

BOERHAAVE SYMPOSIUM

PRINSES BEATRIX SPIERFONDS SYMPOSIUM

**NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN:
TOPS & TIPS VAN JONG TOT OUD**

**8 januari 2016
Amsterdam**

Onder redactie van:

N. van Alfen
U.A. Badrising
C.G. Faber
B.C. Jacobs
W.L. van der Pol
M.C. de Rijk
C. Verhamme

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

ISBN/EAN: 978-90-6767-756-1

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

INHOUDSOPGAVE

	pag.
Programma	VII
Zorg voor myotone dystrofie – van jong tot oud J. Raaphorst en W. Janssen	1
Paraneoplastische syndromen met neuromusculaire gevolgen Janneke van de Vlekkert en Paul Wirtz	7
Axonal neuropathieën – tips & tops Nicolette Notermans en Camiel Verhamme	15
The floppy infant – not all that wobbles is weak Heinz Jungbluth and Nicol Voermans	29
Sierpijn en sierkramp, etiologie, diagnostiek en behandeling Esther Brusse en Anneke van der Kooi	35
Sprekers, voorzitters en commissieleden	49

PROGRAMMA

Vrijdag 8 januari 2016

- 08.45 – 09.25 Ontvangst en registratie
- 09.25 – 09.30 Opening
Bart Jacobs
- Voorzitter: Bart Jacobs*
- 09.30 – 09.40 Wat kan het Spierziekten Centrum Nederland betekenen voor u
Leonard van den Berg
- 09.40 – 10.15 Zorg voor myotone dystrofie – van jong tot oud
Joost Raaphorst en Wim Janssen
- 10.15 – 10.50 Paraneoplastische syndromen met neuromusculaire gevolgen
Janneke van de Vlekkert en Paul Wirtz
- 10.50 – 11.25 Koffiepauze
- 11.25 – 12.00 Axonale neuropathieën: tips & tops
Nicolette Notermans en Camiel Verhamme
- 12.00 – 12.40 Neuromusculair nieuws
Maarten de Rijk en Nadine van der Beek
- 12.40 – 13.40 Lunch

Voorzitter: Karin Faber

- 13.40 – 14.20 Uitreiking Prinses Beatrix Spierfonds Jaarprijs
 Neuromusculaire ziekten 2015 en voordracht prijswinnaar
- 14.20 – 15.00 The floppy infant – not all that wobbles is weak
 (presentatie in Engels)
 Heinz Jungbluth en Nicol Voermans
- 15.00 – 15.20 Theepauze
- 15.20 – 16.00 Spierpijn en spierkramp – etiologie, diagnostiek en
 behandeling
 Esther Brusse en Anneke van der Kooi
- 16.00 – 16.40 Neuromusculaire quiz
 Esther Brusse en Anneke van der Kooi
- 16.40 – 16.50 Nabeschouwing en sluiting
 Karin Faber
- 16.50 Informeel bijeenkomst

 Alle tijden zijn inclusief discussie

ZORG VOOR MYOTONE DYSTROFIE – VAN JONG TOT OUD

J. Raaphorst en W. Janssen

Myotone Dystrofie (Morbus Steinert, DM1) is een progressieve systeemziekte die veelal begint met neurologische symptomen (meestal spierzwakte en myotonie), waarbij ook andere orgaansystemen klinische verschijnselen geven. Het beloop is over het algemeen langzaam progressief. Doordat het een systeemziekte is kan het een grote variatie in symptomatologie en ernst geven. Het beeld wordt over het algemeen op basis van de beginleeftijd en klinische verschijnselen in drie typen ingedeeld, gerelateerd aan het aantal CTG repeats, waarbij de milde vorm (begin na het 50^e jaar) het minst uitgesproken beeld geeft.

Bij de grote variatie in en complexiteit van symptomatologie zijn er een aantal kenmerkende problemen en probleemvelden te onderkennen. Hierdoor was het in 2012 op initiatief van de Vereniging Klinische Genetica Nederland mogelijk een Multidisciplinaire Richtlijn voor DM1 op te stellen. Bij het opstellen van deze richtlijn moest frequent worden teruggegrepen op expert-based opinions omdat evidence voor veel adviezen beperkt of niet aanwezig is.

Dat de medische problemen niet altijd mild zijn blijkt uit het feit dat er sprake is van een significante vermindering van levensverwachting. Deze vermindering is gerelateerd is aan het type en ernst van de DM. Vooral bij het congenitale type is de levensverwachting ernstig beperkt, maar ook bij het milde type is er sprake van een significante invloed op de levensverwachting. Op het neurologisch vlak staat het probleem van de dystrofie van de musculatuur en myotonie op de voorgrond. Hiernaast spelen cognitieve maar ook gedragsmatige veranderingen (apathie) vaak een belangrijke rol. Ten aanzien van de spierzwakte vond collega Lindeman onvoldoende bewijs voor een effect van krachttraining op de spierkracht.

Cardiorespiratoire gevolgen kunnen zeer uitgesproken zijn en zijn vaak reden van overlijden. Dit is reden voor enerzijds alertheid op beginnende symptomatologie en anderzijds voor regelmatige controles. Hierbij komen

ook frequent slaaperelateerde ademhalingsproblemen voor zoals OSAS, centrale slaapapneu etc.

Naast bovengenoemde problematiek zijn er zeer frequent endocriene en gastro-intestinale klachten die begeleiding vragen. Het doen van aanvullend laboratorium onderzoek levert vaak onbegrepen resultaten op waardoor potentieel gevaarlijke diagnostiek kan worden gepland, bijvoorbeeld een leverbiopt bij onbegrepen leverfunctiestoornissen.

De cognitieve en gedragsmatige veranderingen werden al genoemd. Deze leiden zeer frequent tot psychosociale problemen, waarbij te denken is aan relatieproblemen, gezinsproblemen en problemen op de werkvloer. Dit leidt tot een vermindering van kwaliteit van leven bij zowel patiënt als zijn/haar directe omgeving. Aandacht, gerichte advisering en verwijzing naar een psycholoog, gezinstherapeut of maatschappelijk werkende zijn noodzakelijk.

Overweging:

Het begeleiden van patiënten met een zeldzame complexe systeemziekte zoals DM1 is geen sinecure, zeker als cognitieve en gedragsmatige aspecten een rol spelen. Om deze reden is er naast de eerder genoemde richtlijn een zorgstandaard Myotone Dystrofie opgesteld door een samenwerking van Spierziekten Nederland en VSOP. Men pleit daarom voor langjarige begeleiding door een beperkt aantal teams, die een ruime expertise hebben. Hierbij gaan de gedachten snel uit naar Academische Centra vanwege de aanwezigheid van de betrokken specialismen zoals Genetica, Neurologie, Revalidatiegeneeskunde, Centrum voor Thuisbeademing, Neurocardiologie, MDL etc. Uitgangspunt is dat het team affiniteit heeft met de problematiek van mensen met een Myotone Dystrofie en hun omgeving en in staat is op de diverse hulpvragen in te gaan.

