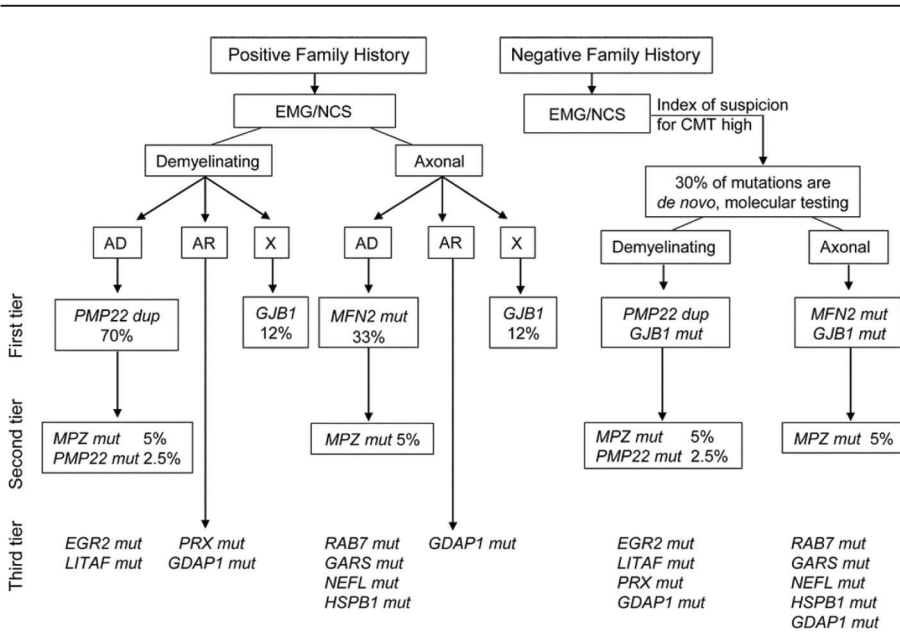


Fig. 2: Diagnostisch algoritme voor erfelijke neuropathieën (ziekte van Charcot-Marie-Tooth -CMT, voorheen HMSN). [Bron: England JD et al. *Neurology* 2009;72(2):185-192]

Perifere neuropathieën

Symptomen en differentiaal diagnostische overwegingen

Distale zwakte is asymmetrisch bij multifocale mononeuropathie, min of meer symmetrisch bij polyneuropathie, en gaat vaak gepaard met sensibiliteitsstoornissen. Aandoeningen van de plexus, inclusief neuralgische amyotrofie, kunnen zich incidenteel manifesteren met uitsluitend distale zwakte. Aanvullend onderzoek wordt verricht voor het aantonen van metabole of systemische oorzaken, vitaminedeficiënties. De CBO Richtlijn Polyneuropathie kan daarbij als leidraad dienen. Bij plexopathieën kan beeldvormend onderzoek geïndiceerd zijn ter uitsluiting van lokaal invasieve

oorzaken. Radiotherapie leidt soms pas na een tijdsinterval van jaren tot een bestralingsplexopathie of motorische neuronopathie. De behandeling van deze aandoeningen hangt af van de onderliggende oorzaak. De effectiviteit van corticosteroiden of intraveneus immuunoglobulines (IVIG) bij plexopathie is niet in gecontroleerd onderzoek aangetoond.

Multifocale motorische neuropathie (MMN) is een zeldzame aandoening. Per definitie is er uitsluitend motorische uitval gekenmerkt door langzaam progressieve asymmetrische distale zwakte met atrofie, voornamelijk beginnend in de armen. Er zijn verlaagde of afwezige reflexen in de aangedane regio's. Bij 50% van de MMN patiënten kunnen er IgM-antistoffen tegen GM1 worden aangetoond. Een MRI van de plexus brachialis kan bij 40%-50% van de patiënten op T2-gewogen opnamen een asymmetrisch verhoogde signaalintensiteit laten zien en aankleuring na gadolineumtoediening, die overeenstemt met de symptomatische zijde. Dergelijke MRI-afwijkingen kunnen symmetrisch aanwezig zijn bij inflammatoire demyeliniserende neuropathieën, maar worden niet gezien bij motorneuronziekten. Karakteristiek toont het motorisch zenuwgeleidingsonderzoek geleidingsblokkade (verlaagde CMAP-amplitude of CMAP-area bij proximale stimulatie ten opzichte van distale stimulatie) en daardoor kan MMN onderscheiden worden van motorneuronziekten. Om geleidingsblokkade aan te tonen dient soms een uitgebreid aantal zenuwen te worden onderzocht, inclusief proximale stimulatie bij Erb. Andere demyeliniserende kenmerken (sterk verlengde distale motorische latentietijden of sterk vertraagde motorische zenuwgeleidingssnelheden) zijn bij MMN niet prominent aanwezig, sensibele geleidingsstoornissen evenmin. Hierdoor kan MMN onderscheiden worden van andere inflammatoire demyeliniserende neuropathieën zoals MIDN (Lewis-Sumner syndroom, MADSAM) en chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP).

CIDP en varianten

De zwakte bij CIDP bevindt zich vaak ook in proximale arm- en beenspieren. Bij MIDN is de zwakte vooral in de armen gelokaliseerd. Bij beide aandoeningen zijn er gevoelstoornissen, verlaagde of afwezige reflexen, en kan hersenzenuwuitval optreden. Het beloop van deze aandoeningen kan intermitterend of progressief zijn. De behandeling van MMN bestaat uit

frequente intermitterende toediening van IVIg, vaak jarenlang. Behandeling met IVIg is ook effectief bij MIDN en CIDP, evenals behandeling met corticosteroïden of plasmaferese.

Bijzondere aandoeningen

Overwegend motorische neuropathie wordt gezien bij de niet-cutane vormen van porfyrie en loodintoxicatie, een medisch urgente aandoening vanwege bijkomende orgaanschade (o.a. nierfalen en pancytopenie). De spierzwakte en atrofie zijn vaak asymmetrisch en betreft initieel vooral de vingerextensoren dig. III en IV met spreiding naar de overige vingerextensoren en later betrokkenheid van pols-extensoren, intrinsieke handspieren en pinkmuis. Deze verschijnselen kunnen daarom erg lijken op MMN of MIDN, maar bij electrofysiologisch onderzoek zijn er geen demyeliniserende afwijkingen of geleidingsblokkades. Na verloop van tijd kan ook uitbreiding naar proximaal of craniaal, inclusief oogspieren, plaatsvinden. Voet- en teenhefferszwakte staan niet op de voorgrond. Sensibiliteitsstoornissen zijn vaak mild of alleen aantoonbaar bij neurologisch onderzoek en kunnen vooral proximaal gelokaliseerd zijn volgens een zwembadpak-verdeling. Bij porfyrie en loodintoxicatie is er dus geen klassieke axonlengte-afhankelijke neuropathie. Koliekpijnen en obstipatie (waarschijnlijk als uiting van autonome neuropathie) en neuropsychiatrische verschijnselen komen bij beide aandoeningen voor. De behandeling bestaat bij porfyrie uit intraveuze toediening van hemine, en bij loodintoxicatie het wegnemen van de expositie en chelatietherapie.

Neuromusculaire transmissiestoornissen

Symptomen

Deze aandoeningen worden gekenmerkt door wisselende en inspanningsafhankelijke spierzwakte vooral proximaal in de extremiteiten en/of craniocervicaal waardoor ptosis, diplopie, moeite met kauwen, aangezichtszwakte, slikproblemen, slappe dysarthrie, dropped head kunnen optreden. Er zijn echter twee specifieke aandoeningen waarbij distale zwakte gezien kan worden. Het betreft voetheffersparese bij congenitaal myastheen syndroom op basis van een mutatie in het rapsyne-gen, en atrofie met zwakte van onderarmextensoren bij slow channel congenitaal myastheen syndroom

(SCCMS) op basis van mutaties in genen die coderen voor subunits van de acetylcholinereceptor. Vragen naar ademhalingsproblemen na de geboorte, voedingsproblemen als zuigeling, frequente luchtweginfecties met ademhalingsproblemen, en problemen om mee te kunnen doen met sportieve activiteiten op de kinderleeftijd, kan aanknopingspunten opleveren dat het om een van deze aandoeningen zou kunnen gaan.

Aanvullend onderzoek

De electrofysiologische afwijkingen die bij beide aandoeningen gevonden kunnen worden zijn >10% decrementie van de CMAP-amplitude bij 3Hz repetitieve zenuwstimulatie en afwijkende jitter bij single-fiber EMG. Bij SCCMS is er bovendien een karakteristieke repetitieve CMAP bij enkelvoudige zenuwstimulatie. Deze repetitieve CMAP verdwijnt na een volgehouden spontane spiercontractie of hoogfrequente zenuwstimulatie.

Therapie

De behandeling bestaat uit pyridostigmine, maar bij SCCMS kan dit ineffectief zijn of de klachten verergeren en dan zijn kinidine of fluoxetine alternatieve opties.

Spierdystrofieën en myopathieën

Symptomen en differentiaal diagnostische overwegingen

Het aantal van deze zeldzame aandoeningen is erg omvangrijk en de diagnostiek is complex. Atrofie en symmetrische distale zwakte van de onderbenen is een gemeenschappelijk kenmerk, waarbij de voet- en teenheffers meer aangedaan zijn dan kuitspieren- en teenflexoren. De belangrijkste uitzonderingen op deze vuistregel zijn: sporadische inclusion body myositis (sIBM: vnl. zwakte van onderarm- en vingerflexoren en m. quadriceps, vaak asymmetrisch), dystrofische myotonie type 1 (DM1: facies myopathica, limb-girdle spierzwakte; soms echter presentatie met zwakte van onderbenen), dysferline (Miyoshi) distale spierdystrofie, Miyoshi-like non-dysferline distale spierdystrofie (vnl. kuitspierparese), en myofibrillaire myopathieën (zwakte in gehele onderbenen). Zwakte van vooral de extensoren van onderarmen en handen wordt gezien bij Welander distale myopathie (vaak als debuutverschijnsel), myofibrillaire myopathieën,

en nebuline nemaline myopathie. Bij alle aandoeningen is er geleidelijke ziekteprogressie, vaak met uitbreiding naar proximale spiergroepen, en soms ook naar het hoofd- en halsgebied waardoor slikklachten, onduidelijk spreken, facies myopathica en zwakte van nekspieren optreden (o.a. bij sIBM, DM1, myosine distale myopathie, pharyngodistale myopathieën). Cardiale betrokkenheid komt o.a. voor bij DM1, myosine distale myopathie en myofibrillaire myopathieën. Respiratoire insufficiëntie kan optreden bij DM1 en myofibrillaire myopathieën.

Aanvullend onderzoek

Het CK is vaak matig (4-10x) verhoogd, maar een normale tot licht (3x) verhoogde waarde komt voor bij o.a. myofibrillaire myopathieën, nebuline nemaline myopathie en dynamine-2 centronucleaire myopathie. Een sterk verhoogd CK (10x of meer) komt voor bij dysferline (Miyoshi) distale spierdystrofie, Miyoshi-like non-dysferline distale spierdystrofie, telethonine myofibrillaire myopathie, en caveoline-3 distale spierdystrofie. Bij electromyografisch onderzoek kunnen myopathische afwijkingen gevonden worden, maar is er soms ook spontane spiervezelactiviteit. Met behulp van beeldvormend onderzoek (bij voorkeur MRI) van het spierstelsel kan een indruk gekregen worden van de verdeling van de aangedane spieren. Bovendien kan het helpen om een keus te maken welke spier het best gebiopteerd kan worden. Een spierbiopsie met immunohistochemisch en soms Western-Blot onderzoek (dr. Ginjaar, LUMC), of specifiek DNA-onderzoek kan vaak de diagnose bevestigen. Het diagnostisch algoritme in Figuur 3 kan enig houvast bieden om op grond van de bevindingen bij klinisch neurologisch onderzoek en beeldvorming van de beenspieren een idee te vormen om welke aandoening het zou kunnen gaan en welk DNA-onderzoek overwogen kan worden.

Therapie

Er bestaat vooralsnog geen behandeling voor de beschreven aandoeningen. Vanwege de ziekteprogressie en daarbij optredende beperkingen wordt verwijzing naar een revalidatie-arts aanbevolen. Bij sommige vormen is regelmatige cardiologische evaluatie geïndiceerd en dient te de ademhalingsfunctie gecontroleerd te worden.

Er is een uitgebreide differentiaal diagnose bij patiënten met distale zwakte zonder of met gevoelstoornissen. Enkele specifieke vragen, een reeds beschikbare CBO Richtlijn Polyneuropathie, en gericht aanvullend onderzoek kunnen nuttig zijn om de diagnose te kunnen stellen en indien mogelijk te kunnen behandelen.

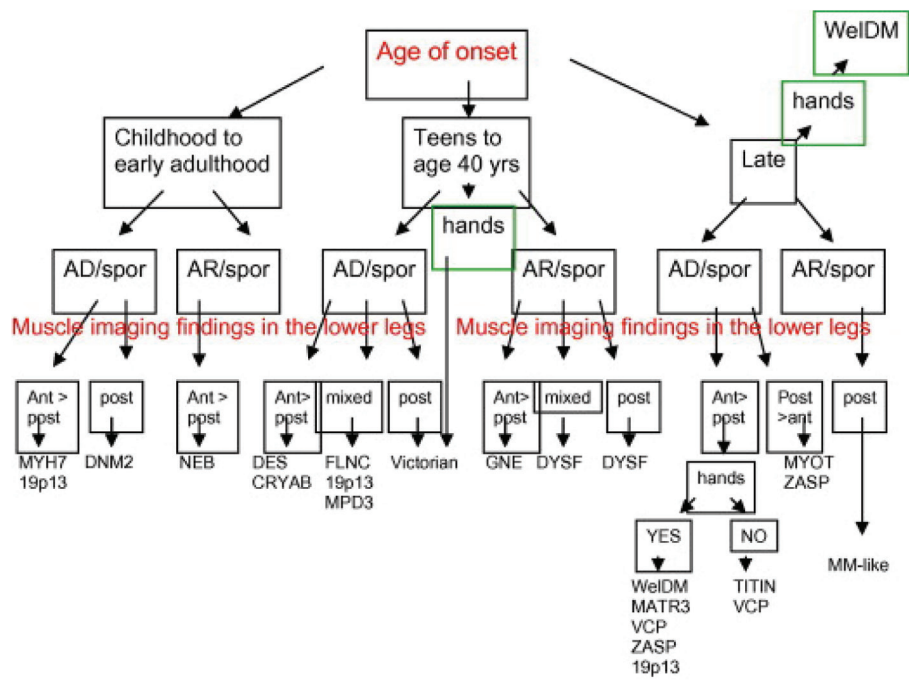


Fig. 3: Diagnostisch algoritme bij distale myopathieën/spierydystrofieën o.b.v. klinisch neurologisch onderzoek en de bevindingen bij MRI van de onderbeenspieren. [Bron: Udd B. Neuromuscular Disorders 2009;19(6):429-438]

LITERATUUR

1. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve* 2004;30(4):410-22.
2. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(11):1186-93.
3. Burke G, Cossins J, Maxwell S, Owens G, Vincent A, Robb S, et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology* 2003;61(6):826-8.
4. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002;25(4):477-91.
5. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007;369(9578):2031-41.
6. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009;8(7):654-67.
7. Pradhan S. Bilaterally symmetric form of Hirayama disease. *Neurology* 2009;72(24):2083-9.
8. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39(2):206-20.
9. Schröder R, Schoser B. Myofibrillar myopathies: a clinical and myopathological guide. *Brain Pathol* 2009;19(3):483-92.
10. Scola RH, Werneck LC, Iwamoto FM, Comerlato EA, Kay CK. Acquired slow-channel syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23(10):1582-5.
11. Thomson RM, Parry GJ. Neuropathies associated with excessive exposure to lead. *Muscle Nerve* 2006;33(6):732-41.
12. Udd B. Molecular biology of distal muscular dystrophies--sarcomeric proteins on top. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772(2):145-58.
13. van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006;129(Pt 2):438-50.
14. van Asseldonk JT, Franssen H, Van den Berg-Vos RM, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol* 2005;4(5):309-19.
15. van den Berg-Vos RM, Van Den Berg LH, Visser J, de Visser M, Franssen H, Wokke JH. The spectrum of lower motor neuron syndromes. *J Neurol* 2003;250(11):1279-92.
16. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009;72(12):1087-94.

