

# **BOERHAAVE SYMPOSIUM**



PRINSES BEATRIX SPIERFONDS  
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN

**EEN ROUTEKAART VOOR  
NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN**

**Vrijdag 13 januari 2017  
Amsterdam**

Onder redactie van:

M.C. de Rijk  
U.A. Badrising  
J.G.J. Hoeijmakers  
B.C. Jacobs  
N.C. Notermans  
W.L. van der Pol  
C.G. Saris  
C. Verhamme  
N. Voet

Boerhaave Nascholing voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde  
Leids Universitair Medisch Centrum  
([www.boerhaavenascholing.nl](http://www.boerhaavenascholing.nl))

**ISBN/EAN: 978-90-6767-763-9**

*Alle rechten zijn voorbehouden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (Boerhaave Nascholing). Niets uit deze publicatie mag worden veeelvoudigd 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
De behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA): dromen, YouTube en de werkelijkheid R.I. Wadman, W.L. van der Pol	1
Diagnostiek en behandeling van zenuwontsteking B.C. Jacobs, F. Eftimov	13
FSHD verbeeld: van beeldvorming tot voorbeeld N. Voet, B.G.M. van Engelen	25
“Spuiten en slikken” hospital acquired neuromuscular diseases E. Brusse, C. Verhamme	35
Myositis, back to basics J.E. Hoogendijk, A.J. van der Kooi	47
Sprekers, voorzitters en commissieleden	57



## PROGRAMMA

### Vrijdag 13 januari 2017

08.45 – 09.20 Ontvangst en registratie

*Voorzitter: Christiaan Saris*

09.20 – 09.30 Opening

*Christiaan Saris*

09.25 – 09.35 Update Spierziekten Centrum Nederland

*Leonard van den Berg*

09.35 – 10.10 De behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA):  
dromen, youtube en de werkelijkheid

*Ludo van der Pol en Renske Wadman*

10.10 – 10.45 Zenuwontsteking: van diagnose naar therapie

*Bart Jacobs en Filip Eftimov*

10.45 – 11.15 Koffiepauze

11.15 – 11.50 FSHD verbeeld: van beeldvorming tot voorbeeld

*Baziel van Engelen en Nicole Voet*

11.50 – 12.30 Neuromusculair nieuws

*Karin Faber en Janneke Hoeijmakers*

12.30 – 13.30 Lunch

*Voorzitter: Maarten de Rijk*

- 13.30 – 14.10 Uitreiking Prinses Beatrix Spierfonds Jaarprijs  
Neuromusculaire ziekten 2016 en voordracht prijswinnaar
- 14.10 – 14.45 ‘Spuiten en slikken’  
Hospital acquired neuromuscular diseases  
*Camiel Verhamme en Esther Brusse*
- 14.45 – 15.10 Theepauze
- 15.10 – 15.45 Myositis: back to basics  
*Esther Brusse en Anneke van der Kooi*
- 15.45 – 16.35 Neuromusculaire quiz  
*Umesh Badrising en Erik Niks*
- 16.35 – 16.45 Sluiting  
*Maarten de Rijk*
- 16.45 Informele bijeenkomst  
  
*Alle tijden zijn inclusief discussie*







# **DE BEHANDELING VAN SPINALE MUSCULAIRE ATROFIE (SMA): DROMEN, YOUTUBE EN DE WERKELIJKHEID**

R.I. Wadman, W.L. van der Pol

Spinale spieratrofie (SMA) wordt gekenmerkt door degeneratie van motorische voorhoorncellen en (langzaam) progressieve spierzwakte van proximale, axiale en ademhalingsspieren.

Vanwege de grote variatie in ernst worden 4 SMA typen onderscheiden (I-IV). Deze indeling is gebaseerd op de leeftijd van eerste symptomen en het al dan niet behalen van 2 motorische mijlpalen (zelfstandig zitten en lopen). [1,2] Het motorisch functioneren is de belangrijkste prognostische factor van motoriek, pulmonale functie en overleving. De laatste jaren wordt binnen de SMA types verder onderscheid gemaakt op basis van relevante klinische en prognostische verschillen (Tabel 1).

SMA wordt vrijwel altijd veroorzaakt door een homozygote deletie van het survival motor neuron (SMN)1-gen op chromosoom 5. Het menselijk genoom bevat een unieke tweede SMN kopie, het SMN2 gen, dat vrijwel identiek is aan het SMN1 -gen, maar waarvan de functie door een essentiële puntmutatie verminderd is. Het kopie-aantal van SMN2 gen is de belangrijkste bekende determinant van de ernst van SMA.

Tabel 1.

	SMA type 1	SMA type 2	SMA type 3a	SMA type 3b	SMA type 4
<b>Behaalde motorische mijlpalen</b>	0/1A: Geen; intra-uterien verminderde motoriek 1B: Geen. 1C: Mogelijkheid tot heffen van hoofd in buikligging, soms leren rollen. Nooit zelfstandig zitten.	Zelfstandig kunnen zitten Soms staan of stappen zitten met hulp en ondersteuning	Zelfstandig leren lopen, zonder hulpmiddelen. Verlies van loopfunctie in 3 <sup>e</sup> -4 <sup>e</sup> decade meestal voor puberteit	Zelfstandig leren lopen, zonder hulpmiddelen. Verlies van loopfunctie in 3 <sup>e</sup> -4 <sup>e</sup> decade	Zelfstandig leren lopen, zonder hulpmiddelen
<b>Leeftijd eerste symptomen</b>	<6 maanden	6-18 maanden	>18 maanden, <3 jaar	>3 jaar	>30 jaar
<b>Gemiddelde overleving</b>	<2 jaar	(Jong) Volwassen leeftijd	Volwassen leeftijd	Geen beperking	Geen beperking
<b>Scoliose</b>	Aanwezig, maar meestal geen operatie gezien beperkte levensverwachting	Aanwezig; operatie geïndiceerd in 90%; gemiddelde leeftijd van operatie +/- 10e jaar	Aanwezig, operatie geïndiceerd in 25%, meestal >10e jaar	-	-
<b>Respiratoire betrokkenheid</b>	In vroege fase van ziekte: Hoestproblemen Hypoventilatie Recidiverende pneumonie Respiratoire insufficiëntie	In 1e en 2e decennium: Hypoventilatie Beperkte hoest Respiratoire insufficiëntie Recidiverende pneumonieën	Recidiverende pneumonie Een klein percentage wordt beademingsbehoefte	Controle op nachtelijke hypoventilatie	Geen

*Tabel 1. Vervolg*

	<b>SMA type 1</b>	<b>SMA type 2</b>	<b>SMA type 3a</b>	<b>SMA type 3b</b>	<b>SMA type 4</b>
<b>Beademing</b>	Hoestmachine Beademing: eventueel in palliatieve setting. Te overwegen als ondersteunende therapie bij SMA type 1C,.	Hoestmachine Airstacken 50% heeft enige vorm van beademing <20 <sup>e</sup> jaar	20% heeft enige vorm van beademing (meestal non-invasief) voor 50 <sup>e</sup> jaar	Sporadisch non-invasief	–
<b>Voedingsproblemen</b>	Gestoorde slikfunctie NMS of PEG bij meerderheid van kinderen	Beperkte mondopening Gestoorde slikfunctie	Beperkte mondopening	Beperkte mondopening	–

## **Symptomatische behandelingen**

Ondanks de snelle ontwikkelingen op het gebied van medicijnontwikkeling is symptomatische behandeling van specifieke complicaties van SMA nog steeds de meest belangrijke interventie. De symptomatische behandeling van kinderen met SMA is het onderwerp van een in 2007 gepubliceerd en in 2016 gereviseerde (maar nog niet gepubliceerde) consensus richtlijn voor zorg.[3] Deze richtlijn vat de huidige consensus – of het ontbreken daarvan – samen maar geeft geen duidelijke handvatten voor de inrichting van de zorg, omdat dit uiteraard van land tot land verschilt. Voor volwassen patiënten is zelfs geen richtlijn beschikbaar.[1-3]

De aard van symptomatische behandeling hangt af van de ernst.

Tot het moment dat effectieve therapie voor kinderen met SMA type I beschikbaar komt is het belangrijkste doel het voorkomen van complicaties, het optimaliseren van kwaliteit van leven en het tijdig onderkennen van de noodzaak van palliatieve therapie. Vanaf het moment van diagnose moeten ouders worden voorbereid op het beloop van de aandoening, zodat zij geïnformeerd beslissingen kunnen nemen. Kinderen met SMA type 1 hebben moeite met hoesten en slijmevacuatie. Begeleiding en instructie door een respiratoir (fysio)therapeut zijn daarom belangrijk. Stille aspiratie is een ander veel voorkomend probleem. Actieve begeleiding door een gespecialiseerd logopedist is daarom belangrijk. Zodra problemen met de voeding (verslikken, lange voedingstijden) worden gesignaleerd moet voeding per sonde worden overwogen.

Kort na de diagnose moet met ouders de (on)mogelijkheden van (non)-invasieve beademing worden besproken. Een klein deel van de kinderen met SMA type 1 (type 1C; naar schatting 10%) heeft een relatief gunstige prognose met een langere overleving. Bij deze groep moet het plaatsen van een PEG-katheter en/of beademing worden overwogen.

Ook over de organisatie van palliatieve terminale zorg kan het best vroeg met ouders worden gesproken.

Het revalidatieteam kan een rol spelen bij het geven van hanteringsadviezen.

Kinderen met SMA type II krijgen vaak of altijd te maken met een groot aantal complicaties, zoals hypoventilatie, luchtweginfecties, verslikken en scoliose. Bij vrijwel alle kinderen met SMA type II is er uiteindelijk een indicatie voor een scoliose-operatie.

Gemiddeld vindt de operatie plaats op 10 jarige leeftijd (range 4-30 jaar). Het type operatie is afhankelijk van de soort scoliose en operateur. Een belangrijk deel (25%) van de kinderen met SMA type II zal (non-) invasief beademd worden in de loop van het leven. Ademhalingsoefeningen en -ondersteuning (zoals airstacken en hoestmachines) lijken de pulmonale reserves te verbeteren.