LITERATUUR

- Multidisciplinaire Richtlijn Behandeling en Begeleiding van volwassenen met Myotone Dystrofie type I (DM1) http://www.mdl.nl/uploads/240/1361/Richtlijn_Myotone_Dystrofie_2013.pdf
- Die-Smulders, C.E. de, Höweler, C.J., Thijs, C., Mirandolle, J.F., Anten, H.B., Smeets, H.J., Geraedts, J.P. (1998). Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*, 121, 1557-63.
- Mathieu, J., Allard, P., Potvin, L., Prévost, C., & Bégin, P. (1999). A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*, 52 (8), 1658-62.
- Ekstrom, A.B., et al., Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol*, 2009. 51(12): p. 982-90.
- Lindeman, E., Leffers, P., Spaans, F., Drukker, J., Reulen, J., Kerckhoffs, M., & Köke, A. (1995). Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 76 (7), 612-20.
- Dauvilliers, Y.A. and L. Labege, Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev*, 2012.
- Heatwole, C.R., et al., Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*, 2006. 63(8): p. 1149-53.
- Orngreen, M.C., et al., Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*, 2012.
- Antonini, G., et al., Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med*, 2006. 38(3): p. 181-5.
- Gagnon, C., et al., Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(8): p. 800-6.
- Zorgstandaard voor Myotone Dystrofie type 1, <http://www.zorgstandaarden.net/zza/media/zorgstandaard/20150623-001/>

PARANEOPLASTISCHE SYNDROMEN MET NEUROMUSCULAIRE GEVOLGEN

Janneke van de Vlekkert en Paul Wirtz

Een paraneoplastisch neurologisch syndroom is het gevolg “op afstand” van een tumor, niet door massa-effect zoals bij metastasen, maar door een door de tumor geïnduceerde immuunreactie tegen een deel van het spier-zenuwstelsel. Deze syndromen kunnen overal in het spier-zenuwstelsel gelokaliseerd zijn. Volgens de auto-immuunhypothese worden antigenen die zich gewoonlijk alleen in een bepaald deel van het zenuwstelsel bevinden ook tot expressie gebracht door tumorcellen. Het immuunsysteem herkent de tumorantigenen als vreemd en maakt antilichamen die zich ook richten tegen gezond weefsel. De pathofysiologie van een paraneoplastisch syndroom van de neuromusculaire overgang, het Lambert-Eaton myastheen syndroom, wordt het best begrepen. Bij deze aandoening richten antilichamen tegen spannings-afhankelijke calciumkanalen die door de tumorcellen van het kleincellig longcarcinoom tot expressie worden gebracht, zich tevens tegen de calciumkanalen die zich presynaptisch in de neuromusculaire overgang bevinden, met spierzwakte tot gevolg.

Polyneuropathie

Paraneoplastische subacute sensore neuropathie

Kliniek: asymmetrisch begin, pijnlijke, distale neuropathie, sensorische ataxie

Diagnose: anti-Hu antilichamen, zelden anti-CV2, EMG (ook motorische afwijkingen).

Tumor: met name kleincellig longcarcinoom, maar ook prostaat, mamma, pancreas, neuroendocriene tumoren, blaas en ovarium

Paraneoplastische vasculitis neuropathie

Kliniek: pijnlijke sensomotorische polyneuropathie, of multiële mononeuropathieën

Diagnose: EMG, meestal geen antilichamen, liquoreiwit verhoogd, evt. zenuwbiopsie

Tumor: met name kleincellig longcarcinoom, maar ook colon, nier, galwegen, maag, prostaat, lymfoom

Guillain Barre syndroom (en varianten Miller Fisher, AMAN, AMSAN) en CIDP

Kliniek: sensomotorische polyneuropathie, autonome stoornissen

Diagnose: EMG, liquoreiwit verhoogd. Paraneoplastische antilichamen meestal negatief.

Tumor: waarschijnlijk associatie met Hodgkin lymfoom, mogelijk chronische lymfatische leukemie, nier, oesofagus, ovarium, melanoom.

Polyneuropathie in het kader maligne monoclonale gammopathie

Kliniek: sensomotorische polyneuropathie

Diagnose: EMG, immunoelectroforese en hematologische evaluatie, anti-MAG antilichamen

Tumor: multiple myeloom, lymfoom, Waldenström, CLL, plasmacytoom.

Paraneoplastische autonome neuropathie

Kliniek: gastroparese (obstipatie, misselijkheid, gewichtsverlies), ortho/statische hypotensie, syncope, transpireren, droge ogen, droge mond, erectiestoornissen, urineretentie

Diagnose: anti-Hu-antilichamen, anti-ganglionic nicotinic acetylcholine-receptor antilichamen

Tumor: kleincellig longcarcinoom, adenocarcinomen

Therapie paraneoplastische polyneuropathieën: behandeling onderliggende maligniteit. Behandeling met corticosteroïden, plasmaferese, rituximab, IVIG zijn beschreven, maar de individuele effecten zijn onbekend door kleine aantallen patiënten en het ontbreken van RCT's.

Referentie: Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:598-603. Muppidi S, Vernino S. Paraneoplastic neuropathies. *Continuum* 2014;20:1359-1372.

Neuromusculaire overgang

Myasthenia gravis

Kliniek: wisselende spierzwakte, ptosis/diplopie, dysartrie/dysfagie, zwakte ledematen

Diagnose: EMG (repetitieve stimulatie, single fiber), anti-acetylcholine receptor (AChR) antilichamen, anti-muscle specific kinase (MuSK) antilichamen

Tumor: thymoom in 10% bij AChR antilichamen

Behandeling: thymoomresectie, pyridostigmine, immuunsuppressie, thymectomie

Referentie: Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14:1023-36.

Lambert-Eaton myastheen syndroom

Kliniek: proximale spierzwakte, hypo-/areflexie, autonome dysfunctie

Diagnose: EMG (repetitieve stimulatie), anti-voltage gated calcium channel (VGCC) antilichamen

Tumor: kleincellig longcarcinoom in 50% van LEMS patiënten

Behandeling: chemotherapie, 3,4-diaminopyridine, immuunsuppressie

Referentie: Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011;10:1098-107.

Neuromyotonie

Kliniek: spier twitching, spierkramp en -stijfheid, hyperhidrosis

Diagnose: naald EMG, anti-voltage gated potassium (VGKC) antilichamen (Caspr2 antilichamen)

Tumor: thymoom of kleincellig longcarcinoom in 20%

Behandeling: symptomatische medicatie tegen kramp/myotonie, immuunsuppressie

Referentie: Ahmed A, Simmons Z. Isaacs syndrome: A review. *Muscle Nerve* 2015;52:5-12.

Myopathie

Dermatomyositis

Kliniek: typische huidafwijkingen, proximale symmetrische spierzwakte, dysfagie, evt ademhalingszwakte.

Diagnose: spierbiopt (is niet nodig bij typische huidafwijkingen), evt huidbiopt, CK, myositis specifieke of geassocieerde antilichamen zijn meestal negatief bij paraneoplastische DM. Anti-TIF1-gamma en anti-NPX2 hebben sterke associatie maligniteit.

Tumor: ovarium, long, pancreas, maag, colorectaal, Non Hodgkin lymoom, mamma, nasofarynx.

Referentie: Danko K, Ponyi A. Paraneoplastic myopathy. Current opinion Rheumatology 2009;21:594-598. Selvo-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E et al. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. Current opinion Rheumatology 2010;22:627-632.