DYSARTRIE EN DYSFAGIE BIJ BULBAIRE ZWAKTE (NMA)

B.J.M. de Swart en C Wijnen

10 gouden regels

1. Er hoeft geen voeding in je longen te komen om een slikprobleem te hebben.
2. Laat u bij slikproblemen informeren en adviseren door een gespecialiseerde logopedist en diëtist.
3. Ook bij spierziekten is er (vaak) wat aan de slikproblemen te doen, het verbeteren van de voedingstoestand heeft een positief effect op de kwaliteit van leven.
4. De behandeling van slikproblemen is maatwerk.
5. Bij een pneumonie zonder orale intake moet aan reflux gedacht worden.
6. Een langzame progressie zorgt ervoor dat patiënten zich aanpassen en geen klachten uiten. Er specifiek naar vragen tijdens de anamnese brengt ze aan het licht. Hoesten en kuchen zijn kenmerken van verslikken.
7. groeiachterstand en gewichtsverlies horen niet bij een neuromusculaire aandoening
8. Een borrelende stem (wet voice) na het slikken, duidt op penetratie of aspiratie.
9. Vergeet niet om de andere professionals in te schakelen, zoals neuroloog, KNO-arts, revalidatiearts, radioloog en gastro-enteroloog.
10. Vergeet niet de mens achter de slikstoornis.

DYSARTRIE EN DYSFAGIE BIJ BULBAIRE ZWAKTE (NMA)

B.J.M. de Swart

Inleiding

Voor de activiteiten kauwen en slikken enerzijds en spreken anderzijds worden grotendeels dezelfde spiergroepen gebruikt. Toch is het niet zo dat alle patiënten met een spraakstoornis (dysartrie) ook een slikstoornis (dysfagie) hebben.

Gezien de dubbelpresentatie met mw. C. Wijnen (diëtist) zal de aandacht vooral uitgaan naar het slikken. Maar omdat spraakkenmerken wel een indicatie geven t.a.v. wat er op het gebied van het slikken te verwachten is, worden hieronder kort de hoorbare kenmerken van een ‘slappe dysartrie’ aangegeven. Deze vorm van dysartrie wordt binnen de logopedie onderverdeeld in bulbair, myogeen en mononeuropatisch.

Spreken is meer dan articuleren en speelt zich af op 5 niveaus te weten ademhaling, stemgeving, articulatie, resonantie en prosodie. Het hoofdkenmerk in de spraak bij een ‘slappe dysartrie’ is zwakte. Op alle niveaus is de zwakte terug te vinden. De meest opvallende spraakkenmerken zijn:

- Adem:* beperkt ademvolume, beperkte ademsteun en korte spreekspanne (soms stridor)
- Stem:* zacht, veelal hees stemgeluid
- Articulatie:* beperkingen in de klankvorming door onvoldoende kracht en drukopbouw
- Resonantie:* open nasaliteit
- Prosodie:* monotonie en monodynamiek, toename duur en lengte adem-pauzes

Slikken verloopt in 5 fasen

1. *Pre-orale fase:* alles wat er zich afspeelt voordat de voeding in de mond komt
2. *Voorbereidend orale fase:* afhappen of afbijten, kauwen en bolusvorming
3. *Orale transport fase:* verplaatsing van de bolus naar de keel

4. *Faryngeale fase*: verplaatsing van de bolus naar de slokdarm
5. *Oesofageale fase*: verplaatsing bolus naar de maag

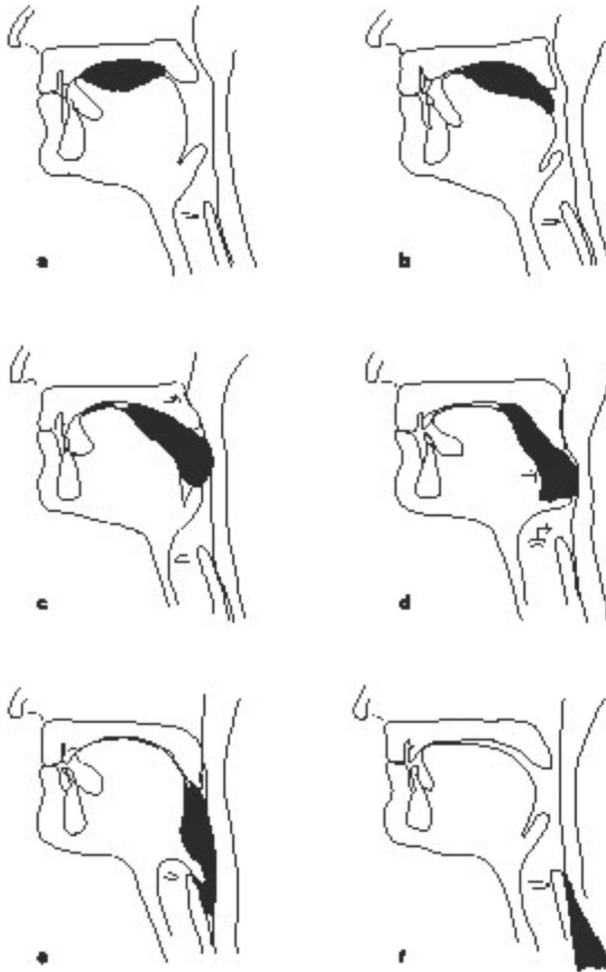


Fig. 1: Schematische weergave van de slikfasen. Met toestemming van Bohn, Stafleu, van Loghum overgenomen uit 'Handboek stem-, spraak-, taalpathologie' (Kalf, 2005).
a = voorbereidend orale fase b / c = orale transport fase d / e = faryngeale fase f = oesofageale fase

Als er problemen zijn met slikken (dysfagie) waarvoor de logopedist hulp kan bieden dan betreft het met name stoornissen in de orale en faryngeale fase en in mindere mate de oesofageale fase van het slikken.

Slikproblemen kunnen variëren in aard en ernst, maar kunnen ondanks dat de onderliggende oorzaak zwakte is, zich anders presenteren. Dit hangt mede samen met gedrag en gewoonten van patiënten, gevoelens en emoties, maar ook met de verdeling van de problematiek over de verschillende spiergroepen. Voor een optimale behandeling is een goede diagnostiek van belang.

Diagnostiek

De logopedist is veelal in staat om zich op basis van de gegevens van anamnese, oro-faciaal onderzoek, slikobservatie en sliktests een oordeel te vormen over oorzaak, ernst, risico's en mogelijkheden. Bij onverklaarbare waarnemingen of ter objectivatie van de slikstoornis of het effect van interventies kan hij een beroep doen op beeldvormende technieken.

1. *Videofluoroscopie (slikvideo)* wordt gezien als de gouden standaard voor het vaststellen van de oorzaak van het slikprobleem en de aanwezigheid van penetratie of aspiratie. Om het slikken zorgvuldig te kunnen analyseren dienen er geprotocolleerde opnames gemaakt te worden, waarbij ook de voeding / consistenties die in het dagelijks leven problemen geven, toe-gevend kunnen worden. Slikonderzoek m.b.v. videofluoroscopie biedt de mogelijkheid om de verschillende fases en de verschillende consistenties in zowel de orale als de faryngeale en oesofageale fase goed in kaart te brengen. Het onderzoek moet bij voorkeur gedaan worden in het bijzijn van een logopedist.
2. *FEES (flexible endoscopic evaluation of swallowing)*, is een eenvoudigere methode om een oordeel over het slikken te geven. Bij FEES wordt via de neus een endoscoop ingebracht, waarna de patiënt iets te eten of drinken krijgt. Daarna kan beoordeeld worden hoe het slikken verlopen is. Uitkomstmaten zijn o.a. de plaats en hoeveelheid residu, tekenen van penetratie of aspiratie.

Definitie van een slikstoornis

Ondanks alle diagnostische instrumenten blijkt het stellen van de diagnose orofaryngeale dysfagie niet altijd even eenvoudig en hanteren verschillende

disciplines soms ook verschillende criteria. Er zijn medici die pas van een slikstoornis spreken als er sprake is van penetratie of aspiratie en daarmee voorbijgaan aan de problemen in de eerdere of latere fasen. Anderen baseren hun oordeel mede op observeerbare en meetbare aspecten zoals sliktempo, slikvolume, aantal keren slikken, kuchen, residu, benodigde inspanning, kwaliteit van de spieractiviteit, hyo-laryngeale heffing en benodigde aanpassingen in de voeding. Dit sluit aan bij de definitie van Logemann (1998) die een slikstoornis definieert als: ‘difficulty moving food from the mouth to the stomach’.

Tussen ‘ongestoord slikken’ en ‘slikstoornis’ ligt echter nog een grijs gebied, dat mede gekleurd wordt door wat de patiënt zelf ervaart en de mate waarin medici en logopedisten erin slagen met behulp van medicatie, medisch ingrijpen, training, aanpassingen en compensaties de patiënt voldoende snel en veilig een ‘normale’ hoeveelheid voeding te laten slikken.

Penetratie, aspiratie en reflux

Bij penetratie is er residu waar te nemen tot het niveau boven de stemplooien. Bij aspiratie, komt de voeding onder de stemplooien tot in de trachea, wat bedreigend is voor de gezondheid. Aspiratie, stille aspiratie (aspiratie zonder hoest) of indirecte aspiratie (door residu na de slik of ten gevolge van gastro oesofageale reflux) zijn veroorzakers van terugkerende longontstekingen.

Een complicerende factor bij bulbair problemen is de zwakke hoest, waardoor residu niet gemakkelijk uit de trachea of keelholte verwijderd kan worden. Dit vergroot de risico's op het krijgen van een (verslik)pneumonie. Er is een significante relatie vastgesteld tussen post-swallow residu en longontstekingen.

‘Standaardproblemen bij dysfagie bij bulbaire zwakte / NMA’

Tabel 1. Voornaamste kenmerken van dysfagie per slikfase. (Gebruikte bronnen: Logeman 1998 en Murray 1999)

Slikfase	Voornaamste probleem
Pre-orale fase	Cognitie, psychisch functioneren, alertheid, houding, gedrag, waarneming, eetlust, conditie, enz.
Vorbereidend orale fase	Incomplete lipsluiting, traag of verminderd kauwen, verminderde manipulatie van de bolus en prematuur verlies van voeding over de tongbasis
Orale transport fase	Beperkte tongheffing, boluscontrole of tongpropulsie, vertraagde passage en residu in de mondholte
Faryngeale fase	Verminderde hyo-laryngeale heffing, retractie tongbasis of faryngeale constrictie, velofaryngeale dysfunctie, incomplete laryngeale sluiting, crico-faryngeale dysfunctie, residu na slikken en aspiratie
Oesophageale fase	Beperkte relaxatie van de upper esophageale sphincter, verminderde opening van de sphincter, slechte pharyngeale propulsie, residu in de oesophagus en reflux

Andere aandachtspunten: Respiratoire en conditionele problemen vergroten de kans op aspireren. Inspanning vóór of tijdens het eten en drinken, daar vallen het kauwen en slikken zelf ook onder, kunnen leiden tot frequenter verslikken.

Voorbeelden van ‘Specifieke spraak- en slikproblemen bij bulbaire zwakte / NMA’

Het spreken van patiënten met *myotone dystrofie*, wordt gehinderd door myotonie (relaxatieprobleem) en zwakte van de spraakmusculatuur. Myotonie manifesteert zich in de handmotoriek tijdens het opstarten van bewegingsactiviteit, maar komt ook in de spraak-, kauw- en slikmotoriek voor (“startproblemen”, tijdelijk traag spreken of onvloeïendheden zoals verlengde klanken). Bij de start van het spreken doen zich de meeste problemen voor. Een logopedist kan de invloed van myotonie reduceren m.b.v. warming-up; continue (spraak)activiteit resulteert in een toename

van het spreektempo en een afname van de variabiliteit. De extra inspanning die nodig is voor de warming-up, leidt bij MD-patiënten (adult onset), in tegenstelling tot veel patiënten met andere neuromusculaire aandoeningen, niet tot vermoeidheids- of uitputtingsverschijnselen (geen toename van de dysartrie). Het habituele spreektempo komt na warming-up overeen met dat van de gezonde controlegroep.

Patiënten met een ***eenzijdige aangezichtsverlamming*** blijken veel meer problemen met eten en drinken te hebben dan algemeen wordt aangenomen. De impact van deze problemen komt tot uiting als patiënten gevraagd wordt het aantal problemen aan te geven en de hinder die zij hiervan ondervinden op Visueel Analoge Schalen (VAS-schalen). Observaties brengen vaak nog meer problemen aan het licht evenals een reeks spontane compensaties. Kleine beperkingen in de lipmusculatuur kunnen het verregaand geautomatiseerde slikproces gemakkelijk te verstoren. Daarnaast blijkt de nervus facialis (NVII) een grotere rol te spelen bij de innervatie van de slikmusculatuur dan algemeen gedacht wordt. Het aanleren van adequate compensatiestrategieën, een taak van de logopedist, leidt tot een objectieve en subjectieve verbetering van het eten en drinken.

Bij patiënten met ***myasthenia gravis*** is aangetoond dat door enerzijds gespannenheid t.g.v. psycho-emotionele factoren (inspanning zonder zichtbare activiteit) en anderzijds motorische onrust en een te hoog activiteitsniveau (zichtbare activiteit) de spraak- en slikproblemen van de patiënt onbewust en onnodig versterkt worden. Hierdoor belandt hij in een negatieve spiraal en verslechtert zijn functioneren. Een logopedist kan d.m.v. passieve therapie gericht op totale ontspanning, echte rust, afstemming van het activiteitsniveau op de mogelijkheden en dagschema's vaak in korte tijd het functioneren verbeteren, zonder dat de hoeveelheid medicatie verhoogd wordt.

Patiënten met ***oculofaryngeale spierdystrofie*** (OPMD) kantelen hun hoofd achterover (retroflexie) om ondanks de ptosis goed te kunnen zien. Aangetoond is dat het slikken, ook bij gezonde proefpersonen, bemoeilijkt wordt door het hoofd in retroflexie te houden. Omdat het slikken bij OPMD-patiënten al gehinderd wordt door faryngeale zwakte en dysfunctie van de

bovenste slokdarmsfincter moet een verdere belemmering van het slikken door de retroflexie tegengegaan worden omdat dit de kans op aspiratie verhoogt of slikken (bijna) onmogelijk maakt. Er blijkt een significante correlatie te bestaan tussen de ernst van de ptosis enerzijds en het aantal graden retroflexie en de ernst van de dysfagie anderzijds.

Een logopedist kan de optimale houding bepalen en aanleren. Hij kan dan tegelijkertijd de aanwezige slikproblemen, samenhangend met faryngeale zwakte en dysfunctie van de bovenste slokdarmsfincter, onderzoeken en behandelen.

Bij *facioscapulohumerale spierdystrofie* (FSHD), was het hebben van een slikprobleem een exclusie criterium. Bij een, op basis van een vragenlijst, geselecteerde groep FSHD-patiënten is m.b.v. zowel een slikonderzoek als een videofluoroscopisch onderzoek vastgesteld dat 7 van de 8 patiënten een milde tot matige slikstoornis hebben. Deze uit zich in verlies van voedsel uit de mond, het verdelen van de voedingsbolus in kleinere hoeveelheden, frequent slikken, faryngeaal residu, vertraagde faryngeale passage, kuchen / hoesten en compensatoire bewegingen. M.b.v. MRI-scans is aangetoond dat het tongvolume bij een aantal patiënten verminderd is. Daarnaast is zwakte van kaak, lippen en tong vastgesteld. FSHD-patiënten klagen zelf niet vaak over slikproblemen wat mogelijk samenhangt met het langzaam progressieve karakter van het ziektebeeld. Patiënten hebben daardoor de tijd om hun eetgewoonten en -gedrag te veranderen door bijvoorbeeld de consistentie of de hoeveelheid voeding aan te passen of trager te gaan eten en drinken.