Patiënten met SMA type III verdwijnen regelmatig uit de controle zodra zij volwassen zijn. Follow-up ter controle van pulmonale complicaties (hypoventilatie) is geïndiceerd, aangezien 20% van de patiënten voor het 50<sup>e</sup> jaar klachten van nachtelijke hypoventilatie ontwikkelt (gemiddelde leeftijd 46 jaar, range 15-61 jaar).[4] Het is gebleken dat patiënten met type III de zwaarste ziektelast ervaren, mogelijk doordat zij in hun ziektebeloop het meest aan functie verliezen en inleveren op hun dagelijks functioneren.[5]

### **Therapeutische behandelingen**

De afgelopen decennia zijn er meerdere studies uitgevoerd naar de effectiviteit van behandeling van kinderen en volwassenen met SMA met bekende medicamenten. Geen van deze medicamenten hebben een positief effect laten zien op de motoriek of prognose.

In de afgelopen jaren zijn de ontwikkelingen in een stroomversnelling geraakt en zijn er meerdere nieuwe, experimentele geneesmiddelen ontwikkeld die de functie van het SMN-gencomplex verbeteren, of een neuroprotectief effect hebben (Tabel 2).

In 2015 werden de eerste resultaten van een phase II trial met Olesoxime in kinderen en jong volwassenen met SMA type II en III gemeld. Het is de eerste trial met een positief resultaat op secundaire (klinische) uitkomstmaten. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en de European Medicine Agency (EMA) hebben echter om aanvullende effectiviteitsdata verzocht. Het is de verwachting dat deze nieuwe trial in 2017 van start zal gaan.

Gene therapie op basis van een virale (AAV) vector is inmiddels getest bij kinderen met SMA type 1 in een fase-I trial. De interim-analyse toont een indrukwekkende verandering van het klinische SMA fenotype. Langetermijn (bij-)effecten van therapieën met een virale vector zijn niet bekend.

*Table 2: Potentiële Therapieën in SMA*

<b>Interventie</b>	<b>Beoogt werkingsmechanisme</b>	<b>RCT ja/nee</b>	<b>SMA type</b>	<b>Uitkomst</b>
<b>SMN1 gen therapieën</b>				
AVXS-101 [6]	Genetische implementatie van SMN1 m.b.v. virale vectoren	Nee	I	Interim verslagen van phase I studie in kinderen met type I suggereren effect Phase I studie is actief.
<b>SMN2 up-regulators</b>				
<i>Histone deacetylase inhibitors (HDACi)</i>	Verhoging van SMN2 producten door upregulatie SMN2 transcriptie	Ja	II en III	Geen effect
	Phenylbutyraat [11,12] Verhoging van SMN2 producten door upregulatie SMN2 transcriptie	Ja	II en III	Geen effect
	Hydroxyureum [13] Verhoging van SMN2 producten door upregulatie SMN2 transcriptie	Ja	II	Geen effect
<i>Antisense-oligonucleotide</i>	Nusinersen [14] Modificeren van splice-sites in SMN2- gen waardoor toename van SMN2 producten	Ja	I, II en III	Type I: effect op survival en motorisch Type II: interimanalyse toont effect op motorische eindpunten Phase II en III studies zijn actief.
<i>Small molecules</i>	RO6885247 [15] Partikels die SMN2 splicing modificeren	Nee	I	Trial onderbroken vanwege bijwerkingen
<b>Neuromusculaire overgangsstimulatie</b>				
	Pyridostigmine <sup>16</sup> Verbeteren NMJ-transmissie door inhibitie acetylcholinesterase	Ja	II en III	Studie actief ( <b>NEDERLAND</b> )
	4-AP <sup>17</sup> Verbeteren NMJ-transmissie door kaliumkanaalinhibitie	Ja	III	Studie actief



**Tabel 2: Potentiële Therapieën in SMA (vervolg)**

<b>Interventie</b>	<b>Beoogt werkingsmechanisme</b>	<b>RCT ja/nee</b>	<b>SMA type</b>	<b>Uitkomst</b>
<b>Spierversterkers</b>				
Creatine [18]	Verbeteren van spierkracht door optimalisatie van energievoorziening mitochondria	Ja		Geen effect
Somatropine [19]	Stimulatie van myoblasten en motor neuron proliferatie	Ja		Geen effect
<b>Neuroprotectie</b>				
Gabapentine [20,21]	Vermindering van excitotoxiciteit van glutamaat	Ja	II en III	Geen effect
Lamotrigine [22]	Glutamaat inhibitor	Nee	-	2 case reports beschrijven positief effect op motorisch functioneren.
Riluzole [2]	Blokkeren van presynaptische glutamaat afgifte	Ja	I	Mogelijk effect, maar voortijdig staken van trial. De beschreven trial was in meerdere opzichten gebiased, waardoor een oordeel over eventueel effect niet te geven is
<b>Andere werkingsmechanismen</b>				
Thyrotropine releasing hormoon [24]	Onbekend	Ja	II en III	Geen effect
Salbutamol [25,26]	Onbekend	Nee	II en III	Meerdere open label studies suggereren effect, maar RCTs hebben nooit plaatsgevonden. In Engeland en Italië wordt Salbutamol regelmatig standaard voorgeschreven
Olesoxime [16]	Onbekend	Ja	II en III	Positief effect op motorische eindpunten
Carnitine [27]	Onbekend	Ja	II en III	Studie afgerond, maar niet gepubliceerd

Roche en Novartis hebben ieder oraal toe te dienen ‘small molecules’ ontwikkeld dat de functie van het SMN2 gen stimuleert. Trials naar de bijwerkingen en effectiviteit zijn stop gezet in verband met nagekomen berichten over toxiciteit in proefdieren. Het is de verwachting dat deze trials in 2017 zullen worden hervat.

Het intrathecaal toegediende nusinersen (syn: spinraza en IONIS-SMNrx) is een antisense oligonucleotide (ASO) dat het SMN2 gen effectiever maakt. Twee trials (‘ENDEAR’ voor SMA type 1; ‘CHERISH’ voor SMA type 2) hebben bij interim analyse een positief effect laten zien op een primaire uitkomstmaat en zijn afgebroken. De FDA en EMA hebben een verzoek ontvangen om nusinersen toe te laten op de Noord-Amerikaanse en Europese markten. Een beslissing wordt in de eerste helft van 2017 verwacht.

Op het internet circuleren inmiddels veel filmpjes van kinderen met SMA (type 1) die deelnemen of hebben deelgenomen aan trials. De getoonde resultaten zijn vaak indrukwekkend, maar het is op dit moment niet bekend hoe representatief deze resultaten zijn. De huidige onbereikbaarheid van deze therapieën is een probleem in gesprekken met ouders van kinderen bij wie de diagnose SMA net is gesteld.

Het team van het SMA expertise centrum probeert alle betrokkenen op de hoogte te houden van de ontwikkelingen via de website [www.smaonderzoek.nl](http://www.smaonderzoek.nl). Wij zijn ook telefonisch voor overleg bereikbaar.

## LITERATUUR

1. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012;11:443-452.
2. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E, Group ESWS. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015;25:593-602.
3. 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.
4. Wadman RI SM, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KPJ, Schoenmakers MAGC, van den Berg LH, Dooijes D, van der Pol W-L. Association of motor milestones and SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2016.
5. Kruitwagen-Van Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schroder C, van der Pol WL. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2016;54:850-855.
6. AVEXIS. Available at: <https://avexis.com>.
7. Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2009;4:e5268.
8. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5:e12140.
9. Kissel JT, Scott CB, Reyna SP, et al. SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2011;6:e21296.
10. Kissel JT, Elsheikh B, King WM, et al. SMA valiant trial: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2014;49:187-192.
11. Mercuri E, Bertini E, Messina S, et al. Pilot trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004;14:130-135.
12. Mercuri E, Bertini E, Messina S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2007;68:51-55.
13. Chen TH, Chang JG, Yang YH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of hydroxyurea in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2010;75:2190-2197.
14. IONIS - Spinraza - Nusinersen [online]. Available at: <https://www.smastudy.com>.
15. MOONFISH. A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multiple Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RO6885247 Following 12 Weeks of Treatment in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (MOONFISH) NCT02240355 [online]. Available at: [clinicaltrials.gov/show/NCT02240355](https://clinicaltrials.gov/show/NCT02240355).
16. SPACE trial SMA and Pyridostigmine in Adults and Children; Experimental trial to assess effect of pyridostigmine compared to placebo in patients with spinal muscular atrophy types 2, 3 and 4 [online]. Available at: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004369-34-NL>.
17. NCT01645787. Columbia SMA Project: 4-AP as a Potential SMA Therapeutic Agent and Biological Mechanisms of Action [online]. Available at: [clinicaltrials.gov/show/NCT01645787](https://clinicaltrials.gov/show/NCT01645787).

18. Wong BL HL, Iannaccone ST, AmSMART Group. A randomized, placebo-controlled trial of creatine in children with spinal muscular atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;8:101-110.
19. Kirschner J, Schorling D, Hauschke D, et al. Somatropin treatment of spinal muscular atrophy: a placebo-controlled, double-blind crossover pilot study. *Neuromuscul Disord* 2014;24:134-142.
20. Merlini L, Solari A, Vita G, et al. Role of gabapentin in spinal muscular atrophy: results of a multicenter, randomized Italian study. *J Child Neurol* 2003;18:537-541.
21. Miller RG, Moore DH, Dronsky V, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* 2001;191:127-131.
22. Nascimento OJ OM, Quintanilha G. Lamotrigine on motor symptoms of spinal muscular atrophies. *Revista de Neurologia* 2010;50:127-128.
23. Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2003;60:1601-1603.
24. Tzeng AC, Cheng J, Fryczynski H, et al. A study of thyrotropin-releasing hormone for the treatment of spinal muscular atrophy: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:435-440.
25. Pane M, Staccioli S, Messina S, et al. Daily salbutamol in young patients with SMA type II. *Neuromuscul Disord* 2008;18:536-540.
26. Tiziano FD, Lomastro R, Pinto AM, et al. Salbutamol increases survival motor neuron (SMN) transcript levels in leucocytes of spinal muscular atrophy (SMA) patients: relevance for clinical trial design. *J Med Genet* 2010;47:856-858.
27. Merlini L ea. European Spinal Muscular Atrophy RCT of acetyl-L-carnitine in SMA. *Neuromuscul Disord* 2007;17:780-781.





# DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN ZENUWONTSTEKING

B.C. Jacobs, F. Eftimov

Perifere zenuwontsteking omvat een spectrum van acute en chronische aandoeningen. De meeste van deze aandoeningen zijn relatief zeldzaam en soms moeilijk te diagnosticeren vanwege de klinische variatie en de brede differentiaal diagnose. Toch is vroege diagnose belangrijk omdat het vaak gaat om behandelbare aandoeningen. In dit hoofdstuk wordt een kort overzicht geboden van de diagnose en behandeling van deze aandoeningen, met het accent op het Guillain-Barré syndroom (GBS) en chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP).