Necrotiserende autoimmuun myopathie (NAM)

Kliniek: subacute proximale symmetrische spierzwakte, dysfagie, evt ademhalingszwakte.

Diagnose: spierbiopt met zeer veel necrose en regeneratie en weinig tot geen infiltraten, CK kan sterk (>10x) verhoogd zijn. Myositis specifieke of geassocieerde antilichamen zijn meestal negatief bij paraneoplastische NAM.

Tumor: gastrointestinaal inclusief pancreas en galblaas, kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom, mamma, prostaat, myeloom.

Therapie paraneoplastische myopathieën: behandeling van de onderliggende maligniteit en in combinatie met corticosteroiden, azathioprine, methotrexaat, of IVIG.

Maligniteit screening paraneoplastische myopathieën: de meeste maligniteiten worden binnen de eerste 2 jaar na de diagnose myositis ontdekt, maar de incidentie blijft de eerste 5 jaar verhoogd. Herhaalde maligniteit screening wordt geadviseerd tot 5 jaar.

Referentie: Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. Current opinion Rheumatology 2011;23:612-619.

Voorhoornaandoeningen

Voorhoornaandoeningen zijn beschreven bij Non-Hodgkin lymfoom, multipel myeloom, leukemie, mammacarcinoom, kleincellig longcarcinoom, maar het causale verband is onduidelijk. Screening op paraneoplastische antilichamen wordt niet geadviseerd. Onderzoek naar een paraproteïne en zo nodig aanvullend beenmergonderzoek wordt wel geadviseerd. Overweeg maligniteitsscreening bij bv verhoogd risico mammacarcinoom of atypisch klinisch beeld (jonge patiënten, neurologische uitval anders dan motorisch, snelle progressie).

Referentie: Corcia P, Gordon PH. Is there a paraneoplastic ALS? Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2015; 16: 252–257.

Therapie

Het doel van de behandeling van patiënten met een paraneoplastisch syndroom is om de onderliggende maligniteit te behandelen en de neurologische verschijnselen te verbeteren of te stabiliseren. Vroege diagnose van de maligniteit is van groot belang voor de uitkomst. Patiënten met een paraneoplastisch syndroom hebben waarschijnlijk een betere immunoreactie tegen de tumor en hebben hierdoor mogelijk een betere prognose dan patiënten zonder een bijkomend paraneoplastisch syndroom. Behandeling van de onderliggende tumor kan leiden tot vermindering van het syndroom. Secundaire progressie van neurologische verschijnselen kan een teken zijn van tumor recidief of progressie.

AXONAL NEUROPATHIEËN – TIPS & TOPS

Nicolette Notermans en Camiel Verhamme

In deze bijdrage zullen een aantal tips en tops voor axonale polyneuropathieën aan bod komen. Voor een uitgebreidere bespreking verwijzen wij naar de CBO Richtlijn Polyneuropathie 2005 en hoofdstukken in leerboeken.

Een polyneuropathie (PNP) kan worden gedefinieerd als een diffuse, over het algemeen symmetrische, lengte-afhankelijke aandoening van twee of meer zenuwen. Het begin en de duur van de symptomen bepalen of de polyneuropathie wordt ingedeeld als (sub)acuut (<6 weken) of chronisch (>6 weken). Bovendien kan een PNP worden ingedeeld in puur motorisch, puur sensorisch of sensomotorisch. Vervolgens kan de distributie uniform (symmetrisch) of multifocaal zijn. De meeste axonale polyneuropathieën zijn chronisch, uniform en symmetrisch.

Diagnostiek

Diagnostiek wordt verricht volgens de CBO Richtlijn Polyneuropathie 2005. Deze zal in 2016 worden gereviseerd. Bij patiënten met klachten en symptomen passend bij een polyneuropathie die langer dan 6 weken bestaan, moet eerst worden nagegaan of diabetes mellitus, chronisch alcoholmisbruik, nierinsufficiëntie of medicatiegebruik (Tabel 1, Figuur) de polyneuropathie kan verklaren. Is dat niet het geval dan zal een EMG onderzoek en aanvullend laboratorium onderzoek verricht worden om de PNP verder te classificeren en een andere onderliggende aandoening op te sporen.

Het EMG

Het EMG met de vraag polyneuropathie moet ten minste het geleidingsonderzoek van de volgende zenuwen omvatten: *n. tibialis* (motorisch, F-responsen), *n. suralis* en H-reflex *m. soleus* aan één zijde, en *n. peroneus* (motorisch, F-responsen), *n. medianus* of *n. ulnaris* (motorisch, F-responsen en sensibel) aan de andere zijde. Het naald-EMG wordt verricht in de *m. tibialis* anterior en *m. interosseus* dorsalis I aan één zijde. De huidtemperatuur bij de pols en enkel moet meer dan 32°C zijn (www.nvknf.nl). Een samenvatting van belangrijke bevindingen bij

neurografie en naald-EMG wordt gegeven in Tabel 2. Bij compound muscle action potential (CMAP) amplitudes <1 mV kunnen ook bij axonale polyneuropathieën door uitval van de snelst geleidende zenuwvezels de geleidingsnelheden fors verlaagd zijn; dit moet dan niet worden geïnterpreteerd al een teken van demyelinisatie. Voor het stellen van de diagnose chronische demyeliniserende polyneuropathie is vaak een uitgebreider EMG noodzakelijk, waarbij met name de proximale segmenten van de armen ook gemeten moeten worden.

Aanvullend laboratoriumonderzoek

Wanneer wordt vastgesteld dat er sprake is van een chronisch axonale polyneuropathie, dan is aanvullend laboratorium onderzoek zinvol volgens de CBO richtlijn (Figuur).