Conclusie

De diagnostiek en behandeling van kauw- en slikstoornissen, inclusief problemen met de speekselcontrole, zijn kennisgebieden die de laatste jaren een enorme groei hebben doorgemaakt. Er wordt, met name daar waar medici, paramedici en andere zorgverleners elkaar gevonden hebben in hoog tempo nieuwe kennis gegenereerd. Het belang van een snelle en goede diagnostiek en behandeling van kauw-, slik- en voedingsproblemen wordt steeds duidelijker. Ondervoeding en dehydratie kunnen tot een groot aantal complicaties leiden, zoals verminderde zelfstandigheid, afname van de weerstand, verhoogde gevoeligheid voor infecties, grotere zorgvraag en

een grotere consumptie van medicatie en drink- / sondevoeding. Terwijl aspiratiepneumonieën bij een aantal neuromusculaire en neurodegeneratieve aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak zijn. Indien een patiënt aangeeft slikproblemen te hebben of de hulpverlener twijfels heeft t.a.v. de slikcapaciteiten van een patiënt of de veiligheid van zijn slikken, is een verwijzing naar een gespecialiseerd logopedist geïndiceerd.

LITERATUUR

1. Tieleman AA, Knuijt S, van Vliet J, de Swart BJM, Ensink R, van Engelen BGM. Dysphagia is present but mild in myotonic dystrophy type 2. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19: 196-198
2. van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, van Bruggen HW, de Swart BJM, Sie LTL, Steenks MH, de Groot IJM. Dysphagia in spinal muscular atrophy type II, more than a bulbar problem? *Neurology* 2009; 73: 1787-1791.
3. de Swart BJM. Speech therapy in patients with neuromuscular disorders and Parkinson's disease. Diagnosis and treatment of dysarthria and dysphagia. Thesis RU 2006
4. de Swart BJM, van Engelen BGM, van de Kerkhof JPBM, Maassen BAM. Myotonia and flaccid dysarthria in patients with adult-onset Myotonic Dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75: 1480-1482.
5. de Swart BJM, van Engelen BGM, Maassen BAM. Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy. *Journal of Communication Disorders* (in press).
6. de Swart BJM, Verheij JCGE, Beurskens CHG. Problems with eating and drinking in patients with unilateral peripheral facial paralysis. *Dysphagia* 2003; 18: 267-273.
7. de Swart BJM, Padberg GW, van Engelen BGM. Less is more: treatment of aggravating behaviour in Myasthenia Gravis patients with dysphagia. *European Journal of Neurology* 2002; 9: 688-689.
8. de Swart BJM, van der Sluijs BM, Vos AMC, Kalf JG, Knuijt S, Cruysberg JRM, van Engelen BGM. Ptosis aggravates dysphagia in patients with oculopharyngeal muscle dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77: 266-268
9. Wohlgemuth M, de Swart BJM, Kalf JG, Joosten FBM, van der Vliet AM, Padberg GW. Dysphagia in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2006; 66: 1926-1928.
10. Logemann JA, Evaluation and treatment of swallowing. Pro-ed, Austin, 1998.
11. Murray J. Manual of Dysphagia Assessment in Adults. San Diego/London: Singular Publishing Group, 1999.

DYSFAGIE BIJ BULBAIRE ZWAKTE

C. Wijnen

Inleiding

Door bulbaire spierzwakte kunnen er tijdens het ziektebeloop van neuromusculaire aandoeningen slikproblemen optreden. Deze kunnen leiden tot aspiratie en afname van voedings- en vochtintake met risico op ondervoeding ofwel klinische depletie met onbedoeld gewichtsverlies en versterkt verlies van spiermassa en dehydratie als gevolg.

Door heterogeniteit in typen nma en onvoldoende data over frequentie, ernst en progressie wordt het inzicht in bulbaire zwakte bemoeilijkt. Daarnaast kan de soort spierzwakte per nma en per individu verschillen. Door toename van de levensverwachting wordt soms bulbaire zwakte als nieuwe stoornis zichtbaar (bijvoorbeeld door ERT bij infantiele vorm van Pompe, Duchenne). Bulbaire zwakte kan tezamen met ademhalingsinsufficiëntie de angst voor verslikken doen toenemen met als gevolg een risico op toename van ondervoeding. Daarnaast kunnen er complicerende factoren ontstaan zoals vermoeibaarheid, ADL-afhankelijkheid, psychische en sociale problematiek.

Rol diëtist

De rol van de diëtist bij bulbaire zwakte is, veelal in samenwerking met logopedist en (in klinische setting) verpleegkundige, het analyseren van de voedingstoestand, het streven naar een adequate voeding door middel van aanpassen van de consistentie en het verbeteren en bewaken van een goede voedingstoestand door aanvulling van tekorten, indien nodig met dieetpreparaten.

Slikproces

Ook de laatste fase van voedselintake en slikken, vanaf de bovenste slokdarmsfincter tot aankomst in de maag via de onderste slokdarmsfincter, is relevant voor de diëtist. Motiliteitsstoornissen in de slokdarm kunnen leiden tot verminderde eetlust en gastro-oesofageale reflux kan eveneens aanleiding zijn tot aspiratie. Bij enkele typen nma is een combinatie van stoornissen in zowel de orofaryngeale als oesofageale fase bekend.

Motiliteitsstoornissen in de slokdarmfase komen met name voor bij Myotone Dystrofie, Myasthenia Gravis en Myositis. Behalve een vertraagde passage waardoor een opgeblazen gevoel ontstaat, kan gastro-oesofageale reflux het gevolg zijn. Reflux wordt o.a. beschreven bij kinderen met Spinale Musculaire Atrofie en Congenitale myopathiën. Reflux gaat samen met een hogere prevalentie van respiratoire symptomen. Klachten van reflux kunnen bestaan uit zuurbranden, regurgitatie, dysfagie en hypersecretie van speeksel.

Behandeling door diëtist

Ter preventie of vermindering van aspiratie dient de consistentie te worden aangepast. De diëtist en logopedist bepalen in gezamenlijk overleg welke voedingsconsistentie (dik of dun vloeibaar, gemalen, enz.) geschikt is evenals de mogelijkheden voor orale en/of niet-orale intake. Bij het wijzigen van de consistentie zijn met name de deeltjesafmetingen en de reologische eigenschappen (dikte of mate van vloeibaarheid) van belang. In de instelling heeft de diëtist een instellingsspecifieke voedingsconsistentiematrix ter beschikking; voor de poliklinische patiënt wordt individueel de beste oplossing voor thuis besproken.

Bij nma verloopt het proces van bulbair zwakte vaak progressief. De volgorde van voedselkeuze door de diëtist is orale voeding (zacht, gemalen, vloeibaar), oraal met bij-of drinkvoeding, oraal met gedeeltelijke sondevoeding en volledige sondevoeding. Parenterale voeding kan geïndiceerd zijn bij een combinatie van dysfagie en gastrointestinale motiliteitsstoornissen (bijvoorbeeld bij mitochondriële aandoeningen). Wanneer bulbair zwakte leidt tot (ver)slikstoornissen bij vloeistoffen kunnen verdikkingsmiddelen gebruikt worden. Bij vloeibare voeding moet gelet worden op een lage energiedichtheid bij een groot volume, eentonigheid in smaak, te weinig voedingsvezels en versterkte slijmvorming door hoog gebruik van zoete melkproducten.

Wanneer de ernst van bulbair zwakte zodanig toeneemt dat eten en drinken niet veilig meer mogelijk is met aangepaste consistentie of de orale intake lager blijft dan de energiebehoefte, is sondevoeding geïndiceerd. Er zijn diverse toedieningswegen mogelijk: neusmaagsonde, PEG of PRG en incidenteel postpylorisch via PEJ (jejunumsonde via PEG) of jejunostomie. De toedieningswijze bij voeden over de maag kan plaatsvinden via bolus

in het ritme van de maaltijden, intermitterend of continu. Sondevoeding direct in duodenum of jejunum wordt altijd continu, via een voedingspomp toegediend. Mogelijke complicaties bij sondevoeding zijn aspiratie; refeeding syndroom (metabool); diarree, obstipatie en braken (gastrointestinaal) en verstopping of dislocatie van de sonde (mechanisch). Een neusmaagsonde en PEG verminderen wel het risico van aspiratie van sondevoeding, maar niet van aspiratie van eigen secreties en reflux. Intrahejunaal voeden met het leeghouden van de maag vermindert het risico op aspiratie.

Meetinstrumenten

Er bestaat geen standaard voor het bepalen van ziektegerelateerde ondervoeding bij nma. Algemene screeningsinstrumenten zoals MUST en SNAQ geven een grove indicatie van het ontstaan / bestaan van ondervoeding. Voor kinderen is recent de STRONG-kids ontwikkeld. Spierziekten worden daarbij genoemd in de lijst van hoog risico ziektebeelden.

Er bestaat geen gevalideerd screeningsinstrument ter bepaling van dehydratie. Rehydratie vindt plaats met orale voedingsmiddelen of dranken, sondevoeding of infuusvloeistof.

Het bepalen van de voedingsbehoefte en de lichaamssamenstelling is lastig. Er zijn nauwelijks gevalideerde meetinstrumenten voor nma. Voor ALS is een aangepaste bio-impedantie meetmethode gevalideerd. Voor Duchenne bestaat een gevalideerde lengte naar gewicht groeicurve. Indirecte calorimetrie lijkt globaal geschikt te zijn om het energieverbruik in rust te schatten. Bio-impedantiemetingen kunnen bij rechtop zittende volwassenen met Duchenne weliswaar enig inzicht geven in de lichaamssamenstelling, maar de hoeveelheid spiermassa wordt niet gemeten. Recent zijn enkele onderzoeken uitgevoerd met DXA-scans waarbij het drie-compartimentenmodel inzicht geeft in de verschillen in lichaamssamenstelling tussen Duchenne en FSHD in vergelijking met de gezonde populatie. Het bepalen van de mate van ondervoeding vereist daarom expertise van de diëtist. Bij ondervoeding wordt rekening gehouden met de energiebehoefte, die afhankelijk is van het type nma, en het refeeding syndroom. Bij de start van energieverrijkte voeding wordt maximaal 20 kcal. per kg actueel lichaamsgewicht gegeven. Bulbaire zwakte leidt bij kinderen vaak tot een afname in voedselintake. Correctie van de voedingstoestand wordt met het stijgen van de leeftijd steeds moeilijker. De met de ziekte samenhangende voedingsfactoren

en verminderde mobiliteit beïnvloeden de lengtegroei in negatieve zin. De aanwezigheid van ademhalingsinsufficiëntie, bijvoorbeeld geringe hoestkracht en desaturatie tijdens het eten, kan het risico op en de ernst van ondervoeding en failure to thrive versterken. Voor kinderen geldt als algemene maat dat er sprake is van ondervoeding bij een afbuigende groeicurve: < -2 SDS gewicht naar leeftijd of < -2 SDS gewicht naar lengte of afname > 1 SD in 3 maanden. Failure to thrive is een belangrijke indicatie voor interventie, indien nodig agressief, met sondevoeding (bijvoorbeeld bij SMA, congenitale en mitochondriële aandoeningen) die in de praktijk steeds vaker wordt toegepast.

Tenslotte

Gerandomiseerde trials ter behandeling van bulbair zwakte bij nma ontbreken. Trials met voeding zijn nauwelijks mogelijk omdat blinding niet uitvoerbaar is en randomisatie onethisch. Daardoor is niet bewezen welke behandeling het meest geschikt is voor een individuele patiënt. Dit geldt niet alleen voor voedingsadvisering inclusief enterale voeding, maar ook voor botuline-behandelingen en chirurgische interventies zoals myotomie. Wel bestaat er een ruime mate van practice based, diëtistische kennis en in toenemende mate verschijnen onderzoeksbeschrijvingen van prospectieve of retrospectieve observatiestudies. Zo is bekend dat een PEG in het algemeen leidt tot behoud of toename van lichaamsgewicht en tot afname van longinfecties bij nma en daardoor minder hospitalisaties.

Om de kennis rond voedingsinterventies bij nma, waaronder bulbair zwakte, te vergroten zijn door het kennisnetwerk Diëtisten voor Spierziekten dieetbehandelingsrichtlijnen ontwikkeld en gepubliceerd voor ALS/PSMA en Duchenne/andere infantiele en juveniele spierziekten.

LITERATUUR

1. Aloysius A, Born P, Kinal M, et al. Swallowing difficulties in duchenne muscular dystrophy: indications for feeding assessment and outcome of videofluoroscopic swallow studies. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12 (3): 239-45.
2. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: Clinical guidelines. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 195-213.
3. Hill M, Hughes T, Milford C. Treatment for swallowing difficulties (dysphagia) in chronic muscle disease (Review). *The Cochrane Library* 2005, Issue 2.
4. Jones HN, Muller CW, Lin M, et al. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. *Dysphagia* 2009; epub 10-9-2009.
5. Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr* 2009; epub 14-7-2009.
6. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: Clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc* 2007; 82 (4): 441-47.
7. Ramelli GP, Aloysius A, King C, et al. Gastrostomy placement in paediatric patients with neuromuscular disorders: indications and outcome. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 367-71.
8. Seguy D, Michaud L, Guimber D, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in pediatric forms of neuromuscular diseases. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 298-304.
9. Skalsky AJ, Han JJ, Abresch RT, et al. Assessment of regional body composition with dual-energy x-ray absorptiometry in duchenne muscular dystrophy: correlation of regional lean mass and quantitative strength. *Muscle Nerve* 2009; 39: 647-51.
10. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22: 1027-1049.

Websites

<http://www.stuurgroepondervoeding.nl>

<http://www.espen.org/espenguidelines.html>

NVD-netwerk Diëtisten voor Spierziekten

jcwijnen@home.nl en d.schroder@roessingh.nl

DE SLAPPE ZUIGELING: 10 GOUDEN REGELS

A. Verrips en O.F. Brouwer

1. De eerste vraag bij een slappe zuigeling is of sprake is van een aandoening van het centrale of perifere zenuwstelsel.

Inleiding

De slappe zuigeling vormt voor de clinicus een diagnostische uitdaging. De klinische beoordeling is voor de niet geoefende onderzoeker lastig. Daarbij moeten een tweetal elementaire vragen beantwoord worden. In de eerste plaats of het kind alleen hypotoon is of dat daarnaast tevens sprake is van spierzwakte. Daarnaast of in het geval van een vertraagde motorische ontwikkeling ook de mentale ontwikkeling achterblijft. In combinatie met beoordeling van de aard en verdeling van de hypotonie en de reflexen kan dit leiden tot een juiste functionele en anatomische lokalisatie van de onderliggende aandoening (Tabel 1). De uitgebreide differentiaaldiagnose omvat erfelijke en verworven aandoeningen van centraal en perifeer zenuwstelsel. Dit hoofdstuk beoogt de clinicus hulp te bieden bij het onderzoek van de slappe zuigeling ('floppy infant'). De belangrijkste elementen zijn daartoe vastgelegd in een tiental stellingen. De ruimte ontbreekt om de afzonderlijke ziektebeelden zelf uitgebreid te behandelen. Hiervoor wordt verwezen naar de bestaande literatuur. [1-4]

Tabel 1. Klinisch patroon van hypotonie/spierzwakte in relatie tot lokalisatie onderliggende aandoening

Origine van hypotonie	Structurele lokalisatie	Klinisch patroon
Centraal / supraspinaal	– Hersenen	– Centrale hypotonie
	– Hersenstam	– Axiale hypotonie op voorgrond
	– Craniovertebrale overgang, cervicale ruggenmerg	– Levendige reflexen
Perifeer / motor unit	– Voorhoorncel	– Gegeneraliseerde zwakte (diafragma, gelaat en sfincters vaak gespaard)
		– Afwezige reflexen
		– Fasciculaties
	– Perifere zenuw	– Distale zwakte met atrofie
		– Afwezige reflexen
	– Neuromusculaire overgang	– Zwakte oog- en bulbair spieren
		– Normale reflexen
	– Spier	– Proximale zwakte
		– Lage reflexen
		– Contracturen

Anamnese

Verminderde kindsbewegingen tijdens de zwangerschap kunnen wijzen op reeds antenataal bestaande hypotonie. Een polyhydramnion in de laatste maanden van de zwangerschap kan berusten op slikstoornissen van het kind. Gegevens omtrent de perinatale periode zijn van belang ter beoordeling van mogelijke asfyxie. Een intrauterien zich al manifesterende onderliggende aandoening als een congenitale myopathie geeft een verhoogd risico op perinatale asfyxie. Beademingsbehoefte en sondevoeding zijn geen uitzondering bij de slappe baby. Slecht zuigen, slikproblemen, met geopende ogen slapen, zacht huilen en regelmatig optredende luchtweginfecties kunnen stuk voor stuk aanwijzing zijn voor spierzwakte. Altijd moet gevraagd worden naar aandoeningen in de naaste familie en naar verwantschap van de ouders. Vraag expliciet naar cataract en hartritmestoornissen die kunnen voorkomen bij de dominant overervende *myotone dystrofie (ziekte van Steinert)*. Het verdient in voorkomende gevallen aanbeveling om een stamboomtekening te maken van tenminste drie generaties.