## **Diagnostiek van acute inflammatoire neuropathie**

Het GBS is de meest voorkomende vorm van acute inflammatoire neuropathie. Graag wordt verwezen naar de CBO Richtlijn GBS uit 2010 en twee recente reviews over GBS.[1,2] Kort samengevat, is GBS in een klinische diagnose met als belangrijkste klinische kenmerken:

1. **Progressieve bilaterale parese van de ledematen**, eventueel in combinatie met parese van de oogbolmotoriek-, gelaat-, slik- en/of ademhalingspiëren. Soms blijft de parese beperkt tot de alleen de benen of alleen de armen (paraparetische variant).<sup>3</sup>
2. **Verlaagde of afwezige spierrekkingsreflexen van de paretische ledematen** (al kunnen die in begin nog normaal zijn, met name bij de puur motore vorm van GBS).[4]
3. **Progressieve fase korter dan 4 weken** (al duurt deze bij sommige patiënten tot 6 weken).[4]
4. **Monofasisch ziektebeloop** (eventueel met optreden van treatment-related fluctuations).

De klinische diagnose kan worden bevestigd met aanvullend onderzoek:

1. **Een verhoogd eiwit met normaal cel aantal in de liquor.** Het belang van liquoronderzoek voor de diagnose GBS is vooral het uitsluiten

van aandoeningen die gepaard gaan met pleiocytose. Het liquoreiwit is bij ongeveer een derde van de patiënten met GBS niet verhoogd, met name wanneer de liquorpunctie in de eerste week van de parese wordt verricht.<sup>4</sup>

2. **Kenmerken van demyelinisatie of axonale degeneratie bij EMG onderzoek.** Op grond van het EMG kan GBS worden ingedeeld in acute inflammatory demyelinating polyneuropathie (AIDP) en acute motor axonal (sensory) neuropathy (AMAN of AMSAN). Een deel van de patiënten is niet goed te classificeren, b.v. omdat er geen responsen meer zijn, en soms verandert het type in de tijd.[4] Consequenties voor de behandeling heeft deze classificatie echter niet. Aanbevolen wordt om het EMG pas in de tweede week van het optreden van de spierzwakte te verrichten. Soms laat het EMG in de vroege fase geen afwijkingen zien.
3. **Serum antistoffen tegen gangliosiden.** In het algemeen is de waarde van deze bepaling beperkt. Patiënten met een ophthalmoparese, al of niet in het kader van een Miller Fisher syndroom, hebben echter in >90% van de gevallen antistoffen tegen het ganglioside GQ1b.[1,2] Patiënten met een puur motore of axonale vorm van GBS hebben in 20% van de gevallen antistoffen tegen de gangliosiden GM1 en/of GD1a.[1,2] Een positieve test voor antistoffen tegen GQ1b, GM1 en GD1a ondersteunt de diagnose GBS, maar een negatieve test sluit de diagnose zeker niet uit.

De diagnose GBS pas kan worden gesteld als andere oorzaken zijn uitgesloten (Tabel 1).

Recent zijn er 3 nieuwe infecties in verband gebracht met het optreden van GBS:

1. **Hepatitis E virus (HEV)** wordt in Nederland bij 5% van de patiënten met GBS gevonden, maar ook bij 10% van de patiënten met neuralgische amyotrofie die dan meestal bilateraal is.[5]
2. **Mycoplasma pneumoniae** blijkt de belangrijkste infectie te zijn van GBS kinderen al kan deze ook voorkomen bij volwassenen, en is geassocieerd met serum antistoffen tegen galactocerebroside.[6]
3. **Zika virus** is endemisch in diverse Zuid- en Midden-Amerikaanse en Aziatisch landen en is daar gerateerd aan het optreden van GBS. De



vector die het Zika virus overbrengt (*Aedes aegypti* of ‘gele koorts mug’) komt in Nederland niet voor, maar immigranten uit de risicogebieden kunnen hier wel GBS ontwikkelen, zoals recent gebeurde met een patiënt uit Suriname.[7]

**Tabel 1:** Belangrijkste differentiaaldiagnose van het Guillain-Barré syndroom

<b>Centraal zenuwstelsel</b>	Encefalitis, ADEM, myelitis transversa myelitis, hersenstam/myelum compressie, leptomeningeale maligniteit
<b>Motorneuronen</b>	Poliomyelitis, West-Nile virus myelitis, ALS, PSMA
<b>Plexus</b>	Neuralgische amyotrofie, diabetes mellitus
<b>Zenuwwortels</b>	Acute onset CIDP, neuroborreliose, cytomegalovirus radiculitis, HIV-radiculitis, leptomeningeale maligniteit
<b>Perifere zenuwen</b>	Acute onset A-CIDP, iatrogeen, toxisch, critical illness neuro/myopathie, vasculitis, difterie, porfyrie, thiamin-deficiëncie, neuroborreliose, metabole en elektrolytestoornissen (K, P, Mg, glucose)
<b>Spier/zenuw-overgang</b>	Myasthenia gravis, botulism, toxisch
<b>Spiieren</b>	critical illness neuro/myopathie, mitochondriële ziekten, acute rhabdomyolyse, polymyositis, dermatomyositis

## Diagnostiek naar chronische inflammatoire neuropathieën

### *Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP)*

De typische presentatie van CIDP (in circa 50% van de gevallen) is een geleidelijk progressief proximaal en distaal krachtverlies met gevoelsstoornissen in alle ledematen met daarbij verlaagde of afwezige reflexen. Er zijn echter ook atypische vormen met een (multi) focale verdeling van het krachtverlies en de gevoelsstoornissen, puur distale betrokkenheid, puur motorische vormen en puur sensibele vormen.[8] Vooral bij deze atypische vormen kan de diagnose soms lastig zijn. Bij de multifocale CIDP (ook MADSAM of Lewis-Sumner syndroom genoemd) staat vaak distaal krachtverlies op de voorgrond waardoor er in de eerste instantie aan een motorische voorhoornaandoening kan worden gedacht. De puur motorische vormen kan bij uitgesproken proximale zwakte klinisch moeilijk van een myopathie worden onderscheiden. Een puur sensibele

variant kan worden overwogen bij patiënten met jonge leeftijd, uitgesproken gnostische stoornissen en areflexie.

De diagnose CIDP kan officieel alleen worden gesteld bij aanwezigheid van elektroneurografische afwijkingen die moeten passen bij een demyeliniserende neuropathie.[8] Bij uitgesproken axonale schade van de beenzenuwen (negatieve CMAP amplitude van 1 mV of minder) kan de diagnose vaak alleen gesteld worden door middel van uitgebreide neurografie van de armen, inclusief stimuleren proximale segmenten (i.e. over Erb). De meeste CIDP centra gebruiken de electrofysiologische criteria van de EFNS/PNS richtlijn.[8] Toch is er nog een groep patiënten waarbij er klinisch een hoge verdenking is op een inflammatoire neuropathie zonder dat deze aan de 'definite' of 'probable' electrofysiologische criteria voldoen. [9] Andere argumenten die de diagnose CIDP steunen zijn verhoogd eiwit in liquor, aankleuring van de lumbale wortels, de plexus brachialis of lumbosacralis op MRI na gadoliniumtoediening en objectiveerbare verbetering na immunomodulerende therapie.[8] De diagnostische waarde van een zenuwbiopsie voor de diagnose CIDP is beperkt maar een biopsie kan nuttig zijn bij aanwijzingen voor een geïsoleerde vasculitis van het perifeer zenuwstelsel.[8] De waarde van zenuwecho in de diagnostiek van CIDP en MMN wordt momenteel onderzocht.

Voordat de diagnose CIDP gesteld kan worden is het belangrijk om andere oorzaken die tot een subacute of chronische demyeliniserende (poly) neuropathie kunnen leiden uit te sluiten.

De belangrijkste oorzaken staan in Tabel 2.[10]

**Tabel 2: Belangrijkste differentiaaldiagnose van CIDP**

<b>Inflammatoir</b>	<b>Infectieus</b>
Guillain-Barré syndroom	ziekte van Lyme
IgM MGUS neuropathie	cytomegalovirus
multifocale motorische neuropathie	<b>Medicamenteus</b>
sarcoïdose	amiodarone
vasculitis	TNF-alpha antagonist (etanercept, infliximab)
cryoglobulinemie	tacrolimus
	chloroquine
<b>Erfelijk</b>	
HMSN type I	
X-linked HMSN	<b>Andere oorzaken</b>
erfelijke drukneuropathie	progressieve spinale spieratrofie
erfelijke stofwisselingsziekten	hypothyreoïdie
<b>Maligniteit</b>	amyloïdose
osteosclerotisch myeloom (M Waldenström)	
POEMS syndroom (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonale gammopathy and skin changes)	
leptomeningeale metastasering	
paraneoplastisch	

### **Multifocale motorische neuropathie (MMN)**

MMN wordt gekenmerkt door langzaam progressief asymmetrisch krachtverlies waarbij de armen meestal meer zijn aangedaan dan de benen. Hand- en onderarm spieren zijn het vaakst aangedaan wat tot de forse beperkingen kan leiden.[11] Spierrekkingsreflexen corresponderend met de verzwakte spieren zijn meestal verlaagd of afwezig, maar kunnen ook verhoogd zijn. Het krachtverlies is zeker aan het begin vaak tot 1 of meerdere motorische zenuwen te herleiden maar verder in het beloop kan het onderscheid met een segmentale verdeling moeilijk zijn. Meestal is er ook sprake van atrofie waardoor er differentiaal diagnostisch gedacht kan worden aan voorhoornaandoeningen zoals focale of segmentale spinale spieratrofie en progressieve spinale spieratrofie. Bij alleen krachtverlies van de handspieren moet er, ook bij afwezigheid van radiculaire pijn, een C8 en/ of Th1 radiculopathie en multipele drukneuropathieën worden overwogen.