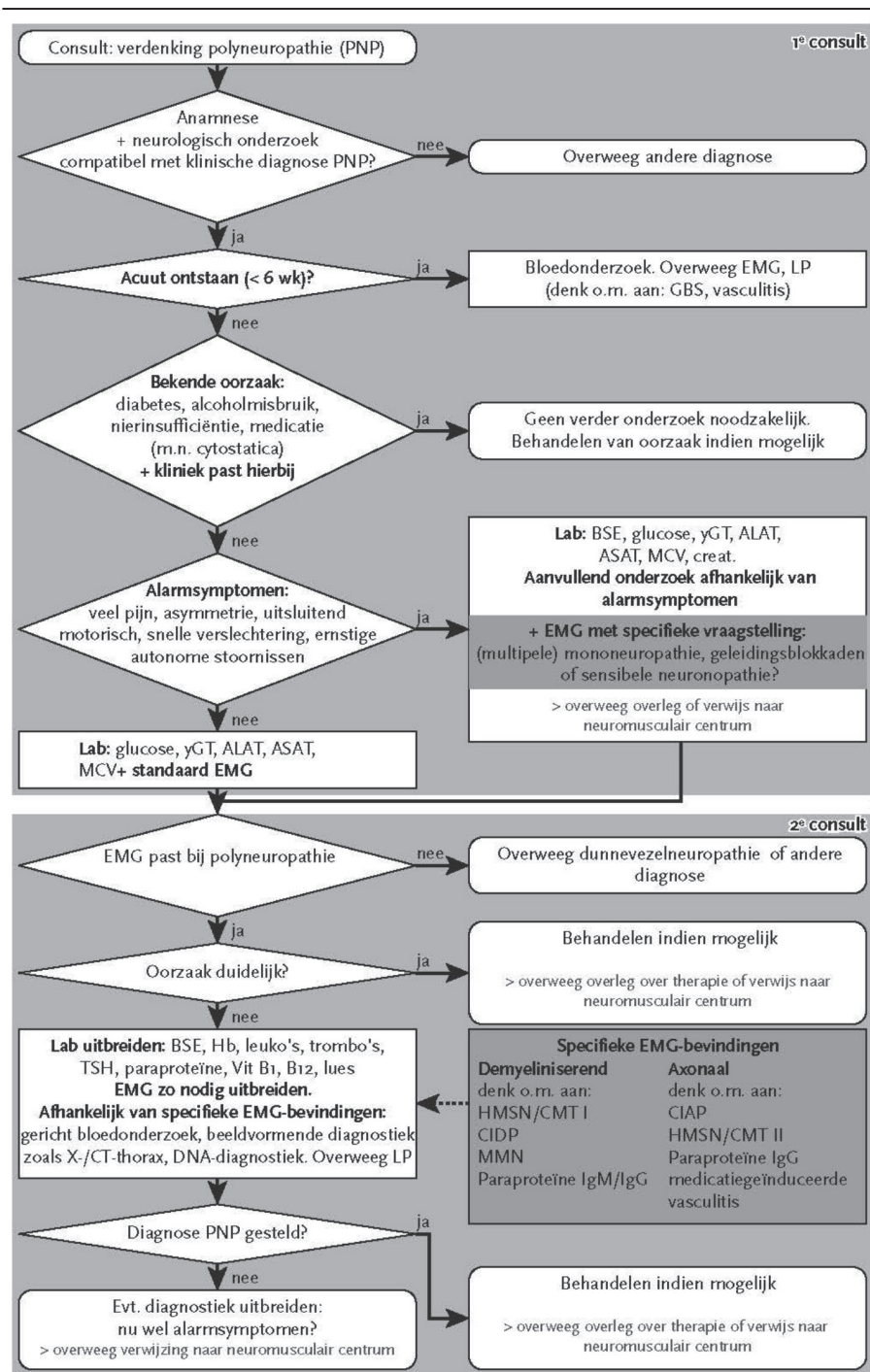
Alarmsymptomen

De meeste chronische axonale polyneuropathieën zijn sensomotorisch, symmetrisch en geleidelijk progressief. Wanneer de verdeling en/of het beloop hier niet bij past, kan aan andere specifieke oorzaken worden gedacht; vaak wordt dan gesproken over de aanwezigheid van alarmsymptomen: hevige pijn, asymmetrie, vooral motorisch, puur sensorisch, snelle progressie en autonome stoornissen. De oorzaken waaraan dan kan worden gedacht zijn uitgewerkt in Tabel 3.

Table 1: Geselecteerde medicatie, geassocieerd met polyneuropathie (Manji H, 2011; aangegepast)

Cytostatica	Cardiovasculaire middelen	Antibiotica/antivirale mid- delen	CZS middelen	Overig
Bortezomib	Amiodaron	Dapson	Lachgas	Colchicine
Ixabepilone	Perhexiline	Isoniazide	Chloorprotixeen	Dichloor-acetaat
Platina verbindingen (cisplatine, carboplatine, and oxalplatine)		Linezolid	Glutethimide	Etanercept
Taxanen		Metronidazol	Fenelzine	Infliximab
Thalidomide (R analoog lenalidomide)		Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRT) didanosine, stavudine	Fenytoïne	Pyridoxine (Vitamine B6) overmaat
Vinca-alkaloïden		Chloroquine		Allopurinol
5-Azacitidine		Chlooramfenicol		Interferonen: alfa2a, 2b
5-Fluorouracil		Fluoroquinolonen		Leflunomide
Clioquinol		Griseofulvin		Sulfasalazine
Cytarabine		Nitrofurantoline		Triazolene
Etoposide		Podofylline		Cimetidine Disulfram
Gemcitabine				Penicillamine
Ifostamide				
Misonidazole				
Teniposide				

Dikgedrukt: vaker voorkomend en beter vastgestelde associaties



Figuur: Stroomdiagram diagnostiek (aangepast). Uit: CBO Richtlijn Polyneuropathie 2005.

Tabel 2: Interpretatie neurografie en naald-EMG

	Axonale polyneuropathie	Dunnevezel neuropathie	Sensorische neuronopathie	Demyeliniserende polyneuropathie
Motorische geleiding				
Distale CMAP amplitude	↓ of afwezig	geen	geen	geen of ↓
MNCV	geen of normaal↓	normaal	normaal	↓↓↓
Geleidingsblokkade	geen	geen	geen	kan aanwezig zijn
Sensibele geleiding				
Distale SNAP amplitude	↓ of afwezig	normaal	↓ of afwezig	normaal of ↓
SNCV	normaal of licht↓	normaal	normaal of licht ↓	↓↓↓
Naald-EMG				
Spontane spiervezelaktiviteit	kan aanwezig zijn	geen	geen	kan aanwezig zijn
MUPs	kan breed en polyfasisch	normaal	normaal	normaal of breed en polyfasisch
Distributie van afwijkingen	uniform of multifocaal	uniform	uniform	uniform of multifocaal
	vaak distaal; benen >>> armen	vaak distaal; benen >>> armen		kan proximaal

Tabel 3: Alarmsymptomen (CBO Richtlijn Polyneuropathie)

Symptomen	Diagnose	Aanvullend onderzoek
Hevige pijn		
Vasculitis		Bloedbeeld, BSE, CRP, ANA, ANCA, anti-SSA, anti-SSB, reumafactor, Hepatitis B en C serologie, cryoglobulines
Intoxicatie (alcohol, arseen, thallium, thalidomide)		Specifiek onderzoek naar intoxicatie, lever enzymen
Diabetes mellitus		Nuchter glucose, Hb-A-1C
Diabetic amyotrofie (proximale diabetische neuropathie)		Nuchter glucose, Hb-A-1C
HIV		HIV
Sarcoïdose		Di-hydroxy vit D, ACE, liquor, FDG-PET/CT-thorax
Neuroborreliose		Lyme serologie en liquor
Sjögren		BSE, ANA, reumafactor, anti-SSA, anti-SSB, lip biopt
Acute intermitterende porfyrie		Porphobilinogeen (PBG), d-ALA (urine) of ALA-dehydratase (serum)
Amyloïdose		Serum eiwit electrophorese en immunofixatie, transthyretine (TTR) amyloïd massaspectrometrie, buikvet aspiraaf
Hereditair: Hereditaire sensorische (autonome) neuropathie; ziekte van Fabry		HS(A)N specifieke genen; ziekte van Fabry's alpha-galactosidase A (enzym en gen)