2. Denk bij aanhoudende hypotonie na perinatale asfyxie aan een pré-existente neuromusculaire aandoening.

Onderzoek

Het kinderneurologisch onderzoek begint met observatie van het kind. Neem hier ruim de tijd voor. De bevindingen zijn voor een belangrijk deel afhankelijk van de toestand van het kind (slappend, wakker, huilend, voedingstoestand), en soms moet u hiervoor terugkomen. In liggende houding lijken alle hypotone kinderen op elkaar, ongeacht de oorzaak. Er is algehele bewegingsarmoede, de benen liggen in volledige exorotatie en abductie op de onderlaag (kikkerhouding) en de armen liggen gestrekt langs het lichaam of gebogen met de handjes naast het hoofd. Het hoofd kan aan de achterzijde of aan de zijkanten gaan afplatten en een kale plek vertonen doordat het kind steeds in dezelfde houding ligt. De fontanel kan opvallend groot zijn (bijv. bij het *syndroom van Zellweger*). Wat is de hoeveelheid beweging en de kwaliteit van de bewegingen? Is het bewegingspatroon symmetrisch of asymmetrisch, welke laatste op pathologie van het centrale zenuwstelsel (CZS) kan wijzen. Zijn er andere aanwijzingen voor CZS pathologie zoals de aanwezigheid van epileptische aanvallen, abnormale oogbewegingen, frequente apneus of bewustzijnsdaling? Zijn er dysmorphieën aanwezig, is sprake van multipele contracturen (arthrogryposis)? Zijn er stoornissen in de trofiek van de musculatuur? Bij zuigelingen kan dit overigens moeilijk te zien zijn vanwege de hoeveelheid babyvet. De *ziekte van Pompe* gaat juist gepaard met een dikke tong en stevige verdikte spieren ten gevolge van glycogeenstapeling. Is er sprake van een abnormale thoraxvorm, zoals een klokvormige thorax bij *spinale spieratrofie (SMA)*? Wat is de kwaliteit van de ademhaling? Bij een *SMA type 1* is vaak sprake van een paradoxale ademhaling. Bij het inademen treedt daarbij intrekking op van de thorax en worden hulpademhalingsspieren ingeschakeld. Omdat het diafragma niet verlamd is zet de buik tijdens de inspiratiefase uit. Een voorbeeld van een congenitale aandoening die heel sterk lijkt op de *SMA type 1* is de eveneens recessief overervende *spinal muscular atrophy with respiratory distress (SMARD)*. Bij deze aandoening is juist sprake van een diafragmaparalyse, naast een ernstige axonale sensomotore polyneuropathie. Deze diafragmabetrokkenheid geeft een wezenlijk ander ademhalingspatroon. Fasciculaties zijn bij jonge kinderen uitsluitend in de tong te zien vanwege

de dikke laag subcutaan vetweefsel in armen en handen. Bijzondere uiterlijke kenmerken (dysmorphieën) vormen soms een belangrijke clou voor de diagnose. Voorbeelden daarvan zijn syndromale aandoeningen zoals het *Down syndroom* en het *Prader-Willi syndroom*.

3. Kijk bij elke slappe zuigeling naar de tong: fasciculaties suggereren spinale spieratrofie, een dikke tong de ziekte van Pompe.

Na de observatie volgt het actieve deel van het onderzoek dat ook weer sterk afhankelijk is van de toestand waarin het kind zich bevindt. Het beeld van de ‘floppy infant’ wordt klinisch gekenmerkt door bizarre en ongewone houdingen van het kind, verminderde weerstand bij passief bewegen van de ledematen en toegenomen beweeglijkheid van gewrichten. Deze ‘floppiness’ (hypotonie) moet onderscheiden worden van spierzwakte, een verminderde kracht in één of meer spieren.

Bij kinderen die in rust al een hypotone indruk maken, worden een aantal testen gedaan om een betere indruk van de hypotonie te krijgen. Bij de tractierespons, waarbij het kind vanuit liggende houding aan de handen wordt opgetrokken, blijft het hoofd teveel achter (‘headlag’) en worden de armen onvoldoende in de elleboog gebogen. De benen, welke in de normale situatie worden gebogen in de heupen en knieën, blijven in de pathologische situatie op de onderlaag liggen. Als het kind in zittende houding wordt gebracht valt het hoofd voorover, de schouders en armen hangen naar beneden. De wervelkolom wordt daarbij sterk gebogen. Bij het iets oudere kind is er sprake van een ‘sacraalzit’ door de aanwezige hypotonie van de axiale musculatuur. Als het kind onder de oksels wordt opgetild, zakt het als het ware tussen de handen van de onderzoeker door (‘slipping through’). Bij het horizontaal houden van het kind op de buik (horizontale suspensie) wordt het hoofd onvoldoende opgetild en is het niet in staat de rug te strekken.

4. Hypotonie is niet hetzelfde als spierzwakte.

Hoe jonger het kind, hoe moeilijker het is om vast te stellen of er naast hypotonie ook sprake is van een milde of matige spierzwakte. Bij een wat ernstiger spierzwakte is het zeer jonge kind onvoldoende in staat om de zwaartekracht te overwinnen. Als een baby met een speelgoedje kan

spelen als de arm wordt ondersteund, maar niet zelf de hand naar de mond kan brengen, dan wijst dat op zwakte van de proximale armspieren. Als een kind van 2 maanden of ouder niet in staat is om in buikligging ook maar eventjes het hoofd van de onderlaag op te tillen, dan suggereert dat zwakte van de nekextensoren. Vooral bij pasgeborenen kan men de reactie op pijnprikkels aan handen en voeten gebruiken om de spierkracht van de extremiteiten te beoordelen, terwijl men tegelijkertijd de gelaatsmimiek kan observeren (intact bij *SMA*, meestal aangedaan bij congenitale myopathie). De peesreflexen zijn van belang. Hoge reflexen suggereren een centrale functiestoornis. Volledige areflexie bij een nog redelijke spierkracht wijst op een aandoening van de perifere zenuw of voorhoorncellen, terwijl peesreflexen die verlaagd zijn overeenkomstig de ernst van de spierzwakte meer pleiten voor een myopathie. Tevens is van belang om vast te stellen of er sprake is van organomegalie (bijvoorbeeld de lever bij *M. Pompe* en *Zellweger syndroom*).

5. Expliciete spierzwakte bij een hypotoon kind wijst op een aandoening van de motor unit (neuromusculaire aandoening).

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose bij een ‘floppy infant’ is zeer uitgebreid (tabellen 1 en 2). Hypotonie met duidelijke spierzwakte is kenmerkend voor de groep van neuromusculaire aandoeningen. Deze term ‘neuromusculaire aandoeningen’ is een verzamelnaam voor een groot aantal ziekten van de motorunit, die bestaat uit de motorische voorhoorn cel, het perifeer motorisch neuron, de neuromusculaire overgang en tenslotte de spier. Er bestaat daarnaast een scala van aandoeningen die gepaard gaan met hypotonie zonder expliciete spierzwakte, dan wel zich presenteren met hypotonie in combinatie met een vertraagde motorische ontwikkeling.

Tabel 2. Enkele oorzaken van hypotonie bij de zuigeling en mogelijke aanvullende diagnostiek [5,6,7]

A. CENTRAAL

1. Systemische ziekte

- a. Sepsis
- b. Decompensatio cordis (congenitaal hartvitium)

2. Syndroomaal

- a. Prader-Willi syndroom *micro-array (deletie 15q11)/DNA*
- b. Down syndroom **karyotypering**

3. Metabool

- a. Zellweger syndroom *pipecolinezuur serum, ZLKV/DNA*

4. Structurele CZS aandoeningencerebrale MRI (evt. cervicale MRI)

- a. Cerebrale dysgenese
 - b. Post-hypoxisch-ischemische encefalopathie
 - c. Craniovertebrale overgang: Chiari-malformatie, traumatisch letsel
-

B. PERIFEER

1. Voorhoorn *DNA, eventueel EMG/echo, eventueel spierbiopsie*

- a. Spinale spieratrofie

2. Perifere zenuw *DNA/ EMG, eventueel echo, eventueel zenuwbiopsie*

- a. Congenitale hypomyeliniserende neuropathie
- b. Hereditaire motore-sensore polyneuropathie(HMSN)
- c. Vroeg debuterende axonale polyneuropathie (SMARD)

3. Neuromusculaire overgang maternale serum anti-Ach/anti-MusK receptorantistoffen, EMG, DNA

- a. neonatale myasthenie
- b. congenitale myasthenie
 - AChR deficiëntie
 - slow-channel syndroom

4. Spier

- a. Congenitale (structuur)myopathie *spierecho, spierbiopsie (LM + EM), DNA*
 - central core disease
 - nemaline myopathie
 - centronucleaire (myotubulaire) myopathie
 - b. Congenitale spierdystrofie *spierecho, spierbiopsie (LM (+ IHC)+ EM), DNA*
 - I. Niet-syndroomaal
 - Type 1C congenitale musculaire dystrofie (CMD) (FKRP, fukutin-related protein)
 - Merosine-deficiënte CMD (LAMA2)
-

II. Syndromaal

Fukuyama CMD (FCMD, fukutin)

Muscle eye brain disease (MEB, POMGNT1)

Walker-Warburg syndroom (WWS, POMT1, POMT2)

c. Congenitale myotone dystrofie *EMG moeder; DNA*

d. Ziekte van Pompe *zure maltase activiteit in leukocyten*

Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel zijn de meest voorkomende oorzaken van hypotonie, die niet berusten op een neuromusculair probleem. Op grond van begeleidende verschijnselen kan men een dergelijke centrale aandoening aannemelijk maken (zie eerder). Men denke hierbij vooral aan ontwikkelingsvertraging of zelfs regressie, afwijkende schedelgroei, convulsies, hoge reflexen of specifieke uitwendige stigmata.

Hypotonie is een aspecifiek symptoom van een groot aantal stofwisselingsziekten en is meestal ook aanwezig bij kinderen met een ernstige systemische aandoening zoals een sepsis. Voorbeelden van metabole ziekten die zich met slappe presenteren zijn het *Zellweger syndroom* (deze kinderen hebben meestal een opvallend grote fontanel), een van de vele peroxisomale ziekten, en de *ziekte van Pompe*, een lysosomale stapelingsziekte.

6. Denk bij een slappe zuigeling ook altijd aan een acute infectie of een ernstige cardiale of metabole aandoening.

Omdat de differentiaal diagnose van een slap kind erg uitgebreid is (en dikwijls orgaanspecialist overstijgend) is de initiële diagnostiek niet zelden een multidisciplinaire aangelegenheid. Bij ernstige slappe wordt de baby meestal direct opgenomen en heeft de kinderts-neonatoloog een coördinerende rol. Bij mildere slappe zal het kind via de huisarts naar kinderarts of kinderneuroloog worden verwezen. Het in een vroeg stadium consulteren van klinisch geneticus, kinderfysiotherapeut of kinderarts met specifieke expertise op het gebied van metabole ziekten is beter dan daarmee te wachten tot een grote hoeveelheid aanvullende diagnostiek al is gedaan.

Aanvullend onderzoek

De aard en omvang van de aanvullende diagnostiek is vooral afhankelijk van de differentiaaldiagnose die men op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek heeft opgesteld. Ook hierbij is het onderscheid tussen hypotonie met en zonder spierzwakte weer van belang.

Laboratoriumonderzoek

Bij slappe kinderen met spierzwakte zonder bijkomende verschijnselen is het zinvol in bloed de concentraties van lactaat, pyruvaat, carnitine en aminozuren te bepalen. Bij verdenking op een neurometabole aandoening zonder dysmorphieën met een acuut ontstaan en een progressief beloop is spoeddiagnostiek in urine (o.a. organische zuren) en bloed (o.a. glucose, ammoniak, aminozuren en vrij en totaal carnitine) geïndiceerd. Het verzamelen van lichaamsvloeistoffen in de acute fase voorkomt de noodzaak tot potentieel gevaarlijke functietesten en maakt het mogelijk om spoedig een adequate behandeling te starten. Een voorbeeld van een organisch zuur syndroom is *propionacidemie*. Een pasgeborene met deze aandoening kan extreem hypotoon zijn met areflexie. Laboratorium onderzoek toont een ernstige metabole acidose op basis van een sterk verhoogd serum propionzuur. Bij verdenking op een neurometabole aandoening met dysmorphieën en een chronisch beloop wordt onderzoek op lysosomale stapelingsziekten, peroxisomale ziekten (serum zeer lange keten vetzuren, fytaanzuur, pipecolinezuur en galzuursynthese intermediären), en onderzoek naar stoornissen in de glycosylering (*congenital disorders of glycosylation*, transferrine isoelectrische focusering) aanbevolen. Tevens is afhankelijk van de bijkomende verschijnselen bij neurometabole aandoeningen soms liquor onderzoek gewenst (o.a. aminozuren en neurotransmitters).

Het enzym creatine kinase (CK) kan bij myopathieën van licht tot matig tot zeer ernstig verhoogd zijn, vooral bij de congenitale spierdystrofie en in mindere mate bij de structuurmyopathieën. Een normaal CK sluit weliswaar een Duchenne of Becker spierdystrofie uit, maar vrijwel geen enkele andere neuromusculaire ziekte!

Bij myasthenia gravis kunnen soms antilichamen tegen acetylcholine receptoren worden aangetroffen. Bij zuigelingen gaat het overigens vrijwel uitsluitend om vormen van myasthenie waarbij deze antilichamen ontbreken,

de congenitale myasthenieën. Een neostigmine-test kan ook bij die vormen als diagnosticum worden gebruikt.

Bepaling van de zure maltase activiteit in de leukocyten kan worden verricht bij verdenking op de *ziekte van Pompe*, serum en liquor lactaat bij de verdenking op een mitochondriële aandoening.

Bij de meeste primaire myopathiën en neuropathiën wordt geen aanvullend metabool onderzoek verricht.

7. Een normaal CK sluit een Duchenne/Becker spierdystrofie uit, maar geen enkele andere neuromusculaire aandoening.

Chromosomen onderzoek

De bekendste chromosoomafwijkingen waarbij slapte optreedt is het *Down syndroom*, maar daar is de slapte in de regel niet de ingang voor de diagnose, maar de algehele indruk van de baby. *Prader-Willi syndroom* is de bekendste chromosoomafwijking, waarbij de slapte neonataal het belangrijkste symptoom is. Vele ander cytogenetische afwijkingen gaan gepaard met hypotonie, maar dan in de regel is dit niet als ‘hoofd’ symptoom.

Heeft een slappe baby duidelijke dysmorphe kenmerken, dan is er een indicatie voor een chromosomen onderzoek. Sinds kort is het klassieke chromosomenonderzoek (karyotypering, gericht FISH onderzoek al dan niet gevolgd door MLPA) vervangen door een techniek waarbij met een veel hogere resolutie simultaan zeer veel punten op het humane genoom worden geanalyseerd op het voorkomen van duplicaties en deleties, het zogenaamde whole genome array (WGA) onderzoek.

Moleculair-genetisch (DNA) onderzoek

Bij een aantal neuromusculaire aandoeningen die gepaard gaan met congenitale hypotonie is mutatie onderzoek mogelijk en kan DNA onderzoek verricht worden, nog voordat meer invasieve diagnostiek zoals een spierbiopsie nodig is (zie verder). Voor de praktijk is het van belang te weten of (de plaats van) het gen voor de ziekte bekend is, of niet. Zo niet, dan is DNA onderzoek niet mogelijk. Als het gen rechtstreeks onderzocht kan worden, en mutaties verantwoordelijk voor de aandoening bekend zijn, is direct onderzoek bij een individuele patiënt en bij familieleden at risk mogelijk.