Vergelijkbaar met CIDP kan de diagnose officieel pas worden gesteld als er voldaan wordt aan de electrofysiologische criteria voor conductie blok. [12] Er blijft echter discussie of men de diagnose MMN kan stellen als er geen aanwijzingen zijn voor conductie blok bij uitgebreide neurografie. Steunende criteria voor MMN zijn verhoogd eiwit in liquor, hyperintensiteit en hypertrofie van de plexus brachialis op MRI al dan niet in combinatie met aankleuring na gadoliniumtoediening, aanwezigheid van anti-GM1 IgM antistoffen (circa 40%) en objectiveerbare verbetering na intraveneus immunoglobuline (IVIg).[12]

### **Behandeling van GBS**

Al 25 jaar is de voorkeursbehandeling voor GBS die met intraveneuze immunoglobulines (IVIg, 0.4g/kg lichaamsgewicht voor 5 opeenvolgende dagen).[1,2] Aanvullende behandeling met corticosteroiden geeft geen verbetering van de prognose op lange termijn. Een alternatief voor IVIg is behandeling met plasmaferese, welke even effectief is voor de behandeling van GBS als IVIg, maar meer bijwerkingen heeft en vaker niet wordt afgemaakt. De CBO Richtlijn GBS heeft gespecificeerd wanneer er een indicatie is voor het starten van behandeling: (1) niet meer zelfstandig 10 meter kunnen lopen, (2) snelle progressie, (3) slikstoornissen, (4) insufficiënte ademhaling en (5) cardiovasculaire autonome dysfunctie. Patiënten die niet voldoen aan deze criteria, en een relatief milde vorm hebben van GBS, kunnen echter toch ernstige beperkingen houden maar onbekend is of deze kunnen worden voorkomen door behandeling met IVIg.[13] Een ander dilemma bij de behandeling zijn de patiënten die niet snel verbeteren of stabiliseren onder de behandeling met IVIg. Dit wordt zelfs gezien bij minstens 25% van de patiënten. Op dit moment wordt in de Second IVIg Dose (SID) GBS Trial onderzocht of een tweede kuur met IVIg verbetering geeft bij deze patiënten waarvan resultaten worden verwacht in 2018. Het is belangrijk om een onderscheid te maken met patiënten met een treatment-related fluctuation (TRF) waarbij er naar de behandeling een stabilisatie of herstel optreedt, gevolgd door een secundaire achteruitgang. Bij patiënten met een TRF is het juist wel geïndiceerd om nogmaals dezelfde behandeling te geven.[13] TRFs kunnen meerdere keren optreden tijdens de behandeling van een patiënt maar bij 3 of meer relapses of een relapse 8 weken na start van de behandeling is de kans groot dat er sprake is van een acute-onset

CIDP.[1,2] Het onderscheid met GBS is van belang omdat deze patiënten behandeld moeten worden als CIDP.

### **Prognose van GBS**

Het klinisch beloop van GBS is zeer variabel maar kan sinds kort voor individuele patiënten worden voorspeld met behulp van prognostische modellen. Zo kan voor individuele patiënten met GBS worden voorspeld hoe groot de kans op respiratoire insufficiëntie en niet zelfstandig lopen na 1, 3 en 6 maanden via <https://gbsstudies.erasmusmc.nl/tools>. De kans op een langdurige beademing langer dan 2 weken (als indicatie voor tracheostomie) kan ook worden geschat.[14]

### **Behandeling chronische inflammatoire neuropathieën**

#### *Behandeling van CIDP*

Sommige patiënten zijn slechts gering aangedaan zodat een afwachtend beleid zonder behandeling gerechtvaardigd is. De meeste patiënten ervaren echter zodanige beperkingen dat behandeling nodig is.[8]

Corticosteroiden (waaronder prednisolon, dexamethason en methylprednisolon) en IVIg zijn de meest gebruikte behandelingen in CIDP.[15] In de EFNS/PNS-richtlijn zijn zowel corticosteroiden als IVIg eerstekeusbehandeling voor CIDP. [8] Er bestaat veel praktijk variatie ten aanzien van de eerste keus van de behandeling en onderhoudsbehandeling. Er zijn geen goede voorspellers van behandelrespons. In het algemeen wordt er bij ernstig aangedane patiënten voor IVIg gekozen omdat deze vermoedelijk sneller tot verbetering leidt vergeleken met corticosteroiden.[16,17] Patiënten met een puur motorische CIDP kunnen soms verslechteren na corticosteroiden en bij die mensen is IVIg ook 1<sup>e</sup> keus. Corticosteroiden kunnen gestart worden bij matig ernstige beperkingen en bij afwezigheid van contra indicaties. Het belangrijkste voordeel van corticosteroiden is dat deze waarschijnlijk tot langere perioden van remissies kunnen leiden vergeleken met IVIg.[18]

Zoals bij veel immuungemedieerde ziekten is het goed om de behandeling onder te verdelen in een inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling. Het is onduidelijk hoe lang de inductiebehandeling moet zijn, in de praktijk is dit doorgaans 3 tot 6 maanden.

### *Inductiebehandeling*

Afhankelijk van het gekozen middel worden er verschillende schema's gebruikt. IVIg wordt gestart met 2 g/kg verdeeld over twee tot vijf dagen. [19] Bij de meeste patiënten wordt verbetering na IVIg binnen 6 weken gezien, waarbij de verbetering zich in de eerste 6 maanden kan voorzetten. Aansluitend aan een oplaaddosering wordt wereldwijd vermoedelijk het vaakst voor 1g /kg elke 3 weken gedurende 6 maanden gekozen, een schema afkomstig uit het grootste IVIg onderzoek in CIDP.[20] Dit is waarschijnlijk een te hoge dosering voor de meeste patiënten en daarbij verbeteren sommige patiënten snel en blijvend na een eenmalige IVIg oplaaddosering. Bij een snel en zeer goed respons na een IVIg oplaaddosering kan men derhalve het beste afwachtend beleid volgen en pas bij achteruitgang met onderhoudsdosering starten. In andere patiënten die respons op IVIg laten zien behandelen we 4 tot 6 maanden in intervallen van 3 weken en doseringen afhankelijk van het respons.

Volgens de EFNS/PNS richtlijn is de meest gebruikte startdosering prednison is 1 mg/kg (tot maximaal 60 mg) per dag.[8] Na zes tot acht weken wordt de startdosering langzaam afgebouwd gedurende maanden tot jaren. Steeds vaker wordt de voorkeur gegeven aan corticosteroïden stootkuren om lange-termijn bijwerkingen te voorkomen.[16] Voorbeelden zijn oraal dexamethason (zes maandelijks kuren van dagelijks 40 mg gedurende vier dagen) en intraveneus methylprednisolon (zes maandelijks kuren van dagelijks 1000 mg gedurende 2 dagen).[16,18]

Indien IVIg of corticosteroïden niet werken, dan wordt het andere middel gegeven. Plasmaferese wordt meestal gegeven bij onvoldoende effect van beide behandelingen. Bij onvoldoende respons op al deze behandelingen kan immunosuppressiva worden overwogen waarbij er geen eerste keus is. Ongeveer 15% van de patiënten toont geen respons op welke behandeling dan ook, waarbij het belangrijk is om allereerst de diagnose te heroverwegen. [21]

### *Onderhoudsbehandeling*

Na de inductiebehandeling wordt er geadviseerd om met de behandeling te stoppen en alleen bij (objectiveerbare) achteruitgang met behandeling te herstarten. Gezien de potentiële bijwerkingen van langdurig corticosteroïden gebruik gaat de voorkeur uit naar IVIg. Bij ernstige achteruitgang wordt

er vaak voor een nieuwe oplaadosering gekozen. Bij een stabiele klinische situatie met voldoende verbetering moet de dosering en eventueel de frequentie aangepast worden naar de individuele behoefte. Voorkeur gaat uit naar verlagen van de dosering in plaats van verlengen van intervallen. Intervallen zijn 3 of 4 weken worden het meest gebruikt. Momenteel wordt in een multicenter studie onderzocht wat het optimale behandelingschema is (DRIP studie, Kuitwaard en van Doorn, EMC). Beloop bij CIDP is zeer heterogeen waarbij ongeveer de helft van patiënten na 5 jaar geen behandeling meer nodig heeft.[22] Daarbij zijn er patiënten bij wie de ziekte slechts kortdurend opvlamt. Het is daarom belangrijk om regelmatig te toetsen of IVIg behandeling nog nodig is en patiënten in het begin van de behandeling hiervan op de hoogte te stellen. Patiënten bij wie er getwijfeld wordt of ze nog IVIg behoeftig zijn kunnen geïnccludeerd worden in de IOC trial (Adrichem en Eftimov, AMC) waarin er geblindeerd wel of niet IVIg wordt afgebouwd.

Binnenkort volgen de resultaten van de effectiviteit van subcutane immunoglobuline (SCIg) als alternatief voor IVIg in CIDP patiënten (PATH studie).

### **Behandeling MMN**

IVIg is de enige bewezen behandeling voor MMN, met geschatte verbetering in meer dan 90% van de patiënten.[11,12] Na een oplaaddosering van 2 g/kg en voldoende verbetering moet de dosering en eventueel de frequentie aangepast worden aan de individuele behoefte. In de loop der jaren moet bij veel patiënten de dosering opgehoogd worden, waarbij er desondanks langzame progressie van het krachtverlies zijn kan optreden. In vergelijking met CIDP is MMN vaker een chronische aandoening en worden regelmatige afbouw pogingen niet aangeraden, hoewel enkele patiënten wel met IVIg kunnen stoppen zonder duidelijke achteruitgang. Er is enig bewijs dat SCIg als onderhoudsbehandeling een goed alternatief is voor IVIg, vooral bij mensen met systemische bijwerkingen van IVIg of moeilijk i.v. toegang.

## LITERATUUR

1. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:469-82.
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-27.
3. van den Berg B, Fokke C, Drenthen J, van Doorn PA, Jacobs BC. Paraparetic Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2014;82:1984-9.
4. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014 Jan;137:33-43.
5. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016;12:77-85.
6. Meyer Sauter PM, Huizinga R, Tio-Gillen AP, et al. *Mycoplasma pneumoniae* triggering the Guillain-Barré syndrome: A case-control study. *Ann Neurol* 2016;80:566-80.
7. van den Berg B, van den Beukel JC, Alsmas J, et al. Guillain-Barré syndrome following infection with the Zika virus. [Article in Dutch] *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D155.
8. van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 17:356-363.
9. Ayrignac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An under-recognized entity? *Muscle Nerve* 2013; 48(5):727-32.
10. Eftimov F, Van Schaik IN. De behandeling van CIDP. *Tijdschr Neurol en Neurochir* 2012;113:237-44.
11. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:818-25.
12. van Schaik IN, Bouche P, Illa I, et al. EFNS/PNS guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13:802-8.
13. Verboon JC, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 [Epub ahead of print].
14. Walgaard C, Lingsma HF, van Doorn PA, et al. Tracheostomy or Not: Prediction of Prolonged Mechanical Ventilation in Guillain-Barré Syndrome. *Neurocrit Care* 2016; DOI 10.1007/s12028-016-0311-5.
15. Eftimov F, van Schaik IN. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Curr Opin Neurol* 2013;26(5):496-502.
16. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurology* 2010;9(3):245-53.
17. Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010;67(7):802-
18. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:493-502.



19. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2009 21;(1):CD001797.
20. Hughes RA, Donofrio P, Brill V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-144
21. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN. Long-term remission in CIDP after pulsed dexamethasone or 8-months prednisolone. *Neurology* 2012;78(14):1079-84.
22. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *JNeuroNeurosurgPsychiatry*. 2014.

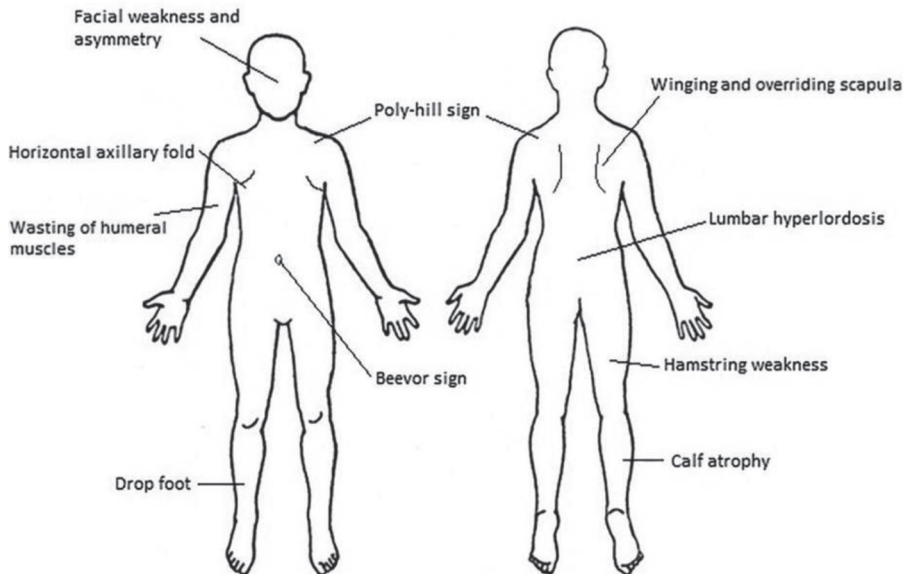


# FSHD VERBEELD: VAN BEELDVORMING TOT VOORBEELD

N. Voet, B.G.M. van Engelen

## Inleiding

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) is een van de meest frequente erfelijke spierziekten (Deenen et al., 2014). FSHD wordt gekenmerkt door progressieve afname van kracht in de spieren van het aangezicht, schoudergordel, romp, bovenarmen en benen, naast andere invaliderende klachten als vermoeidheid en pijn. FSHD is een variabele spierziekte: er bestaan verschillen in vervetting binnen de spieren, tussen spieren, tussen links en rechts en binnen FSHD families (Mul et al., 2016), onderstaande (Figuur 1.)



Karliën Mul et al. Pract Neurol 2016;16:201-207

**Figuur 1:** FSHD verbeeld, klinische verschijnselen van FSHD (Beevor sign is het verschijnsel dat de navel beweegt bij contractie van de buikspieren, door een niet gelijkmatige vervetting van de abdominale spieren)

Klinische verschijnselen kunnen de klinische diagnose waarschijnlijk maken, waarbij DNA onderzoek de diagnose kan bevestigen. Een spierbiopt is hoogstens aspecifiek afwijkend, er zijn geen FSHD specifieke afwijkingen, het spierbiopt kan zelfs andere diagnoses zoals myositis suggereren. Meer dan 60% van de patiënten met FSHD ervaart ernstige chronische vermoeidheid(Kalkman et al., 2005).

### **FACTS-2-FSHD studie**

De FACTS-2-FSHD studie had als doel chronische ervaren vermoeidheid bij patiënten met FSHD te verminderen door de vicieuze cirkel van inactiviteit te doorbreken (Voet et al., 2010). In deze studie werden 57 deelnemers met FSHD gerandomiseerd naar ofwel 16 weken fietstraining, ofwel 16 weken cognitieve gedragstherapie ofwel 16 weken wachtlijst. Deelnemers in de wachtlijstgroep werden na 16 weken alsnog gerandomiseerd naar ofwel fietstraining, ofwel cognitieve gedragstherapie (CGT). De resultaten werden gemeten direct voorafgaand, direct na en drie maanden na afloop van de behandeling. De fietstraining bestond uit 30 minuten fietsen op een hometrainer, twee maal per week thuis, en één wekelijkse training in een revalidatiecentrum. Gedurende de periode van 16 weken werd de belasting geleidelijk opgevoerd. Na 16 weken trainen met een gemiddelde van 40 trainingen daalde de ervaren vermoeidheid bij de deelnemers fors en werd men fysiek actiever. Dit gunstige effect was bij een meerderheid van de deelnemers 12 weken nadat de trainingen waren gestopt nog aanwezig, meest waarschijnlijk omdat deelnemers lichamelijk actief bleven. De resultaten van de cognitieve gedragstherapie waren nog gunstiger. Na gemiddeld slechts vijf sessies CGT waren deelnemers niet meer ernstig vermoeid, ze werden én bleven fysiek actiever, sliepen beter en de kwaliteit van leven nam toe. Ook deze groep deelnemers bleef lang na afloop van de studie nog fysiek actief. CGT wordt gegeven door een psycholoog en heeft als doel de gedachten en daarmee het gedrag van mensen doelbewust te veranderen. Deze therapie verschilt altijd per aandoening, en zelfs per individu. In de FACTS-2-FSHD studie was een standaard onderdeel van CGT het opbouwen van fysieke activiteit (Voet et al., 2014).

## FSHD is meer dan zieke spieren alleen

Hoewel het vergroten van de mate van fysieke activiteit een wezenlijk onderdeel uitmaakt van CGT bij FSHD, heerst er verbaasdheid bij zowel wetenschappers als klinici over het gevonden positieve effect. “Zit vermoeidheid dan tussen de oren?” en “hoe kan een psychologische behandeling zorgen voor een effect op het niveau van de spier?” zijn veel gehoorde vragen. Het antwoord is dat een deel van de oplossing inderdaad ‘tussen de oren zit’. Van psychologische factoren, zoals ziektecognities, copingstijl en mate van acceptatie van de aandoening is namelijk bekend dat ze sterk gecorreleerd zijn met mate van sociale participatie bij patiënten met een spierziekte, waaronder FSHD (Graham et al., 2014). Opmerkelijk daarbij is dat deze correlaties, evenals vermoeidheid, relatief onafhankelijk zijn van de mate van fysieke beperkingen. Dit wordt ook wel de “disability paradox” genoemd: het hebben van fysieke beperkingen heeft weinig invloed op de mate van sociale participatie. Deze paradox kan verklaard worden door te kijken naar de ervaren ziektelast bij patiënten met FSHD die voor het grootste deel bepaald worden door vermoeidheid, pijn, slaapstoornissen en fysieke inactiviteit (Albrecht and Devlieger, 1999) (Figuur 2). Psychisch welbevinden is voor veel FSHD patiënten, naast afname van spierkracht, een groot probleem. FSHD is dus “meer dan zieke spieren”.



**Figuur 2: De toren van ervaren ziektelast bij patiënten met FSHD.** FSHD is meer dan zieke spieren. Een groot deel van de ervaren ziektelast bestaat uit de in stand houdende factoren van vermoeidheid. Niet elke factor legt evenveel ‘gewicht in de schaal’. Ervaren vermoeidheid en fysieke inactiviteit bepalen het grootste deel van de ziektelast. De figuur is een weergave van de resultaten van de studie van Johnson et al (Johnson et al., 2012).

## **FSHD als voorbeeld**

Terwijl het wetenschappelijke bewijs voor het effect van AT bij neuromusculaire aandoeningen (NMA) gestaag groeit, is een positief effect van CGT bij spierziekten vooralsnog alleen beschreven in onze studie. De verwachting is echter dat CGT eenzelfde ontwikkeling doormaakt als AT. Zo loopt momenteel een grote internationale studie naar het effect van CGT met en zonder AT bij patiënten met Myotone Dystrofie type 1, de OPTIMISTIC studie (van Engelen, 2015). Niet elk revalidatiecentrum of ziekenhuis beschikt echter over (voldoende capaciteit van) in CGT gekwalificeerde psychologen. CGT invoeren als standaard revalidatiebehandeling zou daarom lastig kunnen zijn. Ook vanwege de kosten van een psychologische behandeling. Maar ook artsen zelf zouden een aantal eenvoudige technieken uit de cognitieve gedragstherapie kunnen toepassen zoals het omzetten van niet-helpende gedachten, het vergroten van fysieke activiteit door middel van een graded activity programma, en het hanteren van vaste slaap-waaktijden (White).

## **FSHD verbeeld**

Magnetische resonantie imaging (MRI) is een beeldvormende techniek waarmee de vervetting van spieren in kaart kan worden gebracht. Het maakt gebruik van de verschillen in magnetische eigenschappen tussen vet- en spierweefsel om de verhouding van deze twee elementen te kwantificeren. Alle patiënten die deelnamen aan de FACTS-2-FSHD studie zijn gevraagd om deel te nemen aan een kwantitatief MRI onderzoek. Uit de kwantitatieve MRI metingen voor start van de interventie of wachtlijst bleek dat de mate van vervetting van de beenspieren correleert met de leeftijd van de patiënt, de duur en ernst van de ziekte, en met de spierkracht. Dit was wat we vooraf hadden verwacht en dus niet opmerkelijk. Interessant was dat we al vervetting vonden in de beenspieren van patiënten waarbij klinisch nog geen verminderde kracht van de beenspieren aangetoond kon worden (Ricci-score  $\leq 2$ ). Deze patiënten bleken toch al significante vervetting ( $>25\%$ ) van sommige beenspieren te hebben (Janssen et al., 2014).