Symptomen	Diagnose	Aanvullend onderzoek
Asymmetrie	<p>Vasculitis</p> <p>Sensorische neuropathie</p> <p>Syphilis</p> <p>Sarcoïdose</p> <p>Amyloïdose</p> <p>Lepra</p>	<p>Bloedbeeld, BSE, CRP, ANA, ANCA, anti-SSA, anti-SSB, reumafactor, Hepatitis B en C serologie, cryoglobulines</p> <p>Paraneoplastische antilichamen, CT-thorax</p> <p>Treponema pallidum, lues serologie</p> <p>Di-hydroxy vit D, ACE, liquor, FDG-PET/CT-thorax</p> <p>Serum eiwit electrophorese en immunofixatie, transthyretine (TTR) amyloïd massaspectrometrie, buikvet aspiraaf</p> <p>Serologie, huid biopsie</p>
Vooraf motorisch	<p>Acute motorische axonale neuropatie (AMAN)</p> <p>Thyreotoxicose</p> <p>Hyperparathyroidie</p> <p>Toxisch (lood, dapson, nitrofurantoinen)</p> <p>Acute intermitterende porphyria</p> <p>Neuroborreliosis</p>	<p>Anti-GM1 antistoffen, liquor</p> <p>TSH, T4</p> <p>Calcium, fosfaat</p> <p>Specifiek onderzoek naar intoxicatie, lever enzymen</p> <p>Porphobilinogen (PBG), d-ALA (urine) or ALA-dehydratase (serum)</p> <p>Lyme serologie en liquor</p>

Symptomen	Diagnose	Aanvullend onderzoek
Puur sensorisch		
	Chemotherapie (cisplatinum, pyridoxine, thalidomide, vincristine)	
	Paraproteïnemie (IgM-MGUS)	Anti-MAG antilichamen
	Sjögren	BSE, ANA, reumafactor, anti-SSA, anti-SSB, lip biopt
	HIV	HIV
	Paraneoplastische neuro(no)pathie	Paraneoplastische antilichamen, CT-thorax
	Vitamine E- deficiëntie	Vitamine E
	Idiopathische sensorische neuropathie	
	Hereditair: Hereditaire sensorische (autonome) neuropathie, Friedreichse ataxie	HS(A)N specifieke genen; HS(A)NI : SPTCL1 gene
	Geïsoleerde dunnevezelneuropathie	Frataxin gene
Snelle progressie		
	Vasculitis	Bloedbeeld, BSE, CRP, ANA, ANCA, anti-SSA, anti-SSB, reumafactor, Hepatitis B en C serologie, cryoglobulines
	Paraneoplastische neuro(no)pathie	Paraneoplastische antilichamen, CT-thorax
	Malignant transformatie van MGUS	IgG/IgM/IgA
	Neuroborreliose	Lyme serologie en liquor
	Acute intermitterende porfyrie	Porphobilinogeen (PBG), d-ALA (urine) of ALA-dehydratase (serum)
	Intoxicatie (thallium, organofosphaat, arseen)	Specifiek onderzoek naar intoxicatie, lever enzymen

Symptomen	Diagnose	Aanvullend onderzoek
Autonome stoornissen		
Diabetes mellitus		Nuchter glucose, Hb-A-1C
Alcohol		Lever enzymen
Amyloïdose		Serum eiwit electrophorese en immunofixatie, transthyretine (TTR) amyloïd massaspectrometrie, buikvet aspiraat
Paraneoplastisch		Paraneoplastische antilichamen, CT-thorax
Sjögren		BSE, ANA, reumafactor, anti-SSA, anti-SSB, lip biopt
Vasculitis		Bloedbeeld, BSE, CRP, ANA, ANCA, anti-SSA, anti-SSB, reumafactor, Hepatitis B en C serologie, cryoglobulines
Acute intermitterende porfyrie		Porphobilinoëen (PBG), d-ALA (urine) of ALA-dehydratase (serum)
Infectie (HIV, lepra)		HIV; serologie, huid biopt (lepra)
Intoxicatie (arsen, kwik, acrylamide)		Specifiek onderzoek naar intoxicatie, lever enzymen
Hereditair: Hereditaire sensorische (autonome) neuropathie		HS(A)N specifieke genen; HS(A)N1 : SPTCL1 gene
Idiopathische sensorische neuropathie		

LITERATUUR

- CBO Richtlijn Polyneuropathie, 2005 https://www.neurologie.nl/uploads/136/87/richtlijnen_-_polyneuropathie.pdf
- Manji H. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 484-90.
- Van Schaik IN, Franssen H. Hoofdstuk 9: Polyneuropathie. In: *Leerboek klinische neurofysiologie*. Onder redactie van: Zwarts M, Van Dijk G, Van Putten M, Mess W, 2014.
- Verhamme C, Van Schaik IN. Hoofdstuk 15: Polyneuropathies: axonal. In: *Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders*; editors: Hilton-Jones D, Turner MR, 2014.
- Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*. 2015; 84: 259-64.
- Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2013; 36: 817-22.

THE FLOPPY INFANT – NOT ALL THAT WOBBLES IS WEAK

Heinz Jungbluth and Nicol Voermans

¹Department of Paediatric Neurology, Evelina's Children Hospital, Guy's & St. Thomas' Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ²Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, Muscle Signalling Section, and ³Department of Clinical and Basic Neuroscience, IoPPN, King's College, London, UK; ⁴Department of Neurology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

Neonatal and infantile hypotonia (the “Floppy Infant syndrome”), a common presentation in Paediatric practice, often poses a particular diagnostic challenge. A wide range of possible causes with or without associated weakness has to be considered, comprising primary neurological, metabolic and neuromuscular disorders, but also inherited connective tissue disorders, chromosomal abnormalities and general paediatric problems such as sepsis. Amongst the primary neuromuscular disorders, relatively common conditions such as spinal muscular atrophy (SMA) and congenital myotonic dystrophy are often instantly recognizable, whereas the highly variable group of congenital myopathies, congenital muscular dystrophies and congenital myasthenic syndromes typically requires a structured and comprehensive workup in order to arrive at a definite diagnosis.

The following presentation will give an overview over the causes and the general approach to the floppy infant, and provide more detailed information regarding clinico-pathological and genetic features of the congenital myopathies, the most common group of primary early-onset neuromuscular disorders. Congenital myopathies are a heterogeneous group of conditions characterized by variable muscle weakness and characteristic features on muscle biopsy. The concept of the congenital myopathies is closely linked to the introduction of new histochemical techniques in the 1950s and 1960s, resulting in the identification of the major entities, Central Core Disease (CCD), Centronuclear Myopathy (CNM), Multi-minicore Disease (MmD) and Nemaline Myopathy (NM). More than 20 causative genes have been

identified to date, encoding proteins with prominent roles in thin filament assembly, intracellular calcium release and excitation-contraction (E-C) coupling. Mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (*RYR1*) gene encoding the principal sarcoplasmic reticulum (SR) calcium release channel are particularly common and associated with a wide range of histopathological and clinical features. As congenital myopathies are considered primarily paediatric conditions, longitudinal data covering their natural history are scarce but urgently needed considering improved survival well into adulthood. Moreover, some genetic backgrounds implicated in the congenital myopathies, in particular mutations in *RYR1*, have also been associated with “induced-myopathies” such as exertional rhabdomyolysis in individuals who are not typically weak. Management is currently mainly supportive but therapeutic trials in selected conditions show early promise. The main learning goals of the presentation are to demonstrate a structured approach to the floppy infant, to aid the distinction between neuromuscular from non-neuromuscular causes, and to advance understanding of the congenital myopathies as the most important group of primary neuromuscular conditions throughout the life-span.