Bij sommige genen kan dit een moeizame speurtocht zijn met vele mogelijke mutaties in hetzelfde gen (b.v. het gen voor *merosine negatieve congenitale spierdystrofie*, waar elke familie een eigen mutatie heeft), bij andere genen is dit relatief simpel omdat vaak dezelfde mutatie aangetroffen wordt (b.v. bij *SMA type 1*). Als in een familie een bepaalde mutatie vastgesteld is, dan kunnen familieleden, als zij dat willen, relatief gemakkelijk ook onderzocht worden.

Electromyografisch onderzoek (EMG)

Dit onderzoek omvat drie belangrijke onderdelen:

1. Meting van geleiding van perifere zenuwen (motorisch en sensibel) door middel van oppervlakte-elektroden. Met name bij aandoeningen van de myelineschede van de perifere zenuwen is deze geleiding vertraagd.
2. Onderzoek van de spontane spieractiviteit en de activiteit bij aanspanning door middel van een concentrische naaldelektrode. Aandoeningen van de spieren zelf, maar ook van de aanvoerende perifere zenuwen kunnen karakteristieke afwijkingen geven die goed van elkaar zijn te onderscheiden.
3. Onderzoek van de neuromusculaire transmissie.

Het EMG heeft zeker betekenis bij de diagnostiek van *spinale spieratrofie*, perifere neuropathie, *Guillain-Barré*, *congenitale myotone dystrofie* (vooral EMG bij de moeder!) en neuromusculaire transmissiestoornissen (*myasthenia gravis*). Voor de diagnostiek van de andere myopathieën is de rol van het EMG beperkt en gezien de belasting van het onderzoek geen eerste keus.

8. Het EMG heeft bij de slappe zuigeling een beperkte plaats; belangrijkste indicaties vormen verdenking op een voorhoorncelaandoening, een perifere neuropathie en (congenitale) myasthenie.

Echografie van de spier

Neuromusculaire aandoeningen kunnen leiden tot structurele veranderingen in de spier, die waarneembaar zijn met beeldvormende technieken. Voor de diagnostiek van neuromusculaire aandoeningen wordt daarbij gebruik gemaakt van CT of MRI. Dit zijn voor kinderen doorgaans belastende

onderzoeken, omdat sedatie noodzakelijk is. Dit in tegenstelling tot echografie, dat pijnloos, relatief goedkoop en niet invasief is.[8]

Veranderingen in de spier kunnen met echografie vastgesteld en geobjectiveerd worden. Er kan informatie worden gekregen over de mate van spieratrofie, de dikte van de subcutane vetlaag (en de ratio van de spierdikte en de dikte van de subcutane vetlaag), de (in)homogeniteit en de densiteit van de spier. Verschillende neuromusculaire aandoeningen, zoals *M. Duchenne*, *spinale spieratrofie* en congenitale myopathiën leiden tot verlies van spiervezels en vervanging door vet en bindweefsel. Op het echobeeld is dit te zien aan een toename van echo-intensiteit. Neurogene aandoeningen gaan vaak gepaard met atrofie. Dit kan met echografie geobjectiveerd worden door de spierdikte te meten. Er zijn normaalwaarden opgesteld voor de spierdikte, spiervet ratio en de echo-intensiteit bij kinderen van 0-16 jaar. [9] Spieren van kinderen met een neuromusculaire aandoening hebben een significant hogere echo-intensiteit dan spieren van kinderen zonder een neuromusculaire aandoening. Dit gegeven, in combinatie met het non-invasieve karakter, maakt spierechografie uitermate geschikt voor gebruik in de initiële diagnostische fase van neuromusculaire aandoeningen. Aangezien de echo-intensiteit sterk correleert met de afwijkingen gezien in het spierbiopt kan de uitslag van de spierecho helpen bij de keuze of er een spierbiopt gedaan moet worden en zo ja, uit welke spier.

Spierbiopt

Met een spierbiopt kan een definitieve diagnose gesteld worden bij de meeste patiënten met een myopathie. Een spierbiopsie kan plaatsvinden middels een open (chirurgisch) of gesloten (bioptnaald) procedure. Bij de naaldbiopsie wordt onder lokale anesthesie met een holle naald een klein reepje spier uitgenomen. Vaak wordt gekozen voor de m. quadriceps omdat deze spier zeer vaak is betrokken bij de myopathie en anatomisch makkelijk toegankelijk is. Afhankelijk van de betrokkenheid van de diverse spieren bij het ziektebeeld kan ook gekozen worden voor een andere spier. Een spier die ernstig is aangedaan en alleen nog maar vet of bindweefsel bevat, is ongeschikt voor een biopt. Een spier waarin EMG-naaldonderzoek heeft plaatsgevonden is de eerste 6 weken daaropvolgend ongeschikt voor biopsie. Hetzelfde geldt als er intramusculaire injecties zijn toegediend. Het spierbiopt is van belang voor de diagnostiek van neuromusculaire ziekten

die met kenmerkende structurele afwijkingen in spierweefsel gepaard kunnen gaan. Congenitale spierdystrofie, congenitale structuurmyopathie en mitochondriële myopathie zijn hier voorbeelden van. Op het verkregen spierweefsel kan histologisch, histochemisch en immunocytochemisch onderzoek worden uitgevoerd. Bij verdenking op een mitochondriële ziekte wordt bovendien biochemisch onderzoek op vers spierweefsel verricht.

Overig aanvullend onderzoek

Bij bepaalde myopathieën is ook het hart betrokken, zodat er electrocardiografisch en echocardiografisch onderzoek moet worden verricht. Een electrocardiogram alleen is meestal te weinig informatief. Voor een volledige beoordeling van de cardiale functie is ook een echocardiogram noodzakelijk. Voor een gedetailleerd overzicht van cardiale betrokkenheid bij de diverse myopathieën wordt verwezen naar de betreffende literatuur. Bij verdenking op een cerebrale aandoening is beeldvormend onderzoek van de hersenen (bij voorkeur een MRI-scan) geïndiceerd.

9. De diagnostiek bij een slappe zuigeling is een multidisciplinaire aangelegenheid.

Na de bovenstaande diagnostische procedure kan meestal de definitieve diagnose worden gesteld. In sommige gevallen duurt dit moment enige maanden, bijvoorbeeld in het geval van bewerkelijk DNA onderzoek, biochemisch onderzoek van de spier, of uitbreiding van het histologisch onderzoek van het spierbiopt (aanvullende immunohistochemie of elektronenmicroscopisch onderzoek). Soms blijft het bij een werkdiagnose, welke niet verder gedifferentieerd kan worden. Een niet verder te classificeren spierdystrofie, aspecifieke myopathische veranderingen in een biopt, een axonale neuropathie zonder gendefect. In een dergelijke situatie kan worden overwogen om externe deskundigheid (nationaal of internationaal) in te schakelen.

10. Bespreek de mogelijke consequenties van diagnose en prognose met de ouders en maak adekwate vervolgafspraken

Uiteraard hangt het maken van vervolgbeleid sterk af van de gestelde diagnose. Is het een behandelbare aandoening of niet? Is de prognose infaust? Wat te doen bij te verwachten longontstekingen? Wie heeft de regie in de zorg voor deze patiënt? Wat is de gewenste controlefrequentie, door wie, en wat moet er dan onderzocht worden?

Na de diagnose volgt een periode waarin de ouders en het kind goed begeleid moeten worden. Sommige ziektebeelden gaan gepaard met een verkorte levensverwachting, andere met een verstandelijke handicap. De ouders zullen vele vragen hebben en die ook graag willen bespreken. Veel oorzaken van congenitale hypotonie zijn erfelijk en dan zijn vragen over het herhalingsrisico aan de orde. De mogelijkheden voor prenatale diagnostiek hangen af van de diagnose; als aanstaande ouders daarom vragen, moet een en ander per individuele situatie overwogen worden. Als er kinderwens bestaat en er vraag is naar het herhalingsrisico, is verwijzing naar de klinisch geneticus snel aan de orde.

Het diagnostische traject, het bespreken van de uiteindelijke diagnose en het vervolgplan vragen om duidelijkheid in de communicatie met ouders, met de andere betrokken behandelaars en met de (eventuele) verwijzer van het kind. De te verwachten duur van het diagnostische traject, de belasting voor het kind voor wat betreft het aanvullend onderzoek, en de implicaties van het te verrichten erfelijkheids onderzoek dienen duidelijk besproken te worden. Na de diagnose wordt gesproken over de prognose, inclusief het bespreken van mogelijke scenario's bij verslechtering van de klinische conditie zoals bijvoorbeeld het beleid bij het optreden van een pneumonie met respiratoire insufficiëntie, met al dan niet het starten van beademing. Ouders worden geattendeerd op het bestaan van patiëntverenigingen (VSN). Waar nodig kan hen psychologische begeleiding worden geboden.

LITERATUUR

1. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence, A Clinician's Approach. Editors: H.R. Jones Jr, D.C. De Vivo and B.T. Darras, Butterworth Heinemann, Oktober 2002.
2. V. Dubowitz. Muscle Disorders in Childhood, 2nd Edition, W.B.Saunders Co.Ltd ,1995
3. Myology. Engel A.G., Clara Franzini-Armstrong C., editors., 3rd ed., New York, McGraw-Hill, 2004
4. Peripheral Neuropathy. Dyck P.J., Thomas P.K., editors. 4th ed, Philadelphia, Elsevier, 2005
5. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev. 2003;25(7):457-76.
6. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? J Child Neurol. 2004;19(6):439-42.
7. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol. 2008;15(1):10-20.
8. Pillen S, Scholten RR, Zwarts MJ, Verrips A. Quantitative skeletal muscle ultrasonography in children with suspected neuromuscular disease. Muscle Nerve 2003; 27:699-705.
9. Scholten RR, Pillen S, Verrips A, Zwarts MJ. Quantitative ultrasonography of skeletal muscles in children: assessment of normal values. Muscle Nerve 2003; 27:693-698.

SNEL PROGRESSIEVE ZWAKTE

J.E. Hoogendijk en H.J. Schelhaas

Op de eerste hulp [6,13]

1. Bij éénmalige rhabdomyolyse is een spierbiopsie meestal niet geïndiceerd.

Rhabdomyolyse is de term die wordt gebruikt bij snel progressieve afbraak van skeletspiervezels. Er ontstaat dus geen cardiomyopathie. Dit syndroom kan voorkomen in alle gradaties van ernst. In de ernstigste vorm is er hevige spierpijn en zwakte die in uren ontstaat en gepaard gaat met druk-gevoelige, soms ook gezwollen proximale en distale spieren. De concentratie van het enzym creatine kinase in bloed kan zeer sterk verhoogd zijn, tot vele tienduizenden. Dan verschijnt er ook myoglobine in de urine, dat de urine donker kleurt. Een patient met rhabdomyolyse moet worden opgenomen voor hydratatie en eventueel andere maatregelen ter voorkoming of behandeling van acute tubulusnecrose en, electrolytstoornissen.

Oorzaken van rhabdomyolyse staan vermeld in tabel 1. Voor een meer volledige opsomming wordt verwezen naar Warren et al. De meest frequente oorzaken zijn excessieve lichamelijke inspanning zoals het lopen van een marathon of een status epilepticus; extreme verhoging van lichaamstemperatuur; 'crush', zoals bij een uitwendig gewicht of langdurige immobiliteit; virale infecties; metabole stoornissen zoals hypokaliëmie; geneesmiddelen zoals statinen; drugs zoals amfetaminen.

Soms krijgt de neuroloog de vraag of er een spierbiopsie moeten worden onderzocht. In de acute situatie heeft dit echter geen zin, omdat in een spierbiopsie alleen massale necrose te zien zal zijn. Een spierbiopsie kan wel zin hebben na de herstelfase, als er verdenking is op een onderliggende spierziekte. Zo'n verdenking bestaat bij een positieve familieanamnese en bij herhaalde episoden van rhabdomyolyse. In sommige van deze gevallen heeft onderzoek in bloed de voorkeur boven een spierbiopsie of kan aan het spierbiopsie vooraf gaan. Spierziekten die kunnen leiden tot rhabdomyolyse zijn bijvoorbeeld myofosforylase deficiëntie (ziekte van McArdle), carnitine palmitoyl

transferase (CPT) II deficiency, mitochondriële aandoeningen, maligne hyperthermie.

Soms moet een onderliggende spierziekte zo snel mogelijk worden gediagnosticeerd, vanwege de behandelconsequenties. In zeer zeldzame gevallen debuteert een dermatomyositis of andere vorm van myositis met een rhabdomyolyse. Meestal zijn er dan ook andere symptomen.

Tabel 1. Oorzaken van rhabdomyolyse (zie voor uitvoeriger opsomming Warren et al.)

Lichamelijke inspanning
Crush
Ischaemie
Metabole stoornis
Extreme lichaamstemperatuur
Geneesmiddelen
Drugs
Virale Infectie
Spierziekte, meestal metabool

2. Patiënten met het Guillain-Barré syndroom moeten altijd worden opgenomen.

Het Guillain-Barré syndroom (GBS) valt buiten het bestek van dit hoofdstuk, omdat het niet een zuiver motorische aandoening is. De acute motor axonal neuropathy (AMAN) is in west-Europa zeer zeldzaam. Toch is het in dit verband van belang om het GBS te noemen, omdat het waarschijnlijk de meest frequente neuromusculaire aandoening is op de eerste hulp. Patiënten met het GBS moeten altijd worden opgenomen voor behandeling en voor bewaking van de ademhaling en hartritme.

3. Ademhalingszwakte door een neuromusculaire oorzaak is vaak ernstiger dan je denkt.

Als een patiënt met een neuromusculaire aandoening zich meldt op de afdeling spoedeisende hulp is dat vaak vanwege zwakte van ademhalingsspieren. In het algemeen is de respiratoire insufficiëntie ernstiger dan je op het eerste gezicht denkt. Respiratoire insufficiëntie kan voorkomen bij patiënten bij

wie de onderliggende neuromusculaire ziekte niet eerder was vastgesteld doordat de ziekte debuteert met ademhalingszwakte, met of zonder andere bulbair stoorissen, of doordat de ziekte zeer snel progressief is. Voorbeelden van aandoeningen waarbij dit kan optreden zijn amyotrofische laterale sclerose, de ziekte van Pompe, het Guillain-Barré syndroom (of variant), myasthenia gravis, (dermato)myositis, en botulisme (zie voor een uitgebreidere opsomming Hughes et al.). De dokter moet goed letten op het gebruik van hulpademhalingspijpen, de lengte van de zinnen, en de hoestkracht. De ademfrequentie is lang niet altijd verhoogd. Bloedgasanalyse toont een verlaagde pO_2 . De vitale capaciteit is verlaagd.

Het komt ook voor dat de patiënt niet eerder met de neuromusculaire ziekte was gediagnosticeerd, omdat andere, al veel langer bestaande symptomen niet eerder tot doktersbezoek hadden geleid. Het bekendste voorbeeld hiervan is de dystrofische myotonie. De respiratoire insufficiëntie is dan al veel langer aanwezig. Aanwijzingen voor een chronische ademhalingszwakte verkrijgt men uit de anamnese: er is een verstoorde nachtrust met onrustige dromen en de patiënt wordt wakker met hoofdpijn en een moe gevoel. Dit wordt veroorzaakt doordat zwakte van het diafragma zich in liggende positie meer manifesteert dan in een positie overeind. Meting van de vitale capaciteit moet dan ook zowel zittend als liggend worden gemeten, en mag liggend niet meer dan 10-15% minder zijn dan zittend. Arteriële bloedgasanalyse toont een verhoogde waarde van de pCO_2 .

Vooral als er tevens een slikstoornis bestaat kan een respiratoire insufficiëntie acuut verergeren door een aspiratiepneumonie en zo tot eerste hulpbezoek leiden. De pneumonie moet dan direct adequaat worden vastgesteld en behandeld. Soms is tijdelijke beademing noodzakelijk. Bij mensen met een chronische hypoventilatie kan non-invasieve nachtelijke beademing een enorme verbetering van de kwaliteit van leven geven.