LITERATUUR

1. Donkervoort S, Bonnemann CG, Loeys B, Jungbluth H, Voermans NC. The neuromuscular differential diagnosis of joint hypermobility. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Mar;169C(1):23-42.
2. Jungbluth H, Sewry C, Muntoni F. Congenital myopathies In: Griggs RC, Ciafaloni E, Chinnery P (eds); *Evaluation and Treatment of Myopathies, Second Edition (Contemporary Neurology Series)*, 2014.
3. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, and Members of the International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the Diagnosis of Congenital Myopathies. *Neuromuscular Disorders* 2014, 24(2):97-116.
4. Snoeck M, van Engelen BG, Küsters B, Lammens M, Meijer R, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol.* 2015 Jul;22(7):1094-112.
5. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, et al. Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies. *Journal of Child Neurology*, 2012 27(3):363-382.

SPIERPIJN EN SPIERKRAMP, ETIOLOGIE, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

Esther Brusse en Anneke van der Kooi

1. Wat is spierkramp of spierpijn

Spierkramp is een veel voorkomend symptoom, dat optreedt bij gezonde mensen maar ook als uiting van een onderliggende (neuromusculaire) aandoening. Bovendien wordt de term kramp zowel door patiënten als door (para)medici gebruikt voor uiteenlopende symptomen van de spieren. Een goede definitie van spierkramp en afgrenzing van andere symptomen met spierversijving geeft richting aan de diagnostiek. Spierkramp is een plotse, onwillekeurige en vaak pijnlijke verkorting van de spieren. De spier voelt hard aan en vaak ontstaat een afwijkende stand van de betreffend ledematen. Rekken en masseren kan verlichting geven. De spieren die het meest frequent zijn aangedaan zijn de kuiten, hamstrings en voetspieren. Spierkramp kan zowel in rust als bij inspanning ontstaan. Spierkramp dient te worden onderscheiden van andere symptomen met pijn en contracties van de spieren. Naast de kliniek kan het EMG hier aan bijdragen. Tijdens een spierkramp worden bij naaldonderzoek spontane, hoog gevolteerde CMAPs (Compound Muscle Action Potentials) gezien (50-150Hz). [1,2]

Spierspasmen zijn een uiting van een verhoogde spiertonus bij een aandoening van het centraal motorisch neuron. Naaldonderzoek toont normale CMAPs, soms met matige rekrutering.

Dystonie ontstaat door gelijktijdige contractie van agonisten en antagonist. Soms ontstaat de dystonie bij specifieke activiteiten. “Schrijverskramp” is bijvoorbeeld een focale taak specifieke dystonie.

Myotonie is een vertraagde relaxatie van de spieren uitgelokt door een activiteit of door aanraking. Naaldonderzoek kan kenmerkende myotone ontladingen tonen (waxing and waning).

Myopathische contracturen kunnen bij een aantal (metabole) myopathiën ontstaan, geluxeerd door inspanning of ischemie. De spier is daarbij fors mechanisch verkort, echter zonder duidelijke toename van elektrische activiteit bij naaldonderzoek. Dit fenomeen wordt elektrisch *stille kramp* genoemd.

Ook kunnen niet-pijnlijke, *gefixeerde contracturen* ontstaan, waarbij de spieren niet passief gerekt kunnen worden.

Tetanie is een lang aanhoudende contractie van de spieren, vaak spreidend van distaal naar proximaal, met een specifieke houding van de handen en kaak en soms opisthotonus. Heel specifiek voor tetanie zijn de tekens van Chvostek, Erb en Trousseau. Tetanie van de handen kan ook worden uitgelokt door hyperventilatie. Naaldonderzoek toont repetitieve ontladingen van enkele of gegroeperde CMAPs

Ook *myokemieën en fasciculaties* kunnen door patiënten worden beschreven als krampen. Zij treden onder meer op bij spierkrampen in het kader van peripheral nerve hyperexcitability-syndromen. Hieronder vallen het benigne kramp-fasciculatiesyndroom maar ook het syndroom van Isaac. Het EMG is hierbij van grote diagnostische waarde, waarbij allerlei vormen van spontane spiervezelactiviteit worden gezien. Myokemieën zijn bijvoorbeeld waarneembaar als korte bursts van elektrische activiteit (marcherende soldaten). Maar ook neuromyotone ontladingen en fasciculaties kunnen worden gezien. [3]

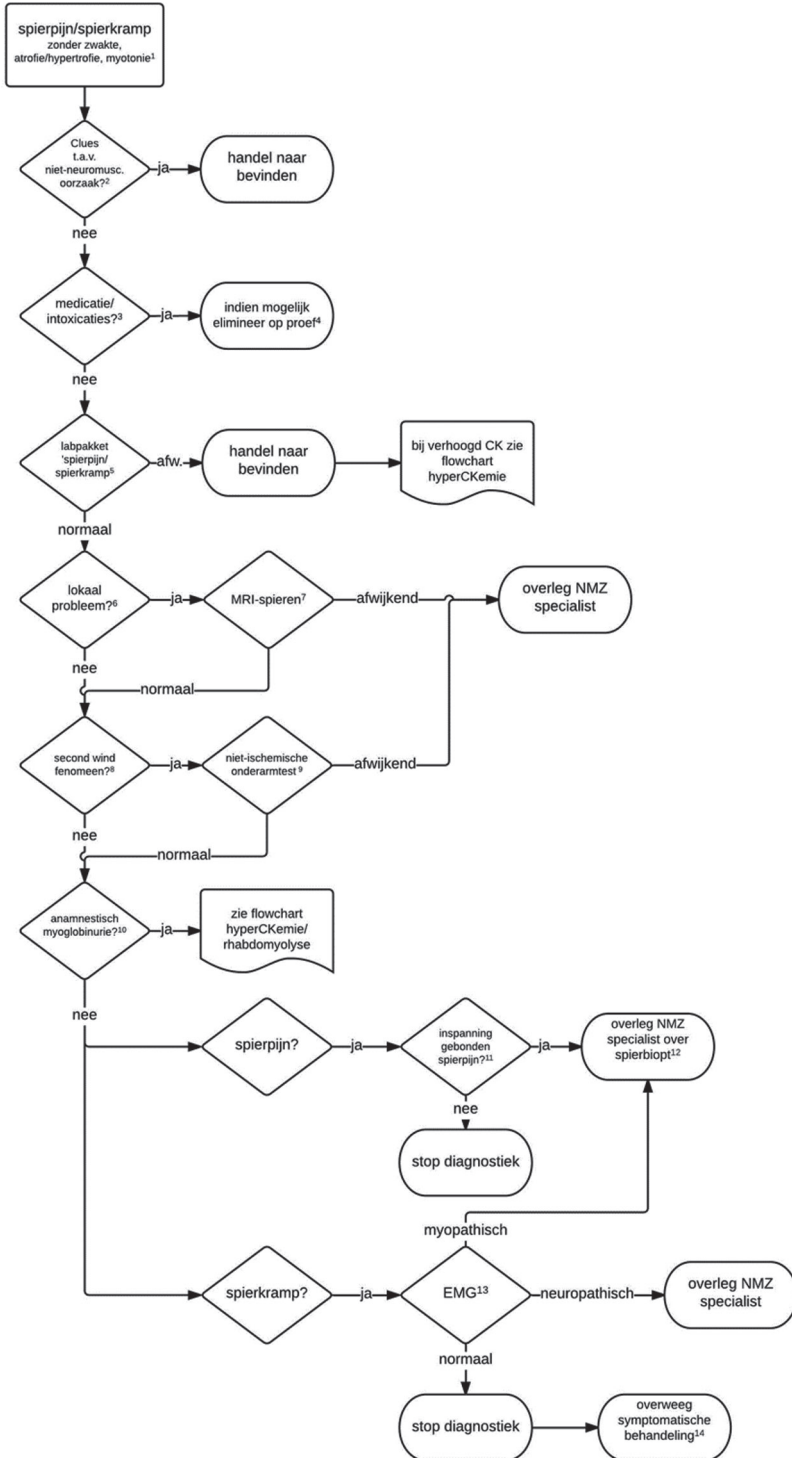
Spierpijn is pijn in de spieren. Dit kan lokaal of meer gegeneraliseerd zijn en wel of niet inspanningsgebonden.

2. Pathofysiologie spierkamp

Een spierkramp is het gevolg van het overmatig hoogfrequent vuren van motor neuronen, waardoor een spiercontractie ontstaat. De overmatige activatie kan ontstaan op elk niveau in het perifeer zenuwstelsel en bovendien zelfs in het centraal zenuwstelsel. Door aandoeningen van de voorhoorn cel of de perifere zenuw kan de elektrische stabiliteit van de celmembraan verminderen. Er ontstaat dan een verlaagde prikkeldrempel waardoor ephaptische transmissie en lokale uitbreiding leidt tot overmatige activatie. Een verlaagde prikkeldrempel kan ook ontstaan in de motorische eindplaat in de spier, bijvoorbeeld door mechanische schade in de spieren of pezen. Maar de eindplaat is ook gevoelig voor fysiologische prikkels als een verandering in concentratie van elektrolyten. Een centrale origine van spierkrampen zou ontstaan door aanhoudende GABA-gemedieerde activiteit in het myelum tussen de afferente sensore neuronen (o.a. vanuit de spierspoeltjes) en hun verbindingen met de motorische voorhoorn cellen. [2]

3. Diagnostiek bij spierkramp en spierpijn: een flowchart

De hieronder opgenomen flowchart is een praktische handleiding voor welke stappen gevolgd kunnen worden bij patiënten met spierpijn en spierkramp zonder verdere neurologische afwijkingen. [4,5] Een belangrijke stap is het onderkennen van niet-neurologische oorzaken van spierkrampen, die wellicht eenvoudig te elimineren zijn en verdere aanvullende diagnostiek overbodig maken. Denk hierbij aan intoxicaties en medicatiegebruik en metabole en endocriene aandoeningen. Zie hiervoor de bijbehorende tabellen en verwijzingen.



Voetnoten

1. Definitie – zie hierboven

2. Clues t.a.v. niet-neuromusculaire oorzaken van spierpijn en spierkramp: [4-6]

Tabel 1: Metabole en endocriene oorzaken van spierpijn

hypothyreoïdie	hemodialyse
hypoparathyreoïdie	uremie
bijnierschorsinsufficiëntie	magnesiumdeficiëntie
vitamine D-deficiëntie	seleniumdeficiëntie
leverfunctiestoornissen	thiaminedeficiëntie

Tabel 2: Infecties geassocieerd met spierpijn

Influenzavirussen	Trichinosis
CMV	Toxoplasmose
HIV	Cysticercose
Coxsackie B-virus	Pyomyositis
EBV	

Tabel 3: Reumatologische oorzaken van spierpijn

polymyalgia rheumatica	fibromyalgie
Sjögren syndroom/SLE	(lokale) spier/pees/gewrichtsklachten
inflammatoire artritiden (zoals reumatoïde artritis)	benigne hypermobiliteit syndroom en bindweefselaandoeningen (Ehlers Danlos)
mixed connective tissue disease (Sharp syndroom)	Benigne nachtelijke pijn op de kinderleeftijd (‘groeipijn’)

Tabel 4: Niet-neuromusculaire oorzaken spierkramp [1,4,5,10]

-
- idiopathisch; meest in de kuiten en voetspieren, meest in de nacht
 - zwangerschap (m.n. laatste trimester)
 - tijdens of na excessieve inspanning (vooral bij atleten)
 - endocriene oorzaken: hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, vitamine D-deficiëntie
 - metabool: electrolytstoornissen (hypomagnesiëmie, hypocalciëmie),
nierfunctiestoornissen/dialyse, volumedepletie/dehydratie, leverfunctiestoornissen
 - vasculaire oorzaak (claudicatio intermittens, varices)
 - lumbale kanaalstenose
-

3. Medicatie/intoxicaties?

Zie tabel 5.

4. Elimineer indien mogelijke medicamenteuze oorzaak

Zo nodig in overleg met overige behandelend specialisten (cardioloog, internist).

5. Vraag het lab-pakket ‘spierpijn/spierkramp’ aan [6]

Dit bestaat uit: CK, TSH (en indien verhoogd FT4), BSE/CRP, elektrolyten (Na, K, Mg, Ca), bloedbeeld, vitamine D, ureum. En op indicatie: leverfunctietests, virusserologie (doorgemaakte episode met koorts, griepverschijnselen, vermoeidheid), vitamine B1 (darmresorptieproblemen, alcoholgebruik), selenium (darmresorptiestoornissen, gastro-intestinale bypass, totale parenterale voeding), lactaat (inspanning gerelateerde klachten).

6. Lokaal probleem

Hiermee wordt lokale pijn bedoeld, zoals kan voorkomen bij focale myositis/fasciitis. Gelokaliseerde, niet-inspanning gebonden spierpijn zonder afwijkingen bij lichamelijk en aanvullend onderzoek heeft vaak een orthopedische of reumatologische oorzaak. Verdere diagnostiek/behandeling volgens lokale afspraken.

7. MRI-spieren (indien van toepassing in lokale situatie)

Vermeld op de aanvraag dat het ‘myositisprotocol’ verricht moet worden en specificeer welke spiergroep(en) in beeld moeten worden gebracht (bijvoorbeeld bovenbenen). Vraagstelling is focale myositis/fasciitis.

8. Second wind fenomeen

De klachten (spierpijn en/of zwakte) ontstaan na enige tijd inspanning. Na het nemen van rust, kan de activiteit weer langer worden volgehouden. Door het ontbreken van het enzym myofosforylase kunnen patiënten met de ziekte van McArdle tijdens inspanning glycogeen niet omzetten in glucose. Ze zijn na het opgebruiken van de glucosevoorraad in de spieren afhankelijk van het vrijkomen van vetzuren en glucose uit de lever, wat meer tijd in beslag neemt.

9. Niet-ischemische onderarm test

Alleen uitvoeren als de uitvoerder ervaring heeft met uitvoering en interpretatie, kan ook worden overwogen bij evident inspanningsgebonden klachten.

10. Myoglobinurie

Vraag naar het optreden van cola/donkere theekleurige urine na inspanning (ook in het verleden). Myoglobine is het zuurstofbindende eiwit dat voorkomt in de spieren. Het komt vrij bij schade aan hart- en skeletspierweefsel, wordt dan met de urine uitgescheiden en kan daardoor in grote kwantiteit tot acuut nierfalen leiden. [8]

11. Inspanningsgebonden spierpijn?

Inspanningsgebonden spierpijn kan passen bij (metabole) myopathie en spierdystrofieën, verder onderzoek is dan geïndiceerd. Niet-inspanningsgebonden spierpijn, in het bijzonder in de afwezigheid van spierzwakte (uitgebreid uitvragen!) en zonder afwijkingen bij bloedonderzoek berust eigenlijk nooit op een spierziekte.

12. Spierbiopt

In overleg met neuromusculair specialist en bij voorkeur in neuromusculair centrum.

13. EMG

Dit bestaat uit een neurografie en daarbij myografie van zowel distale als proximale spieren.

14. Behandeladviezen

Symptomatische behandeling spierpijn

Advies is om bij spierpijn in eerste instantie terughoudend te zijn met pijnmedicatie (expert opinion). Eventueel is fysio-fitness te proberen. Bij hevige pijnklachten kan een stappenplan voor nociceptieve pijn gevolgd worden.

Symptomatische behandeling spierkramp

Probeer altijd eerst een mogelijke onderliggende oorzaak te bepalen. Indien mogelijk elimineren van de onderliggende oorzaak. Een Cochrane review naar niet-farmacologische behandelingen van spierkrampen kon slechts één RCT includeren uit 1991, waarin geen effect kon worden aangetoond van het rekken van de kuitspieren drie keer per dag. Andere tips die gegeven kunnen worden, maar slechts berusten op ‘expert opinion’: effect van warmte/koude, benen omhoog leggen, spier rekken in geval van kramp, hydreren (drinken) bij inspanningsgebonden krampen.

Medicamenteuze behandeling van pijnlijke spierkramp

Hiervoor verwijzen we naar AAN richtlijn voor de behandeling van spierkrampen. [10]

Tabel 9: Mogelijk toxisch-medicamenteuze oorzaken voor myopathie, kramp en/of verhoogd CK [1,8,18]

		Myo- pathie	Spier- kramp	Verhoogd CK
Cholesterolverlagers	statines	x	x	x
	fibraten, o.a. gemfibrozil (mn in combinatie met statines)	x	x	x
Immunosuppressiva, anti-inflammatoire medicatie, anti-reumatica	corticosteroïden	x	x	
	cyclosporine (mn in combinatie met statines)	x	x	
	tacrolimus	x	x	
	interferon alfa	x		
	colchicines	x		x
	d-penicillamine	x	x	
	chloroquine	x		x
	isotretinoïne			x
	goud		x	
antiretrovirale therapie (mn zidovudine (AZT))	x		x	
Antifungale medicatie	ketoconazol	x		
	itraconazol	x		
	(mn in combinatie met statines)			

		Myo- pathie	Spier- kramp	Verhoogd CK	
Antibiotica	rifampicine	x			
Cardiale medicatie	verapamil (mn in combinatie met statines)	x			
	amiodarone (mn in combinatie met statines; rhabdomyolyse)	x		x	
	procaïnamide	x		x	
	diuretica		x		
	beta-blokkers		x	x	
	clonidine		x		
	nifedipine		x		
	captopril		x		
Gastro-intestinale medicatie	proton-pomp remmers, o.a. omeprazol	x			
	cimetidine, ranitidine	x	x		
	(maligne hyperthermie, rhabdomyolyse)	x		x	
Anaesthetica en spierverslappers					
Oncolytica	Vincristine	x			
	Imatinib	x			
	Leuprolide	x			
	Cytarabine	x			
	Cycofosphamide – mitoxantrone, m.n. in combinatie	x			
Antipsychotica	(maligne neuroleptica syndroom)	x	x	x	
Anti-epileptica	phenytoïne	x		x	
	valproïnezuur	x			
Anti-parkinson	levodopa	x			
Acetylcholinesterase-remmers			x		
Intoxicaties/ deficiënties	alcohol, cocaïne, heroïne, amfetaminen	x	x	x	
	spierversterkende middelen	x			
	germanium-houdende voedingssupplementen	x			
	diverse eetbare paddestoelen	x			
	voedingssupplementen met rode gefermenteerde rijst	x			

LITERATUUR

1. Jansen PHP, Gabreëls FJM, van Engelen BGM. Diagnosis and differential diagnosis of muscle cramps: A clinical approach. *J Clin Neuromusc Dis* 2000;4:89-94
2. Katzberg HD. Neurogenic muscle cramps. *J Neurol* 2015
3. Ahmed A, Simmons Z. Isaacs sundrome: a review. *Muscle and Nerve* 2015;52:5-12
4. Van der Kooi AJ, Seeber AA, Thoonsen H. Protocol spierpijn, spierkramp of verhoogd CK. AMC, februari 2014
5. De Jong FJ, Brusse E, De Coo IFM, Van Doorn PA. Richtlijn spierpijn, kramp of verhoogd CK, ErasmusMC, februari 2012
6. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. *Eur J Neurol* 2013;20:997-1005
7. <http://www.erasmusmc.nl/47445/674532/2253326/Spierpijn> (Tabel 1)
8. Zutt R, Van der Kooi AJ, Linthorst GE et al. Recidiverende rhabdomyolyse: zoek naar de onderliggende aandoening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;154:A2290
9. Blyton F, Chuter V, Walter KEL et al. Non-drug therapies for lower limb muscle cramps (an evidence-based review). *Cochrane Databases of Systematic Reviews* 2012, Jan 18;1:CD008496. doi: 10.1002/14651858.CD008496.pub2
10. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assesment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:691-96

SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN

- dr. N. van Alfen, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Radboudumc
- dr. U.A. Badrising, neuroloog, LUMC
- prof.dr. L.H. van den Berg, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. E. Brusse, neuroloog, Erasmus MC
- dr. N.A.M.E. van der Beek, neuroloog, Erasmus MC
- prof.dr. C.G. Faber, neuroloog, Maastricht UMC+
- dr. B.C. Jacobs, neuroloog, Erasmus MC
- dr. W.G.M.Janssen, revalidatiearts, Erasmus MC
- dr. H. Jungbluth, senior lecturer and consultant in paediatric neurology, Evelina's Children Hospital, Guy's & St.Thomas' Hospital NHS Foundation Trust, Londen, UK
- dr. A.J. van der Kooi, neuroloog, AMC
- dr. N.C. Notermans, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. W.L. van der Pol, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. J. Raaphorst, neuroloog, Radboudumc
- dr. M.C. de Rijk, neuroloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven
- prof.dr. J.H. Veldink, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. C. Verhamme, neuroloog /klinisch neurofysioloog, AMC
- prof.dr. M. de Visser, neuroloog, AMC
- dr. J. van de Vlekkert, neuroloog, Flevoziekenhuis, Almere
- dr. N.C. Voermans, neuroloog, Radboudumc
- dr. P.W. Wirtz, neuroloog, Hagaziekenhuis, Den Haag