4. Patiënten met myasthenia gravis die opbellen vanwege toename van bulbair symptomen moeten dezelfde dag op de eerste hulp worden onderzocht.

Patiënten met myasthenia gravis die opbellen vanwege toename van bulbair symptomen moeten dezelfde dag op de eerste hulp worden onderzocht. Het betreft dan een toename van dysarthrie, meer moeite het hoofd overeind

te houden zonder ondersteuning van een hand, verslikken en vermoeidheid bij ademhalingszwakte. Deze bulbaire zwakte kan onverwacht en plotseling verder verergeren en daarom is opname en intensieve bewaking in het algemeen aangewezen. Behandeling met intraveneus immuunglobulinen of plasmaferese kan geïndiceerd zijn. Een dergelijke toename van zwakte kan volgen op een bovenste luchtweginfectie zoals een seizoensgriep.

Op de polikliniek

5. Start bij de basis en lokaliseer de spierzwakte (voorhoorn, zenuw, neuromusculaire overgang, spier)

Neuromusculaire aandoeningen hebben de naam moeilijk te zijn. De reden hiervoor is dat er meer dan 100 verschillende aandoeningen zijn en dat de individuele neuromusculaire aandoeningen zelf maar relatief weinig voorkomen. Maar juist in complexe situaties is het van groot belang het diagnostisch roer recht te houden en de regels strak te volgen. Indien men dit doet is de weg naar een diagnose veelal ‘straightforward’ en de neuroloog op het lijf geschreven.

De eerste stap in het diagnostisch proces is het localiseren van de neuromusculaire aandoening in het neuromusculaire systeem. Soms kan dat lastig zijn maar vaak geven zowel de anamnese als het lichamelijk onderzoek voldoende clues. Het aanvullend onderzoek, en dan vooral het CK en het EMG kunnen dan de anamnestic veronderstelde localisatie bevestigen. Deze klinische en aanvullende clues worden hieronder kort besproken.

Voorhoornaandoeningen worden anamnestic veelal gekarakteriseerd door een asymmetrische en distaal debuut van de motorische uitval. Daarnaast klagen patiënten vaak over krampen. Bij lichamelijk onderzoek is er een uitgesproken atrofie (dit is meestal niet het geval bij aandoeningen van de neuromusculaire overgang en veel minder het geval bij de meeste myopathiën) en worden er fasciculaties gevonden. Bij het aanvullend onderzoek is het CK normaal tot licht verhoogd (<600 U/l) en het spierbeeld bij het EMG toont neurogene veranderingen.

Neuromusculaire aandoeningen die gelokaliseerd kunnen worden in de radices en perifere zenuwen ‘springen eruit’ door de aanwezigheid van pijn

en gevoelstoornissen. Deze aandoeningen vallen buiten het bestek van dit hoofdstuk en worden daarom alhier niet besproken.

Bij aandoeningen van de neuromusculaire overgang gaat het in de praktijk nagenoeg altijd over myasthenia gravis (MG) of het syndroom van Lambert Eaton (LEMS; zie verder). Bij MG klagen patiënten over inspanningsintolerantie en dubbelzien. De inspanningsintolerantie staat bij LEMS minder op de voorgrond. LEMS moet overwogen worden bij proximaal krachtsverlies in de benen in combinatie met autonome stoornissen. Bij patiënten met LEMS wordt in eerste instantie regelmatig gedacht aan een spierziekte in plaats van aan een stoornis van de neuromusculaire overgang. Toch hoeft ook LEMS in dat geval niet gemist te worden (zie verder).

Indien men de symptomen lokaliseert in de spier dan ontstaat er een lange differentiaal diagnose. De eerste stap in de work-up van patiënten met een myopathie is het maken van onderscheid tussen episodische en continue aanwezige spierzwakte. Indien er sprake is van een continue aanwezige spierzwakte kan verder gedifferentieerd worden op basis van de verdeling van de spierzwakte. De uiteindelijke diagnose kan dan met behulp van verder aanvullend onderzoek worden bevestigd (zie verder).

Er zijn een aantal neuromusculaire aandoeningen waarbij de anamnese en het lichamelijk onderzoek in eerste instantie een andere localisatie doen vermoeden dan waar het probleem werkelijk gelocaliseerd is. In die situaties dreigt het gevaar van een verkeerde diagnose, en is extra alertheid op zijn plaats. LEMS werd in dit kader al genoemd. Andere neuromusculaire aandoeningen in dit opzicht zijn de distale myopathieën, de mitochondriële myopathieën en dan vooral de chronische progressieve externe ophthalmoplegie (CPEO), multifocale motore neuropathie (MMN) en inclusion body myositis (IBM). CPEO wordt soms aangezien voor een aandoening van de neuromusculaire overgang, en de twee laatstgenoemde aandoeningen zijn bij uitstek aandoeningen die moeten worden overwogen onder het kopje “voorhoorn aandoeningen”

Voorhoornaandoeningen

6. De belangrijkste differentiaal diagnostische overwegingen bij voorhoorn aandoeningen zijn die aandoeningen die niet gelocaliseerd zijn in de voorhoorn.

De differentiale diagnose bij snel progressieve motorische voorhoorn aandoeningen op de volwassen leeftijd die werkelijk in de voorhoorn gelokaliseerd zijn is kort. Verreweg de belangrijkste twee zijn ALS en progressieve spinale spieratrofie (PSMA). [2] De ziekte van Kennedy, het postpolio syndroom en de bestralingsmyelopathie worden in dit kader ook vaak genoemd maar het beloop van deze aandoeningen is over het algemeen milder en een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek zijn veelal voldoende om deze overwegingen uit te sluiten.

Het onderscheid tussen ALS en PSMA is voor een deel gebaseerd op afspraak. In afwezigheid van pseudobulbaire/piramidale verschijnselen spreekt men van PSMA, indien er wel piramidale en/of pseudobulbaire verschijnselen zijn spreekt men van ALS. Voor patiënten is het onderscheid tussen ALS en een snel progressieve PSMA wel van belang omdat het beloop van PSMA gemiddeld minder snel progressief is vergeleken met ALS.

Bij het zorgvuldig localiseren van aandoeningen in de motorische voorhoorn is de differentiaal diagnose dus kort. De belangrijkste differentiaal diagnostische overwegingen in de groep van voorhoornaandoeningen zijn dan ook juist die aandoeningen die niet in de voorhoorn gelokaliseerd zijn. Als u dus zorgvuldig en goed gelokaliseerd heeft dan hoeft u niet in de problemen te komen. Echter, twee ALS mimics zijn verraderlijk: MMN en IBM. Het krachtsverlies bij IBM is asymmetrisch, gaat gepaard met veel atrofie en de CK verhoging is mild. Daarnaast laat het spierbeeld bij EMG soms vooral neurogene veranderingen zien. Patiënten met IBM klagen in tegenstelling tot patiënten met ALS echter meestal niet over krampen, fasciculaties komen voor bij IBM maar worden slechts sporadisch gezien en patiënten met IBM klagen zelden over spraakstoornissen. Verder laat het spierbeeld bij EMG naast neurogene units ook vaak myopathische units zien. Nog lastiger is het onderscheid tussen ALS/PSMA en MMN. [10] MMN is een aandoening die puur motorisch is en toch gelokaliseerd is in de perifere zenuw. MMN moet voornamelijk overwogen worden bij relatief jonge

mannen met progressieve, asymmetrische, distale uitval. De atrofie is zeer uitgesproken en fasciculaties kunnen massaal aanwezig zijn. De reflexen zijn lang niet altijd afwezig en kunnen zelfs levendig zijn. Het EMG toont soms indrukwekkende oud en recent neurogene veranderingen met fasciculaties. Het beloop bij MMN is echter veel langzamer in vergelijking met ALS en de verdeling van de zwakte is multifocaal en niet, zoals bij voorhoornlijden, segmentaal. De diagnose MMN overwegen is de belangrijkste stap in het differentiaal diagnostisch proces. Het aanvullend onderzoek: IgM-anti-GM1 antilichamen (behulpzaam, maar in ongeveer 50 procent van de gevallen negatief en soms ook positief bij ALS), een MRI van de cervicale plexus (hyperintens signaal op de T2 gewogen opnames) en uitgebreid motorisch geleidingsonderzoek maken het uiteindelijk goed mogelijk om het onderscheid te maken.

Verder moeten ook nog een hyperthyreoidie en, in mindere mate, een hyperparathyreoidie worden genoemd omdat ook deze aandoeningen gepaard kunnen gaan met subacuut krachtsverlies, gewichtsverlies, fasciculaties en een bulbair syndroom. Hyperparathyreoidie en hyperthyreoidie kunnen eenvoudig worden uitgesloten door middel van laboratorium onderzoek.

Tot slot, bij een patiënt met een snel progressieve voorhoornaandoening en gewichtsverlies is de differentiaal diagnostische overweging van een paraneoplastische syndroom snel gemaakt. Er zijn dan ook case reports van patiënten met ALS bij wie ook paraneoplastische antistoffen werden gevonden. Zorgvuldig epidemiologisch onderzoek heeft echter onvoldoende plaatsgevonden en het bewijs voor deze associaties is dan ook zwak. Een uitzondering is de associatie tussen ALS en lymphoproliferatieve aandoeningen die wel iets beter gedocumenteerd lijkt.

Wat uitgebreider laboratoriumonderzoek alsmede het bepalen van de paraproteïnen is dan ook geïndiceerd. Het bepalen van paraneoplastische antilichamen of het verrichten van een PET scan over het algemeen niet.

Neuromusculaire overgang

7. Vraag bij patiënten met een “limb-girdle” spierzwakte altijd naar autonome verschijnselen.

LEMS staat vooral in de differentiaal diagnose van patiënten die zich presenteren met een limb-girdle spierzwakte. [9] En juist van deze groep is de differentiaal diagnose lang en de diagnostische work-up lastig. Gelukkig is voor deze groep van aandoeningen een goed schema beschikbaar (zie van der Kooi et al, in deze syllabus). Indien men dit schema zorgvuldig hanteert zal LEMS al voor het verrichten van het spierbiopt worden overwogen. Het nauwkeurig uitvragen van de anamnese (autonome verschijnselen) en de specifieke bevindingen bij het neurologisch onderzoek (areflexie en soms een uitgesproken zwakte zonder atrofie) voorkomen dan dat deze relatief zeldzame diagnose wordt gemist.

Myasthenia gravis (MG) is een aandoening die zich veelal klassiek presenteert met inspanningsintolerantie en ook vrijwel altijd met zwakte van de craniale spieren. [7]

Het is hierbij goed om te benadrukken dat deze aandoening op alle leeftijden kan debuteren. Volgens verschillende studies komt MG welliswaar het meeste voor bij vrouwen in de derde decade maar daarnaast wordt er ook een piek gezien bij oudere mannen. Overweeg daarom altijd de diagnose MG bij onbegrepen slikstoornissen en een onbegrepen respiratoire insufficiëntie. Het klinisch beeld van myasthenia gravis met antilichamen tegen de anti-Musk receptor is redelijk uitgekristaliseerd. De aandoening komt veel vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en wordt gekenmerkt door uitgesproken bulbair zwakte en/of zwakte van de nekflexoren. Dubbelzien wordt veel minder vaak gezien. Deze groep patiënten reageert veel minder goed en soms zelfs paradoxaal op anticholinesterase therapie.

De belangrijkste differentiaal diagnose van patiënten met een oculaire MG is een aandoening die niet gelocaliseerd is in de neuromusculaire overgang maar in de spier: CPEO. Een opvallend klinisch verschil is dat patiënten met oculaire klachten bij MG steeds klagen over dubbelzien terwijl patiënten met CPEO hier veelal niet of veel minder over klagen. Dit verschil

wordt verklaard door de relatief langzame progressie en afwezigheid van wisselingen in beloop van de dag van CPEO in vergelijking met MG.

Spieren

8. De belangrijkste differentiaal diagnostische stap in de work up van patiënten met een continu aanwezige spierzwakte is het vaststellen van de verdeling van de spierzwakte.¹

Nadat de zwakte gelocaliseerd is in de spieren moet verder gedifferentieerd worden. De eerste stap is het maken van onderscheid tussen episodisch aanwezige spierzwakte en continu aanwezige spierzwakte.

De aandoeningen die zich presenteren met een episodische spierzwakte betreffen veelal de metabole myopathiën en de ‘kanalopathiën’ en worden hier niet systematisch besproken. De metabole myopathiën presenteren zich klassiek met inspanningsintolerantie, een hoog CK en een donkere urine en worden besproken onder het kopje rhabdomyolyse. De kanalopathiën gaan soms gepaard met episodische zwakte maar kunnen zich ook presenteren met spierstijfheid en worden meestal ‘gevangen’ op het EMG.

Een praktische benadering voor patiënten met een continue aanwezige spierzwakte is een onderverdeling te maken naar het patroon van de spierzwakte. Deze benadering is uitgewerkt door Amato in de cursus: ‘Clinical approach to muscle disease’ op ‘the American Academy of Neurology, 2009 (Seattle)’. [1]

Voor de groep patiënten met een continue aanwezige spierzwakte kunnen, op basis van de verdeling van de spierzwakte, zeven patronen worden onderscheiden. Van deze zeven zijn er zes met een relatief korte differentiaal diagnose en is er één, de limb-girdle zwakte, met een lange differentiaal diagnose. Deze zeven patronen van spierzwakte alsmede de bijbehorende differentiaal diagnose zullen hier worden besproken.

Spierzwakte met een limb-girdle verdeling

Voor de differentiaal diagnose van de limb girdle spierzwakte wordt verwezen naar de bijdrage van collega van der Kooi in deze syllabus. Alleen de idiopathische inflammatoire myositiden en de sporadische late onset

nemaline myopathie (SLONM) zullen hier worden besproken omdat dit bij uitstek behandelbare aandoeningen zijn die zich op de polikliniek presenteren met snel progressief krachtsverlies.

Van de idiopathische inflammatoire myopathiën presenteren alleen polymyositis (PM) en dermatomyositis (DM) zich met een limb-girdle spierzwakte. [3] IBM vertoont veel meer het patroon van distale zwakte aan de armen en proximale zwakte aan de benen. Patiënten met PM en DM klagen niet alleen over krachtsverlies maar ook over gevoelige spieren en algemene symptomen zoals vermoeidheid, koorts en gewichtsverlies. Het klinisch onderscheidt tussen PM en DM gebeurt op basis van de aan- of afwezigheid van huidlaesies (papels van Gottron, heliotroop erytheem, erytheem of de strekzijden van de extremiteiten, schouders en het gelaat). Naast de klinische verschillen is ook de etiologie van DM en PM mogelijk verschillend. Belangrijke aandachtspunten zijn dat invasieve diagnostiek zoals het EMG en het spierbiopt niet altijd nodig zijn en dat screening op kanker bij DM geïndiceerd is. Voorts wordt tegenwoordig de immuungemedieerde necrotiserende myopathie onderscheiden: er is dan geen infiltraat in het spierbiopt. Het beloop van myositis kan worden gecompliceerd door slikstoornissen en ademhalingszwakte door spierzwakte, en voorts door interstitiële longaandoeningen.

SLONM is een zeldzame aandoening die zich presenteert boven de leeftijd van 40 jaar met een subacuut verlopende limb-girdle spierzwakte. Opvallend is de extreme atrofie die, in combinatie met het agressieve beloop, de indruk kan wekken dat er sprake is van voorhoornlijden. Het EMG toont echter myopathische units en een spierbiopt toont de aanwezigheid van nemaline rods. SLONM kan geassocieerd zijn met een monoclonale gammopathie. De aanwezigheid van deze monoclonale gammopathie was geassocieerd met een extreem sombere prognose. In 2008 hebben twee onafhankelijke onderzoeksgroepen aangetoond dat een behandeling van SLONM met melphalan en stamceltransplantatie curatie kan induceren. [12] Het belang van het herkennen van deze aandoening is dan ook groot.

Spierzwakte met ptosis

Voor de differentiaal diagnostiek is het van belang om verder te differentiëren tussen ptosis met en ptosis zonder ophthalmoplegie. Bij ptosis met ophthalmoplegie moet, naast uiteraard MG en schildklierproblematiek,

vooral gedacht worden aan CPEO en in mindere mate aan oculopharyngeale spierdystrofie (OPMD). Het beloop van CPEO en OPMD is sluipend progressief en zal zelden in de differentiaal diagnose staan van een patiënt met snel progressief krachtsverlies. Bij een ptosis zonder ophthalmoplegie moeten in het bijzonder myotone dystrofie (MD) type I en facioscapulohumerale dystrofie (FSHD) worden overwogen. MD kan zich acuut presenteren met cardiale problematiek. [5,8]

Myopathie met prominente bulbaire zwakte

Bij patiënten die zich presenteren met prominente bulbaire zwakte moeten naast ALS en myasthenia gravis ook een aantal myopathiën worden overwogen. Patiënten met een myopathie klagen er over dat het eten “in de keel blijft hangen”, terwijl patiënten met ALS en patiënten met MG aangeven dat ze zich verslikken. Met betrekking tot de myopathiën moet in dit kader in eerste instantie gedacht worden aan de inflammatoire myopathiën. Verder OPMD, MD en mitochondriale myopathiën.

Myopathie met zwakte van de nekspieren

Naast ALS, CIDP en MG moet hier de volgende myopathiën worden overwogen. De inflammatoire myopathiën, MD type 1 en type 2 en de geïsoleerde neck extensor myopathie.

Myopathie met overwegend scapuloperoneale zwakte

Bij een patiënt met relatief snel progressieve spierzwakte en een scapulperoneale verdeling moet, ook op de volwassen leeftijd, de ziekte van Pompe worden overwogen. De ziekte van Pompe kan zich presenteren met respiratoire insufficiëntie. Naast de ziekte van Pompe moet ook LGMD 1 b worden overwogen omdat deze zich acuut kan presenteren met cardiale problematiek. De spierzwakte zelf kan heel mild zijn. FSHD kent een sluipend beloop.

Myopathie met distale zwakte aan de armen en proximale zwakte aan benen. Asymmetrische distale zwakte in de armen gecombineerd met proximale krachtsverlies in de benen is nagenoeg pathognomonisch voor IBM. Het beeld is zo klassiek dat indien ook de rest van het klinisch beeld compatibel is met deze diagnose en het EMG zowel myopathische als neurogene

veranderingen laat zien, men zou kunnen overwegen om het spierbiopt achterwege te laten. Bij een symmetrisch beeld van distale zwakte in de armen en proximaal krachtsverlies in de benen moet ook MD1 worden overwogen.

Myopathie met overwegend distale zwakte

In de groep van myopathieën met een distale zwakte wordt het eerst gedacht aan de groep van distale spierdystrofieën. Deze aandoeningen hebben een sluipend progressief beloop en worden elders in deze syllabus besproken.

Samensvattend is de groep van patiënten die zich presenteren met een snel progressieve spierzwakte op de polikliniek een grote groep van aandoeningen. Toch is het veelal mogelijk om te komen tot een classificerende diagnose en steeds vaker zal dat lukken zonder spierbiopt. De belangrijkste stap hierbij is om systematisch te werk te gaan en de lokalisatie van symptomen als uitgangspunt te nemen. Dan blijven er een aantal lastige diagnoses over maar ook die zijn, door middel van een systematische benadering, veelal goed te stellen.

Op de intensive care [4]

9. Bij vermoeden op een critical illness myopathie of critical illness neuropathie is electrofysiologisch onderzoek meestal niet nodig.

In deze paragraaf worden alleen oorzaken van zwakte besproken die niet bekend waren voor opname op de IC. Voor een overzicht van neuromusculaire aandoeningen die gepaard kunnen gaan met ademhalingszwakte wordt verwezen naar het artikel van Hughes en Bihari.

Meestal is bemoeilijkte ontwenning van de beademing aanleiding om te denken aan critical illness myopathie of critical illness neuropathie. Deze aandoeningen worden gezien bij sepsis en multipel orgaanfalen, maar de pathogenese is niet bekend. De critical illness myopathie komt veel vaker voor dan de critical illness neuropathie. Klinisch zijn de twee niet altijd makkelijk te onderscheiden: er is een slappe zwakte, die bij beide gegeneraliseerd kan zijn. De reflexen kunnen bij beide afwezig of aanwezig zijn. Slechts zelden is er gelaatszwakte of zwakte van oogspieren. Bij de

neuropathie is er een distale sensibiliteitstoornis, maar dit is meestal bij ernstig zieke patiënten moeilijk vast te stellen. Met electrofysiologisch onderzoek is het onderscheid in theorie wel te maken, maar dit onderzoek is om allerlei praktische redenen bij deze patiënten moeilijk uitvoerbaar. Pragmatisch gezien is het ook niet noodzakelijk om een onderscheid te maken: voor beide is er geen specifieke therapie en voor beide is de prognose hetzelfde: de meeste patiënten herstellen, maar dit herstel kan maanden in beslag nemen.

10. Bemoeilijkt ontwennen van de beademing kan in zeer zeldzame gevallen een eerste symptoom zijn van myasthenia gravis

Als bemoeilijkt ontwennen van de beademing gepaard gaat met zwakte van oogspieren en een ptosis moet men bedacht zijn op een stoornis van de neuromusculaire overgang. Het kan in zeldzame gevallen voorkomen dat een operatie of andere reden voor opname op de IC een eerste manifestatie van myasthenie gravis luxeert. Het is dan uiteraard zaak om adequate diagnostiek te verrichten en behandeling in te stellen. Deze symptomatologie komt echter ook voor als ‘verlengde neuromusculaire blokkade’ na het gebruik van spierversappers. In deze gevallen verdwijnen de symptomen spontaan binnen enkele dagen na staken van de medicatie.

LITERATUUR

1. Amato. Clinical approach to muscle disease (2PC.005). Report of the American Academy of Neurology, Seattle, 2009.
2. Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. World federation of neurology research group on motor neuron diseases. El Escorial criteria revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis other motor neuron 2001;1:293-9.
3. CBO richtlijn dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body' myositis, 2004 <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Neurologische-aandoeningen/>
4. Gorson KC. Approach to neuromuscular disorders in the intensive care unit. Neurocrit Care. 2005;3:195-212.
5. Groh WJ, Groh MR, Saha C et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. N Engl J Med. 2008; 358:2688-97.
6. Hughes RAC, Bihari D. Acute neuromuscular respiratory paralysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:334-43.
7. Oosterhuis HJGH. Myasthenia Gravis. Groningen Neurological Press. 1997 52: 1121-27.
8. Udd B, Meola G, Krahe, R, Thornton C, Ranum L, Day J, Bassez G, Ricker K. Report of the 115th ENMC workshop: DM2/PROMM and other myotonic dystrophies. 3rd Workshop, 14-16 February 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromusc. Disord. 13: 589-96, 2003.
9. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. J Neuroimmunol. 2008;201-202:153-8.
10. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. Ann Neurol 2000; 48:919-26.
11. Visser de, Vermeulen M, Wokke JHJ. Neuromusculaire ziekten. Elsevier/Bunge, Maarssen 1999.
12. Voermans NC, Minnema M, Lammens M, Schelhaas HJ, Kooi AV, Lokhorst HM, van Engelen BG. Sporadic late-onset nemaline myopathy effectively treated by melphalan and stem cell transplant. Neurology 2008;12;71:532-4.
13. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. Muscle & Nerve 2002;25:332-47.

PRINSES BEATRIX FONDS

Het Prinses Beatrix Fonds bestrijdt spierziekten en bewegingsstoornissen door het financieren van wetenschappelijk onderzoek en zet zich in om de kwaliteit van leven van patiënten en hun familie te verbeteren.

In 2009 is een professionaliseringsslag gemaakt bij het Prinses Beatrix Fonds. Beoordelingsprocedures en de betalingsstructuur zijn gewijzigd met als doel het hele proces transparanter, objectiever en efficiënter te laten verlopen. Volgend jaar wordt ook gestart met het digitaliseren van de aanvraagprocedure.

Op 2 oktober 2009 is Ans van der Ploeg door het Prinses Beatrix Fonds benoemd tot bijzonder Hoogleraar Kindergeneeskunde met speciale aandacht voor stapelingsziekten en andere stofwisselingsziekten. Van de 34 ingediende aanvragen in de reguliere ronde zijn 10 projecten gehonoreerd. De Wetenschapsprijs Bewegingsstoornissen van 1 miljoen euro is gewonnen door Prof. dr. Peter Heutink werkzaam bij het VU Medisch Centrum in Amsterdam. Hij gaat hiermee genetische risicofactoren (genen) voor de ziekte van Parkinson en de netwerken waarin ze functioneren identificeren en mogelijke drugtargets ontwikkelen.

In 2010 start het Prinses Beatrix Fonds met een nieuw initiatief, de kleine onderzoekssubsidies. Deze subsidies zijn bedoeld om onderzoekers en/of arts-assistenten de mogelijkheid te bieden om een pilotstudy uit te voeren of een techniek te leren in een vooraanstaand lab in het buitenland. Bovendien gaan we verder met de structurele ondersteuning van Stichting ISNO en wordt een nieuw platform opgericht t.b.v. bewegingsstoornissen.

Om dit allemaal te kunnen realiseren hebben we ook uw hulp nodig. Want immers, hoe meer mensen weten van het onmisbare onderzoek dat het Prinses Beatrix Fonds steunt, hoe meer mensen er geld zullen geven om deze onderzoeken te kunnen financieren. Daarom vragen we u uw betrokkenheid bij het Prinses Beatrix Fonds uit te dragen en iedereen het belang ervan te doen inzien.

De deadline voor het indienen van onderzoeksvoorstellen voor de reguliere ronde is 3 mei 2010. Zowel fundamenteel als zorgonderzoek kan ingediend worden. Net als in 2009, worden de onderzoeksvoorstellen aan buitenlandse referenten voorgelegd en zal er ook dit jaar weer een wederhoor procedure zijn. In deze jaarlijkse ronde van het Prinses Beatrix Fonds kunnen onderzoekers projectvoorstellen voorleggen voor een financiële bijdrage tot € 250.000. De deadline voor de vooraanmelding voor de Wetenschapsprijs neuromusculaire ziekten zal in het najaar van 2010 zijn.

Voor meer informatie, deadlines en lopende onderzoeken op onze nieuwe website: www.prinsesbeatrixfonds.nl/onderzoek

STICHTING INTERUNIVERSITAIR STEUNPUNT NEUROMUSCULAIR ONDERZOEK (ISNO) 1986-2009

Om onderzoek naar en zorg voor mensen met een neuromusculaire ziekte op een hoger plan te tillen is in 1986 de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten opgericht, een samenwerkingsverband tussen patiënten (Vereniging Spierziekten Nederland, VSN), artsen/onderzoekers, werkzaam op het gebied van neuromusculaire ziekten, en het belangrijkste derdegeldstroomfonds op het gebied van spierziekten, het Prinses Beatrix Fonds.

In 1993 is in samenwerking met de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) en financieel gesteund door de Stichting Vrienden van de VSN het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) opgericht. Het ISNO had een beleidsvoorbereidende en een beleidsuitvoerende taak ten opzichte van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten. De achterban van het ISNO groeide tussen 1993 en 2009 uit tot ongeveer 160 klinische en niet-klinische onderzoekers in Nederland. Er werden sinds 1995 in totaal 8 retraites georganiseerd waarop een groot deel van de Nederlandse neuromusculaire onderzoekers over verdergaande samenwerking in verschillende activiteiten plannen heeft gemaakt. In november 2009 werd de retraite 'INSO in the Bush' gehouden op de Veluwe. ISNO heeft bemiddeld bij de instelling van neuromusculaire leerstoelen, wat mede een sterke injectie betekende voor het onderzoek op dit gebied.

Op 4 maart 2005 heeft het bestuur de twee genoemde gremia formeel samengevoegd door de naam van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten statutair te wijzigen in Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO), afgekort Stichting ISNO. Voor een actueel overzicht van lopende en afgeronde activiteiten kunt u kijken op de afgelopen jaar geheel vernieuwde ISNO website: www.isno.nl.

Bestuur

Het bestuur van de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek telt maximaal tien leden waarvan zeven artsen/onderzoekers, twee vertegenwoordigers van de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) en

een vertegenwoordiger van het Prinses Beatrix Fonds (PBF). Onderzoekers en artsen zijn afkomstig uit verschillende universitaire neuromusculaire centra met een spreiding van disciplines (neurologie, genetica, revalidatie) en locaties in de bezetting van het bestuur. Het bestuur bepaalt het beleid van de stichting. De voorbereiding en uitvoering wordt ondersteund door een beleidsmedewerker en een secretaresse.

Activiteiten

Speciale kwalificatie in de 'neuromyologie'

Sinds 2001 is er in samenwerking tussen ISNO en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie een aanvullende scholing voor neuromyologen gestart in de vorm van een experiment. Het Prinses Beatrix Fonds verklaarde zich bereid de kosten van maximaal twee neuromusculaire fellows per jaar te financieren. In 2004 en in 2008 is deze eenjarige opleiding tot 'neuromyoloog' geëvalueerd. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie is positief en ondersteunt voortzetting van de speciale kwalificatie. Inmiddels zijn er door financiering van deze opleidingsplaatsen door het Prinses Beatrix Fonds vijftien fellows opgeleid tot 'neuromyoloog'. Vanaf 2009 financiert het Prinses Beatrix Fonds een neuromusculaire fellow per jaar.

Landelijk registratiesysteem CRAMP en protocol landelijk wetenschappelijk onderzoek

De werkgroep 'Registratie van neuromusculaire aandoeningen' heeft een landelijk registratiesysteem ontwikkeld om met name epidemiologisch onderzoek te stimuleren en ander neuromusculair onderzoek te faciliteren. In de werkgroep zijn de neuromusculaire centra van de academische ziekenhuizen alsmede een niet-universitair ziekenhuis vertegenwoordigd. Het registratiesysteem is inmiddels in 9 deelnemende ziekenhuizen geïmplementeerd en de eerste gegevensverzameling heeft geleid tot een publicatie in ***Neuromuscular Disorders: The Dutch neuromuscular database CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies): Development and preliminary data***, B.G.M. van Engelen, P.A. van Doorn, C.G. Faber, J.H. van der Hoeven, N.G. Janssen, N.C. Notermans, I.N. van Schaik, H. van Veenendaal, J.J.G.M. Verschuuren en L.H. Visser. 2007 Jan;17(1):33-7. Op dit moment zijn er al meer dan 13.000 patienten met een neuromusculaire aandoening geregistreerd en komend jaar gaat ISNO

de database verder uitrollen naar andere grote niet-academische centra om dit aantal nog verder uit te kunnen breiden en verdere samenwerking te bevorderen. Dit project is mogelijk gemaakt door financiering van het Prinses Beatrix Fonds.

Diagnostische criteria en richtlijnen voor klinisch handelen
(zie ook www.isno.nl)

Voor goede interuniversitaire samenwerking bij het onderzoek op het gebied van spierziekten is het noodzakelijk dat men dezelfde criteria hanteert voor de diagnostiek en behandeling van deze ziekten. De Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten en ISNO hebben daarom het initiatief genomen tot het opstellen van diagnostische criteria voor de meest voorkomende neuromusculaire aandoeningen. Zo zijn van 1995 tot 2002 diagnostische criteria geformuleerd voor: de spierdystrofieën van Duchenne en Becker, de proximale spinale spieratrofieën, dystrofia myotonica (ziekte van Curshmann-Steinert), inclusion body myositis, chronische inflammatoire demyeliserende polyneuropathie (CIDP), multifocale motore neuropathie (MMN), het Guillain-Barré syndroom (GBS), myasthenia gravis en het Lambert Eaton myastheen syndroom (LEMS).

Een brede multidisciplinaire werkgroep (neurologen, revalidatieartsen, kinderneurologen, vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging) heeft op initiatief van de Vereniging Spierziekten Nederland de richtlijn ‘Het gebruik van corticosteroïden bij Duchenne spierdystrofie’ ontwikkeld. De richtlijn is opgesteld volgens de regels van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) en werd eind 2004 gepubliceerd.

De richtlijn ‘Polyneuropathie’ is in 2005 gepubliceerd. Deze richtlijn was een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie (NVKNF) in samenwerking met de Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV) en de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN). De begeleiding was in handen van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

In 2005 is een richtlijn afgerond voor de diagnostiek en behandeling van de idiopathische vormen van myositis: polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) en inclusion body myositis (IBM). Deze is ontwikkeld onder meer in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

In 2006 is een richtlijn afgerond voor de diagnostiek en behandeling van ‘Amyotrofische laterale sclerose (ALS)’. Deze is ontwikkeld onder meer in samenwerking met de Werkgroep Palliatieve Zorg van het Integraal Kankercentrum Midden-Nederland en de Werkgroep Quapal van het Integraal Kankercentrum Oost.

In 2008 is een start gemaakt om praktisch gerichte neuromusculaire richtlijnen te maken of te verbeteren en deze te verspreiden onder de ISNO-achterban en te plaatsen op de ISNO-website. De eerste richtlijn in deze serie betreft ‘limb-girdle spierzwakte’. Het is de verwachting dat er nog vele zullen volgen.

Samenwerking in het neuromusculaire onderzoek: een brug tussen patiënt en wetenschap

Stichting ISNO vindt het belangrijk dat patiënten goed worden geïnformeerd over het wetenschappelijk onderzoek naar neuromusculaire ziekten. Zij werkt daarom samen met de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) aan het ontwikkelen van goede informatie over neuromusculaire ziekten. Zo werd in 2003 een landelijke wetenschapsmarkt georganiseerd voor mensen met een neuromusculaire ziekte, waarop zij met artsen, onderzoekers en andere betrokkenen bij het neuromusculaire onderzoek informatie konden uitwisselen. Daarnaast tracht ISNO een ‘partnership’ tussen onderzoekers en patiënten te bevorderen dat ervoor kan zorgen dat de belangen van patiënten bij de ontwikkeling van de ISNO-activiteiten gewaarborgd zijn en kennis van patiënten kan worden benut. Stichting ISNO en VSN hebben in 2005 in samenwerking met de onderzoekster dr. T. Abma subsidie geworven bij ZonMw voor een project ‘Onderzoek naar spierziekten vanuit cliëntenperspectief’. De resultaten van dit onderzoek zijn in 2008 gepubliceerd in het rapport ‘Over kwaliteit en gezondheid, een dialoog over onderzoek tussen mensen met een spierziekte en onderzoeker’.

NMZ-bulletin

Eenmaal per jaar geeft Stichting ISNO een tijdschrift uit: het NMZ-bulletin. Met het NMZ-bulletin brengt de ISNO onderzoekers, artsen, zorgverleners en andere geïnteresseerden op de hoogte van recente ontwikkelingen binnen het neuromusculaire vakgebied en de door de stichting ontplooiende activiteiten. Eind 2009 is er weer een nieuw NMZ-bulletin verschenen met daarin o.a. een overzicht van het patient-gebonden onderzoek naar neuromusculaire ziekten in Nederland.

Landelijke website NMZ (www.isno.nl)

Het ISNO ontwikkelde samen met zeven centra voor neuromusculaire ziekten een Engelstalige site met onder meer:

- Recente en praktische klinische informatie over neuromusculaire ziekten
- Lopende trials en patiëntgebonden onderzoek in Nederland
- Adressen van experts voor intercollegiaal overleg of doorverwijzen
- Genetica van neuromusculaire ziekten
- Overzicht van behandelingsmogelijkheden van neuromusculaire ziekten
- Overzicht van fondsen die interesse hebben in financiering van onderzoek

In ieder academisch centrum houdt een redacteur deze items up to date. In 2008 is de website geheel vernieuwd. De ISNO website commissie heeft hier een zeer grote rol bij gespeeld. Het Prinses Beatrix Fonds maakt www.isno.nl financieel mogelijk.

Symposia

De Stichting ISNO organiseert ieder jaar in januari een symposium. In deze symposia worden recente ontwikkelingen op het gebied van de pathogenese, diagnostiek en therapie besproken. In onderstaande tabel staat vermeld welke onderwerpen tot nu toe aan de orde zijn geweest.

Datum	Onderwerp	Plaats
8 januari 2010	Neuromusculaire aandoeningen: 10 gouden regels voor elk probleem	Amsterdam
9 januari 2009	Van ziekte naar gen naar genezing	Leiden
11 januari 2008	Neuromusculaire aandoeningen; Denken en doen	Leiden
12 januari 2007	Van hangend hoofd tot tintelende tenen	Leiden
13 januari 2006	Diagnostische dilemma's en bewezen behandelingen	Leiden
14 januari 2005	Nieuwe klinische en therapeutische inzichten binnen de neuromusculaire aandoeningen	Leiden
9 januari 2004	Een brede kijk op neuromusculaire ziekten	Leiden
10 januari 2003	Van voorhoorncel tot spier: richtlijnen voor de praktijk	Leiden
11 januari 2002	Veranderende diagnostische mogelijkheden en nieuwe therapeutische opties bij neuromusculaire ziekten	Leiden
12 januari 2001	Het kind met een neuromusculaire ziekte	Leiden
14 januari 2000	De internist, reumatoloog en neuroloog rond de neuromusculaire patiënt	Leiden
8 januari 1999	Neuromusculaire ziekten in de praktijk: Patroonherkenning en Pitfalls	Leiden
9 januari 1998	Een jaartje ouder, neuromusculaire aandoeningen op middelbare leeftijd en daarna	Leiden
10 januari 1997	Falende spierfunctie bij kinderen	Leiden
19 januari 1996	Vallen en opstaan: Behandeling van Neuromusculaire Ziekten	Leiden
13 januari 1995	Neuromusculaire Genetica	Leiden
14 januari 1994	Neuromusculaire aandoeningen bij interne stoornissen	Leiden
15 januari 1993	Neuromusculaire ziekten en inspanning	Zwolle
17 januari 1992	Immunologische basis van neuromusculaire ziekten	Nijmegen
11 januari 1991	Dystrofia myotonica	Utrecht
13 januari 1989	Zieke motorische neuronen	Utrecht
15 januari 1988	Nieuwe spierziekten door falende mitochondrieën	Amsterdam

NMZ-jaarprijs

De jaarprijs neuromusculaire ziekten is in 1992 ingesteld door de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten voor het beste wetenschappelijke artikel over Nederlands neuromusculair onderzoek. De NMZ-jaarprijs wordt uitgereikt tijdens het jaarlijkse symposium van de stichting. Sinds 1998 stelt het Prinses Beatrix Fonds de prijs beschikbaar.

Publicaties bekroond met de Jaarprijs neuromusculaire ziekten

- 2008 **M.J. Titulaer et al.** 'Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome.' *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4276-81
- 2007 **M. van Es et al.** 'ITPR2 as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study', *Lancet Neurology* 2007 Oct;6(10):869-877.
- 2006 **K. Geleijns et al.** 'Mannose-binding lectin contributes to the severity of Guillain-Barré syndrome.' *J.Immunol.* 2006, 177: 4211–4217.
- 2005 **P.W. Wirtz et al.** 'HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome'. *J. Neuroimmunol.* 2005 Feb;159(1-2):230-7.Epub2004 Dec 24.
- 2004 **P.G. van Overveld et al.** 'Hypomethylation of D4Z4 in 4q-linked and non-4q-linked facioscapulohumeral muscular dystrophy', *Nature Genetics* 2003 Dec;35(4):315-317.
- 2003 **M.F. van der Meulen en I.M. Bronner et al.** Polymyositis: An overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003 Aug 12;61(3):316-21.
- 2002 **E. Hoitsma et al.** Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet.* 2002 Jun 15;359(9323):2085-6.
- 2001 **R.M. van den Berg-Vos et al.** Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol.* 2000 Dec;48(6):919-26.
- J.C.T. van Deutekom et al.** Antisense-induced exon skipping restores dystrophin expression in DMD patient derived muscle cells. *Hum Mol Genet.* 2001 Jul 15;10(15):1547-54.
- 2000 **N. van Alfen et al.** The natural history of hereditary neuralgic amyotrophy in the Dutch population: two distinct types? *Brain.* 2000 Apr;123 (Pt 4):718-23.
- S. Ferdinandusse et al.** Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet.* 2000 Feb;24(2):188-91.

- 1999 A.G.A. Bijvoet** et al. Human acid α -glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II. *Hum Mol Genet.* 1999 Nov;8(12):2145-53.
- 1998 L.P. van den Heuvel** et al. Demonstration of a New Pathogenic Mutation in Human Complex I Deficiency: A 5-bp Duplication in the Nuclear Gene Encoding the 18-kD (AQDQ) Subunit. *Am J Hum Genet.* 1998 Feb;62(2):262-8.

Publicaties bekroond met de Jaarprijs neuromusculaire ziekten

- 1997 B.C. Jacobs** et al. Human IGM paraproteins demonstrate shared reactivity between Campylobacter Jejuni liposaccharides and human nerve disialyated gangliosides. *J. Neuroimmunol.* Dec;80(1-2):23-30.
- 1996 G.J. Jöbsis** et al. Type IV collagen mutations in Bethlem myopathy, an autosomal dominant myopathy with contractures. *Nature Genetics* 1996; 14: 113-115
- 1995 I.N. van Schaik** et al. Diagnostic value of GM₁ antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: A meta-analysis. *Neurology* 1995; 45: 1570-1577
- 1994 H.J. Duckers** et al. Effective use of a neurotrophic ACTH₄₋₉ analogue in the treatment of a peripheral demyelinating syndrome (experimental allergic neuritis). An intervention study. *Brain* 1994; 117: 365-374
- J.H. van der Hoeven** et al. Muscle Fiber conduction velocity in the diagnosis of familial hypokalemic periodic paralysis - invasive versus surface determination. *Muscle and Nerve* 1994; 17: 898-905
- 1993 H.G. Brunner** et al. Reverse mutation in myotonic dystrophy. *New England Journal of Medicine* 1993; 328; 476-480
- 1992 C. Wijmenga** et al. Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nature Genetics* 1992; 2: 26-30
-

Samenwerking met het ENMC

De Stichting ISNO onderhoudt goede contacten met het European Neuromuscular Centre (ENMC). Het ENMC organiseert per jaar vijftien of meer internationale bijeenkomsten van onderzoekers uit Europa, maar ook uit andere delen van de wereld, die zich bezighouden met een specifiek neuromusculair onderwerp..

Het Prinses Beatrix Fonds

Het Prinses Beatrix Fonds steunt de stichting financieel bij haar activiteiten op het gebied van de verbreiding van kennis en de promotie van onderzoek. Het Prinses Beatrix Fonds is het belangrijkste derdegeldstroomfonds voor het wetenschappelijk onderzoek naar neuromusculaire ziekten in Nederland.

Ook het jaarlijkse neuromusculaire symposium wordt sinds jaren door het PBF ondersteund.

Mensen achter stichting ISNO

Bestuur

Prof. dr. P.A. van Doorn (voorzitter)
Prof. dr. B.G.M. van Engelen
Prof. dr. E. Bakker
Mw. Dr. C.G. Faber
Prof. dr. F. Nollet
Dr. J.J.G.M. Verschuuren (voorzitter per jan 2010)
Mw. Dr. N.C. Notermans
Drs. M. Timmen (directeur VSN)
Mw. S. Goemans- van der Woude (VSN)
Mw. Dr. E. Sterrenburg (Prinses Beatrix ds)
Mw. M. Verhoeven (Prinses Beatrix Fonds)

Medewerkers ISNO

Prof. Dr. P.A. van Doorn (wetenschapsmoderator)
Mw. Dr. E. Sterrenburg (beleidsmedewerker)
Mw. S. Valentim (secretaresse)

Bereikbaar via:

Stichting ISNO
Postbus 85810
2508 CM Den Haag
tel. 070- 302 97 22
e-mail isno@isno.nl

CHECK handigste bereikbaarheid svp

Samenvatting en toekomstverwachting

Neuromusculaire ziekten vormen een ernstig en omvangrijk gezondheidsprobleem. De Stichting ISNO probeert voortvarend en met toenemend succes het onderzoek te bevorderen. Dit geschiedt niet alleen door jonge onderzoekers aan te moedigen, maar ook door een strategisch beleid te ontwikkelen en een faciliterend werkprogramma te realiseren. Het grote aantal neuromusculaire ziekten, de verscheidenheid in oorzaken, symptomen en verloop, als ook de bijzondere problematiek voor de patiënt nopen tot goede afstemming en samenwerking tussen alle betrokkenen. Resultaten van onderzoek blijken

van directe betekenis (diagnostiek, erfelijkheidsvoorlichting, behandeling) voor de betrokken patiënten te zijn. In de toekomst mag daar veel van verwacht worden.

Steun de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek

Het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken en behandeling van neuromusculaire aandoeningen biedt steeds meer perspectieven en is van hoge kwaliteit. Tegelijkertijd wordt er van overheidswege in zeer geringe mate geld beschikbaar gesteld voor onderzoek op dit gebied en is het voor neuromusculaire onderzoekers vaak moeilijk om subsidies te verwerven. De Stichting ISNO doet haar uiterste best om financiële middelen te vinden om haar doelstellingen te realiseren. Wilt u hieraan bijdragen?

U kunt al donateur worden voor € 10,= per jaar. Donateurs ontvangen het NMZ-bulletin, aankondigingen van symposia en andere activiteiten van de Stichting ISNO.

S.v.p. onderstaande donateurkaart uitknippen of kopiëren en retourneren aan de

**Stichting ISNO,
Postbus 85810
2508 CM Den Haag**

tel. 070- 302 97 22 e-mail isno@isno.nl

website : www.isno.nl

Postbank 516464

S.v.p. onderstaande donateurkaart uitknippen of kopiëren en retourneren aan de

Stichting ISNO,
Postbus 85810
2508 CM Den Haag
tel. 070- 302 97 22 e-mail isno@isno.nl
website : www.isno.nl
Postbank 516464

D O N A T E U R K A A R T	Ondergetekende meldt zich aan als donateur van de Stichting Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek	
	Naam	 m/v
	Adres	
	Postcode/plaats	
	Hij/zij wil de Stichting ISNO financieel ondersteunen met een bijdrage van (s.v.p. aankruisen wat van toepassing is:)	
	☐ € 10,= ☐ € 25,= ☐ € 35,= ☐ € per jaar.	
	Datum	
	Handtekening	
	Door donateur van de Stichting ISNO te worden, draagt u bij aan	
	– het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling/ genezing van neuromusculaire aandoeningen;	
– het stimuleren van de verbreiding van kennis hierover.		
– Als donateur ontvangt u het NMZ-bulletin, aankondigingen van symposia en andere activiteiten van de Stichting ISNO.		

SPREKERS, VOORZITTERS EN CURSUSCOMMISSIELEDEN

- mw.dr. N. van Alfen, neuroloog-klinisch neurofysioloog, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- mw. E. Brusse, neuroloog, afdeling Neurologie Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- prof.dr. P.A. Doorn, neuroloog, afdeling Neurologie Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- mw.dr. G. Drost, neuroloog, afdeling Klinische Neurofysiologie UMC St. Radboud, Nijmegen
- prof.dr. B.G.M. van Engelen, neuroloog, afdeling Neurologie UMCN, Nijmegen
- mw.dr. C.G. Faber, neuroloog, afdeling Neurologie MUMC, Maastricht
- mw.dr. J.E. Hoogendijk, neuroloog, afdeling Neurologie UMCU, Utrecht
- mw.dr. A.J. van der Kooi, neuroloog, afdeling Neurologie AMC, Amsterdam
- J.C.H. van Oostrom, neuroloog, afdeling Neurologie UMCG, Groningen
- dr. W.L. van der Pol, neuroloog, afdeling Neurologie UMCU, Utrecht
- dr. M.C. de Rijk, neuroloog, afdeling Neurologie Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- dr. H.J. Schelhaas, neuroloog, afdeling Neurologie UMC St. Radboud, Nijmegen
- mw. C.S.M. Straathof, neuroloog, afdeling Neurologie LUMC, Leiden
- dr. B.J.M. de Swart, logopedist, afdeling Neurologie / Revalidatie, Paramedische Dienst UMC St. Radboud, Nijmegen
- dr. A. Verrips, neuroloog, Kinderneurologisch Centrum CWZ Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
- dr. J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, afdeling Neurologie LUMC, Leiden
- dr. A.F.J.E. Vrancken, neuroloog, afdeling Neurologie UMC Utrecht, Utrecht
- mw. J.C. Wijnen, dietist, Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn