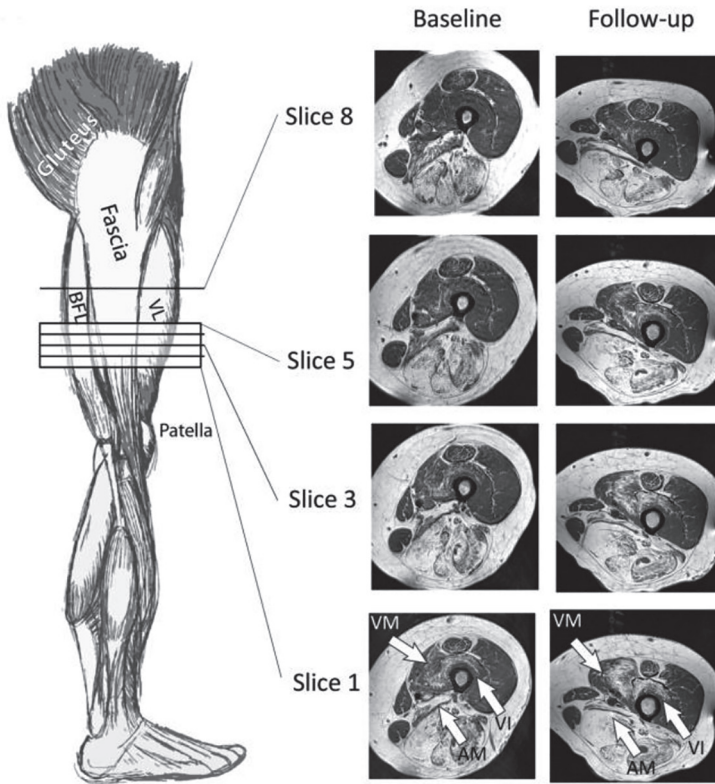
Spiervervetting bij FSHD patiënten blijkt bijna dichotoom; 61% van de spieren heeft een normaal vetpercentage, 26% is vrijwel geheel vervet, terwijl maar 13% een tussenliggend oftewel “intermediair” vetpercentage heeft. De overgang van normaal naar geheel vervet lijkt vrij plotseling te

gaan, wat opmerkelijk is voor een aandoening die als langzaam progressief bekend staat. Daarnaast vonden we dat spieren met een intermediaire vervetting graad een heterogene verdeling van het vet over de lengte van de spier hebben. Distaal (bij de knie) is de spier het meest vervet en de vervetting neemt lineair af in proximale richting. Dit gaf het vermoeden dat de vervetting naar distaal (richting de voet) toeneemt. Met behulp van longitudinale MRI metingen hebben we de juistheid van deze hypothese kunnen aantonen (Figuur 3). Ook bleek de mate van progressie in de intermediair vervette spieren veel groter te zijn dan in de normale of totaal vervette spieren.

Wat vooraf gaat aan de progressieve fase blijft vooralsnog onbekend, maar een ontstekingsproces in de spier zou het ziekteproces mogelijk kunnen versnellen. Oedeem, een kenmerk van ontsteking, kan zichtbaar worden gemaakt met behulp van een specifieke MRI scan. In ongeveer 5% van de door ons onderzochte spieren was oedeem zichtbaar op die bewuste scan. Na analyse van de longitudinale data van de spieren met oedeem bleek inderdaad dat de vervetting in de tussenliggende periode meer was toegenomen in deze spieren dan in de spieren waarin geen oedeem zichtbaar was.

Bij 31 deelnemers werden tevens voorafgaande aan en na afloop van de trainingsperiode MRI metingen van de bovenbeenspieren verricht. Hieruit bleek dat de vervetting van de bovenbeenspieren, door beide trainingen werd afgeremd. Bij één spier, de adductor spier, kwam de vervetting zelfs helemaal tot stilstand (Janssen et al., 2016).

Uit MRI metingen bij andere NMA waaronder Duchenne, myotone dystrofie type 1 en Pompe, weten we dat het patroon van vervetting ziekte specifiek is. Hoewel de vervetting van spieren bij alle aandoeningen toeneemt met de leeftijd, zien we per aandoening een verschil in betrokken spieren. En zelfs binnen een aandoening, binnen een persoon én binnen een spier zien we verschillen in patroon van vervetting. In Duchenne start de vervetting over het algemeen in de proximale beenspieren, en pas later in de distale beenspieren. In FSHD zien we een duidelijke gradiënt van proximaal naar distaal in elke spier. Uit onderzoek bij Duchenne (Arpan et al., 2014), Pompe (Carlier et al., 2015) en FSHD (Janssen et al., 2016) weten we dat de (toename) van vervetting beïnvloed wordt door therapieën. Kwantitatieve MRI is dus een nuttige biomarker voor interventiestudies bij NMA.



**Figuur 3:** De mate van vervetting van de bovenbeenspieren van patiënten met FSHD neemt distaal (richting de voet) toe.

Uit MRI metingen bij andere NMA waaronder Duchenne, myotone dystrofie type 1 en Pompe, weten we dat het patroon van vervetting ziekte specifiek is. Hoewel de vervetting van spieren bij alle aandoeningen toeneemt met de leeftijd, zien we per aandoening een verschil in betrokken spieren. En zelfs binnen een aandoening, binnen een persoon én binnen een spier zien we verschillen in patroon van vervetting. In Duchenne start de vervetting over het algemeen in de proximale beenspieren, en pas later in de distale beenspieren. In FSHD zien we een duidelijke gradiënt van proximaal naar distaal in elke spier. Uit onderzoek bij Duchenne (Arpan et al., 2014), Pompe (Carlier et al., 2015) en FSHD (Janssen et al., 2016) weten we dat de



(toename) van vervetting beïnvloed wordt door therapieën. Kwantitatieve MRI is dus een nuttige biomarker voor interventiestudies bij NMA.

## LITERATUUR

- Albrecht, G.L., Devlieger, P.J., 1999. The disability paradox: high quality of life against all odds. *Soc Sci Med* 48, 977-988.
- Arpan, I., Willcocks, R.J., Forbes, S.C., Finkel, R.S., Lott, D.J., Rooney, W.D., Triplett, W.T., Senesac, C.R., Daniels, M.J., Byrne, B.J., Finanger, E.L., Russman, B.S., Wang, D.J., Tennekoon, G.I., Walter, G.A., Sweeney, H.L., Vandenborne, K., 2014. Examination of effects of corticosteroids on skeletal muscles of boys with DMD using MRI and MRS. *Neurology* 83, 974-980.
- Carlier, P.G., Azzabou, N., de Sousa, P.L., Hicks, A., Boisserie, J.M., Amadon, A., Carlier, R.Y., Wary, C., Orlikowski, D., Laforêt, P., 2015. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 38, 565-572.
- Deenen, J.C., Arnts, H., van der Maarel, S.M., Padberg, G.W., Verschuuren, J.J., Bakker, E., Weinreich, S.S., Verbeek, A.L., van Engelen, B.G., 2014. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology* 83, 1056-1059.
- Graham, C.D., Weinman, J., Sadjadi, R., Chalder, T., Petty, R., Hanna, M.G., Turner, C., Parton, M., Maddison, P., Radunovic, A., Longman, C., Robb, Y., Bushby, K., Hilton-Jones, D., Rose, M.R., 2014. A multicentre postal survey investigating the contribution of illness perceptions, coping and optimism to quality of life and mood in adults with muscle disease. *Clin Rehabil* 28, 508-519.
- Janssen, B., Voet, N., Geurts, A., van Engelen, B., Heerschap, A., 2016. Quantitative MRI reveals decelerated fatty infiltration in muscles of active FSHD patients. *Neurology* 86, 1700-1707.
- Janssen, B.H., Voet, N.B., Nabuurs, C.I., Kan, H.E., de Rooy, J.W., Geurts, A.C., Padberg, G.W., van Engelen, B.G., Heerschap, A., 2014. Distinct disease phases in muscles of facioscapulohumeral dystrophy patients identified by MR detected fat infiltration. *PLoS One* 9, e85416.
- Johnson, N.E., Quinn, C., Eastwood, E., Tawil, R., Heatwole, C.R., 2012. Patient-identified disease burden in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 46, 951-953.
- Kalkman, J.S., Schillings, M.L., van der Werf, S.P., Padberg, G.W., Zwarts, M.J., van Engelen, B.G., Bleijenberg, G., 2005. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 76, 1406-1409.
- Mul, K., Lassche, S., Voermans, N.C., Padberg, G.W., Horlings, C.G., van Engelen, B.G., 2016. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Pract Neurol* 16, 201-207.
- van Engelen, B., 2015. Cognitive behaviour therapy plus aerobic exercise training to increase activity in patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) compared to usual care (OPTIMISTIC): study protocol for randomised controlled trial. *Trials* 16, 224.
- Voet, N., Bleijenberg, G., Hendriks, J., de Groot, I., Padberg, G., van Engelen, B., Geurts, A., 2014. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology* 83, 1914-1922.

- Voet, N.B., Bleijenberg, G., Padberg, G.W., van Engelen, B.G., Geurts, A.C., 2010. Effect of aerobic exercise training and cognitive behavioural therapy on reduction of chronic fatigue in patients with facioscapulohumeral dystrophy: protocol of the FACTS-2-FSHD trial. *BMC Neurol* 10, 56.
- White, C.A., 2001. Cognitive behavioral principles in managing chronic disease. *West J Med* 175, 338-342.



# **“SPUITEN EN SLIKKEN”**

## **HOSPITAL ACQUIRED NEUROMUSCULAR DISEASES**

E. Brusse, C. Verhamme

Bij de diagnostiek van neuromusculaire aandoeningen moeten in de differentiaaldiagnose altijd iatrogene of toxische oorzaken worden overwogen. Het is van groot belang deze oorzaken te onderkennen omdat het in hierin het algemeen om reversibele aandoeningen gaat. Bekende middelen die spier- of zenuwschade kunnen veroorzaken zijn alcohol en statines, maar de lijst met stoffen die schadelijke effecten hebben op het neuromusculaire systeem is groot. Daarnaast kunnen patiënten, opgenomen in het ziekenhuis, extra gevoelig zijn voor neuromusculaire schade en kunnen zij zelfs (paradoxaal) verslechteren ten gevolge van behandeling van een spierziekte. Als leidraad voor de diagnostiek geven wij een beknopt overzicht van medicamenteuze en toxische oorzaken van aandoeningen van respectievelijk de voorhoorn, de zenuw, de spier en neuromusculaire overgang. Ook vindt u hierbij literatuurverwijzingen naar bruikbare overzichtsartikelen.

### **1. Iatrogene en toxische oorzaken van voorhoornlijden**

Verschillende toxische stoffen zijn onderzocht als risicofactoren bij het ontstaan van amyotrofische lateraal sclerose (ALS). Een Nederlandse meta-analyse uit 2008 beschreef dat een zeker verband moeilijk is aan te tonen door de methodologische zwakte van de meeste studies. Voor pesticiden als risicofactor leek nog het meest bewijs.[1] Een recentere meta-analyse beschreef naast pesticiden en oplosmiddelen ook blootstelling aan metalen als lood en kwik als risicofactor voor het ontstaan van ALS.[2]

### **2. Iatrogene en toxische oorzaken van neuropathie**

Toxische neuropathieën worden veroorzaakt door medicatie, industriële toxines, zware metalen, drugs en alcohol. Het is daarom belangrijk goed geïnformeerd te zijn over het gebruik van medicatie en overige middelen bij patiënten die zich presenteren met een polyneuropathie. Bij de anamnese is het belangrijk om nadrukkelijk ook naar andere dan door de

apotheker afgegeven medicatie te vragen, en inzicht te krijgen in hobby's of recreatieve middelengebruik.[3-6]

### *Medicatie*

Meest voorkomend zijn de medicatie-geïnduceerde neuropathieën. Een geselecteerd lijst van medicatie die aanleiding kan geven tot een polyneuropathie wordt gegeven in tabel 1. Vooral veel chemotherapeutica zijn neurotoxisch. De meeste medicatie geïnduceerde polyneuropathieën zijn dosis-afhankelijk en progressief zolang de blootstelling doorgaat. Vaak ontstaat een symmetrische, distale, sensibele of sensomotorische uitval, waarbij sensibele symptomen veelvoorkomend zijn en op de voorgrond staan. Uitzonderingen hierop zijn onder andere goud en amiodaron die een demyeliniserende polyneuropathie kunnen geven, waarbij meer spierzwakte kan optreden. Patiënten die al bekend zijn met een polyneuropathie, kunnen gevoeliger zijn voor neurotoxische medicatie. Combinaties van neurotoxische medicatie kunnen synergistisch werken. Wanneer het toxische agens wordt gestaakt, stabiliseren of verminderen de symptomen over het algemeen. Er kan echter ook sprake zijn van 'coasting', waarbij na staken de symptomen weken tot maanden toenemen.

### *Metalen*

De neuropathieën gerelateerd aan zware metalen zijn veel zeldzamer. De belangrijkste metalen zijn lood, arseen en thallium. Meestal is de neuropathie niet geïsoleerd, maar is er ook sprake van betrokkenheid van het gastro-intestinale, hematopoetische systeem en het centraal zenuwstelsel. Loodvergiftiging heeft de typische klinische trias van abdominale pijn en constipatie, anemie en neuropathie. Bij volwassenen ontstaat een pijnloze, progressieve motorische neuropathie, waarbij de armen meer betrokken zijn dan de benen, waarbij zwakte asymmetrisch kan zijn.

De arseen en thallium geïnduceerde polyneuropathie wordt vaak enkele dagen voorafgegaan door een acute gastro-intestinale ziekte. Na een enkele dosis ontstaat na enkele dagen tot weken een sensorimotore axonale polyneuropathie die nog enkele weken progressief kan zijn. Bij chronische of herhaaldelijke intoxicatie, zal progressie langer voortduren. Zowel thallium- als arseenintoxicaties kunnen leiden tot nagelafwijkingen (Mees lijnen); alopecia treedt alleen enkele weken na een thalliumintoxicatie op.

**Tabel 1: Geselecteerde medicatie, geassocieerd met polyneuropathie (Manji H, 2011; aangepast; nadere uitwerking in Aram 2015 en Staff 2014)**

[3-5]

Chemotherapeutica	Cardiovasculaire middelen	Antibiotica/antivirale middelen	CZS middelen	Overig
- Bortezomib	- Amiodaron	- Dapson	- Lachgas	- Colchicine
- Ixabepilone	- Perhexiline	- Isoniazide	- (distikstofmonoxide)	- Dichlooracetaat
- Platina-verbindingen		- Linezolid	- Chloorprotixeen	- Etanercept
- (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)		- Metronidazol	- Glutethimide	- Infliximab
- Taxanen		- Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI: didanosine, stavudine)	- Fenelzine	- Pyridoxine-(Vitamine B6) overmaat
- Thalidomide		- Chloroquine	- Fenytoïne	- Allopurinol
- (R analoog		- Chlooramfenicol		- Interferonen (alfa2a, 2b)
- Lenalidomide)		- Fluroquinolonen		- Leflunomide
- Vinca-alkaloiden		- Griseofulvin		- Sulfasalazine
- 5-Azacitidine		- Nitrofurantolïne		- Triazolonen
- 5-Fluorouracil		- Podofylline		- Cimetidine Disulfiram
- Clioquinol				Penicillamine
- Cytarabine				
- Etoposide				
- Gemcitabine				
- Ifosfamide				
- Misonidazole				
- Teniposide				

*Drukgedrukt: vaker voorkomend en beter vastgestelde associaties.*

### *Ethanol (alcohol)*

Alcohol kan ook aanleiding geven tot een toxische neuropathie, ondanks een normale voeding en zonder vitaminegebrek. Onbekend is bij welke dosis in een bepaalde tijd een alcohol-gerelateerde polyneuropathie kan optreden, maar een cumulatief lifetime dosiseffect wordt gesuggereerd. Meestal ontstaat een chronische axonale sensorimotore polyneuropathie, maar ernstige pijn in beide voeten kan het presenterende symptoom zijn.

### *Voeding gerelateerde polyneuropathieën*

In dit kader kan gedacht worden aan vitaminedeficiënties, hoewel in geval van vitamine B6 juist een overschot kan leiden tot een polyneuro(no)pathie. Meestal is er sprake van een axonale sensorimotorische polyneuropathie, waarbij de gevoelsstoornissen op de voorgrond staan. Deficiënties door te weinig intake komen in de westerse wereld eigenlijk zelden voor. Het is met name van belang na te gaan of er eerder sprake is geweest van maagdarmschirurgie, chronische malabsorptie of alcoholisme. Een wat bijzondere oorzaak is de intake van toxisch zeevoedsel. Enkele oorzaken en mogelijk richtinggevende bijkomende beelden staan aangegeven in tabel 2.

### **3. Iatrogene en toxische oorzaken van myopathie**

Het klinisch beeld bij een toxische myopathie is niet te onderscheiden van andere oorzaken van myopathie. De symptomen variëren van een geïsoleerd verhoogd CK, eventueel met spierpijn of spierkramp, tot proximale spierzwakte of rhabdomyolyse met myoglobulinurie.[7-11]

#### *Pathogenese:*

De drie belangrijkste pathofysiologische mechanismen van spiertoxiciteit zijn:[12]

- a. schade aan het energie- en eiwitmetabolisme van de spier (inclusief mitochondriële schade)
- b. induceren van necrotiserende myositis
- c. remmen van autofagie



**Tabel 2: Voeding gerelateerde polyneuropathieën**

	<b>Oorzaak</b>	<b>Bijkomende beelden</b>
Cobalamine Vitamine B12	Strikt veganisme, pernicieuze anemie, atrofische gastritis, langdurige antacida, maagchirurgie, resectie terminale ileum of ziekte van Crohn	Subacute gecombineerde strengziekte; cognitieve disfunctie, megaloloblastaire anemie
Pyridoxine Vitamine B6	<i>Deficiëntie:</i> Bij isoniazide (tuberculose), zwangerschap, chronische peritoneaal dialyse en alcoholisme <i>Overschot:</i> hoge doses in voedingssupplementen	
Koper	Maagchirurgie, zink supplementen	Subacute gecombineerde strengziekte
Vitamine E	Ernstige vet malabsorptie: biliaire dysfunctie; cystische fibrose, genetisch	Spinocerebellair syndroom
Thiamine Vitamine B1	chronisch alcoholisme en repetitief braken (hyperemesis gravidarum). Chronische hemodialyse, langdurige parenterale voeding, colitis ulcerosa, maagchirurgie en jejunio-ileale bypass chirurgie	Beriberi; cognitieve disfunctie (Wernicke-Korsakoff)
Zeevoedsel	Intake toxine	Gastro-enteritis, periorale paresthesieën

*Schade aan het energie- en eiwitmetabolisme van de spier (inclusief mitochondriële schade)*

Spieren verbruiken een grote hoeveelheid energie, in de vorm van ATP. ATP toevoer vindt in de type 1 vezels voornamelijk plaats via het aerobe metabole systeem (oxidatieve fosforylering) en in de type 2 vezels voornamelijk via de anaerobe glycogenolyse. Daarnaast is de spier ook een belangrijk reservoir voor bepaalde aminozuren als alanine en glutamine, die een rol spelen bij stofwisseling in de lever, nier en darmen. Spierafbraak (katabolisme) ontstaat onder invloed van vele factoren, waaronder cytokines en hormonen als glucocorticoïden, catecholamines en glucagon. Beïnvloeding van een van deze processen in energie- en eiwitstofwisseling door geneesmiddelen kan

toxisch zijn voor de spier. De bekendste voorbeelden zijn corticosteroïden en statines.

Corticosteroïden kunnen de metabole balans naar spieraafbraak laten doorslaan door inhibitie van de glucose-opname en afbraak van eiwitten. Bij metabole stress als infecties of trauma stijgt de spiegel van het hormoon cortisol. Hierbij krijgt de energietoevoer van hersenen en immuunsysteem voorrang boven die van de spier. Bij chronisch corticosteroïdgebruik leidt deze aanhoudende stressreactie tot een chronische afbraak en atrofie van de spiercel.

Statines (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA(HMG-CoA) reductase remmers) beïnvloeden de precursor van coenzymQ10, een essentieel enzym in de mitochondriële electrontransportketen, nodig voor de productie van ATP. Daarmee hebben ze een negatief effect op het energiemetabolisme van de spier. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat statines leiden tot mitochondriële disfunctie en een toegenomen apoptose in de spiercel.

Diverse geneesmiddelen kunnen een primair toxisch effect hebben op mitochondriën, bijvoorbeeld lokale anesthetica als bupivacaine, die complex I en cytochroomoxidase inhiberen. Ook het propofol infusie syndroom (PRIS), leidend tot rhabdomyolyse, is waarschijnlijk het gevolg van primaire mitochondriële toxiciteit. Daarnaast kan een onderliggende mitochondriële aandoening aan het licht komen of verergeren door medicatie met een toxisch effect op de mitochondriën. Valproïnezuur is hiervan een bekend voorbeeld en dergelijke medicatie dient bij deze patiënten vermeden te worden.

#### *Induceren van een necrotiserende myositis*

Een toxische necrotiserende myositis is zeldzaam en gaat gepaard met spierpijn, een sterk verhoogd CK (>10 ULN) en soms met koorts. Het wordt, hoewel zelden, gezien als gevolg van statine-gebruik en verder als gevolg van gebruik van alcohol, drugs (heroïne, cocaïne), antipsychotica en SSRI's. Bij een necrotiserende myopathie ten gevolge van statines is alleen het staken van het middel onvoldoende effectief en moet daarnaast ook behandeld worden met immunosuppressiva.[12,13]

### *Remmen van autofagie*

Autofagie in de spiercel is het fusieproces van blaasjes gevuld met glycogeen met lysosomen, waardoor dit glycogeen kan worden afgebroken en kan worden omgezet in energie. Chloroquine en colchicine zijn de meest bekende medicijnen die kunnen interfereren met dit autofagie-proces.

Bij verdenking op een toxische myopathie wordt het toxische agens gestaakt, een spierbiopt is niet bijdragend. Pas als geen verbetering optreedt na 5-7 weken (conform de regeneratietijd van de spiervezel) moet de diagnose worden heroverwogen.

### **Intensive Care Unit-acquired weakness/ IC-zwakte**

Intensive Care Unit-acquired weakness (ICU-AW), of IC-zwakte, is een vaak voorkomende complicatie van critical illness, die bij ongeveer 50% van de IC-patiënten optreedt. Het beeld kan het gevolg zijn van zenuwschade (critical illness polyneuropathie), spierschade (critical illness myopathie), maar vaker is er sprake van een gecombineerd beeld (critical illness neuromyopathie). Het hebben van ICU-AW is een onafhankelijke voorspeller voor ziekenhuismortaliteit, toegenomen duur van mechanisch ventilatie en verblijf op de IC. Risicofactoren zijn sepsis en systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Het optreden van ICU-AW is onder andere geassocieerd met het gebruik van aminoglycosides, hyperglycemie en waarschijnlijk het langdurig gebruik van gebruik van spierverslappers. Discussie bestaat over een associatie met het gebruik van corticosteroiden. [14] Wat in ieder geval van belang is dat bij iedere IC patiënt met zwakte wordt nagegaan of er sprake kan zijn geweest van pre-existente zwakte, waardoor er een ander differentiaal diagnose ontstaat, en om andere oorzaken, waaronder medicatie (tabel 3) die zwakte kan geven, overwogen te hebben, voordat deze diagnose wordt gesteld. Voor een uitgebreidere beschrijving verwijzen wij naar de Biemond Nascholingskursus 2017 van de NvN.

### **4. Iatrogene en toxische oorzaken van aandoeningen van de neuromusculaire overgang**

Botulisme wordt veroorzaakt door de toxinen van de bacterie *Clostridium botulinum*. De toxines blokkeren presynaptisch de uitscheiding van acetylcholine in de neuromusculaire overgang. Toxinen komen in het lichaam via besmet voedsel (met name besmette ingemaakte of gefermenteerde rauwe

producten) of via kolonisatie van wonden of van het maag-darmkanaal of via injecties met botulinetoxine. De incubatietijd kan dagen tot weken zijn en de spierzwakte begint meestal craniaal en daalt dan verder af naar romp en extremiteiten. Behandeling is ondersteunend en botuline antitoxine kan worden toegediend om verdere progressie te voorkomen.[15]

**Tabel 3:** Meest voorkomende oorzaken van toxische myopathieën.[8,9,12,13] (dit is geen uitputtende lijst, bij twijfel raadpleeg Farmacotherapeutisch Kompas of Lareb)

<b>Chem-therapeutica</b>	<b>Cardiovasculaire middelen, inclusief cholesterolverlagende middelen</b>	<b>Immuno-suppressiva/ anti-inflammatoire middelen</b>	<b>CZS-middelen</b>	<b>Overig</b>
Vincristine	Statines	Corticosteroiden	Anti-epileptica (valproïnezuur, phenytoïne, lamotrigine)	Drugs als heroïne en cocaïne
	Fibraten	Ciclosporine	Bupivacaïne	Ethanol
	Germanium	Tacrolimus	Propofol	Slangengif
	Amiodaron	Colchicine	SSRI's	
	Labetalol (zelden)	Nucleoside reverse transcriptase-remmers (NRTI: zidovudine, clevidine)	Neuroleptica (clozapine, haloperidol, risperidon, olanzapine)	
	procainamide (zelden)	chloroquine, hydroxy-chloroquine		

De ervaring leert dat bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis het starten van een behandeling met een hoge dosering corticosteroiden tijdelijk een paradoxale verslechtering van de spierzwakte kan provoceren. Dit gebeurt met name in de eerste week na starten van de behandeling. Het achterliggende mechanisme is niet goed bekend. Vaak betreft het ernstig aangedane patiënten waarbij een verslechtering kan leiden tot afname van

slikfunctie of zelfs respiratoire insufficiëntie. Geadviseerd wordt dan ook om deze behandeling met hoge doseringen klinisch op te starten.

## LITERATUUR

1. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(5-6):302-9. Jul 1. pii: S0161-813X(16)30116-4. doi: 10.1016/j.neuro.2016.06.015. epub ahead of print.
2. Wang M, Little J, Gomes J et al. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology* 2016;
3. Aram C, Dyck PJ. Toxic Neuropathies. *Semin Neurol* 2015; 35:448-457.
4. Manji H. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 484-90.
5. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral Neuropathy Due to Vitamine Deficiency, Toxins, and Medications. *Continuum* 2014; 20: 1293-1306.
6. Verhamme C, Van Schaik IN. Hoofdstuk 15: Polyneuropathies: axonal. In: *Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders*; editors: Hilton-Jones D, Turner MR, 2014.
7. Ten Dam L, Brusse E, van der Kooi AJ. Richtlijn diagnostiek bij limb girdle spierzwakte. *Tijdsch Neurol Neurochir* 2015;116(2):96-102.
8. Brusse, W, van der Kooi AJ. Spierpijn en spierkramp, etiologie, diagnostiek en behandeling. *Bijdrage cursusboek PBS Symposium neuromusculaire ziekten* 2016.
9. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. *Neurol Clin* 2014;32(3): 647–viii. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.009
10. Zutt R, Van der Kooi AJ, Linthorst GE et al. Recidiverende rabdomyolyse: zoek naar de onderliggende aandoening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;154:A2290
11. Voermans NC, de Visser M, Wokke JHJ, Brusse E. Verhoogde serum creatinekinase-activiteit zonder spierzwakte: als regel geen aanvullend onderzoek nodig. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6315P
12. Jones JD, Kirsch HL, Wortmann RL and Pillinger MH. The causes of drug-induced muscle toxicity. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:697-703.
13. Mor A, Wortmann RL, Mitnick HJ, Pillinger MH. Drugs causing muscle disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2011;37:219-231.
14. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 2015; 19:274.
15. Zhang J, Sun L and Nie Q. Botulism, where are we now? *Clinical Toxicology* 2010, 48;9:867-79.







# MYOSITIS, BACK TO BASICS

J.E. Hoogendijk, A.J. van der Kooi

## Inleiding

The idiopathische inflammatoire myopathieën (IIMs) vormen een heterogene groep aandoeningen. Hiertoe wordt inclusion body myositis (IBM) meestal ook gerekend, maar deze aandoening verschilt sterk van de andere aandoeningen en met de overkoepelende term “myositis” wordt dan ook niet IBM bedoeld. Inclusion body myositis wordt hier daarom buiten beschouwing gelaten. Bij kinderen is dermatomyositis de meest voorkomende vorm van myositis, ongeveer 80% van alle IIM. Overlap myositis en polymyositis komen ook voor, maar vaak op adolescentie leeftijd. (PMID: 27028907).

Volgens sommigen is de term “inflammatoire myopathie” of “myositis” onjuist, omdat er tegenwoordig binnen deze groep ziekten een aandoening valt die wordt gekenmerkt door necrose van spiervezels zonder ontstekingsinfiltraat (-itis). Toch is er sprake van een auto-immuun pathogenese en een goede reactie op prednison. Dit subtype wordt immuun mediated necrotizing myopathy (IMNM), ook wel necrotizing autoimmune myopathy (NAM) genoemd.

## Indeling

De indeling van de myositiden is van belang, omdat het ene myositis subtype ander vervolg diagnostiek nodig maakt dan een ander (zie onder), mogelijk een andere prognose heeft en mogelijk de behandeling in de toekomst zal verschillen. De huidige indeling van de aandoeningen die we aanduiden met de term myositis is als volgt (zie voor een beknopt overzicht tabel 1).

	auto-Immune. Degenererende en regenererende spiervezels		
Myositis- (specifieke/ geassocieerde) antistoffen	Mi-2, MDA-5, SAE, NXP2, TIF1	Jo-1 of andere synthetase a.s. (antisyndetase syndroom), Myositis-geassocieerde antistoffen	SRP, HMGCR
DM= dermatomyositis; PM = polymyositis; CTD = connective tissue disease; M = myositis; IMNM = immuun gemedieerde necrotiserende myopathie; NAM = necrotiserende auto-immuun myopathie			

- Dermatomyositis (DM): myositis met typische huidafwijkingen, vooral heliotroop oedeem (rood-paarse, dikke oogleden) en Gottronse papels
- Polymyositis (PM) bij een zekere auto-immuun bindweefsel ziekte (connective tissue disease (CTD), zoals de ziekte van Sjögren, sclerodermie, reuma, mixed connective tissue disease. Ook wel overlap myositis genoemd .
- Polymyositis zonder bijkomende afwijkingen zoals DM huidafwijkingen of en met zekerheid vastgestelde CTD, ook wel genoemd niet-specifieke myositis
- Immuun mediated necrotizing myopathy (IMNM), voorheen NAM (necrotiserende auto-immuun myopathie) genoemd. Deze aandoening is klinisch niet te onderscheiden van polymyositis, maar er is geen, of vrijwel geen lymfocytair ontstekingsinfiltraat in het spierbiopt.
- Soms wordt apart het antisyndetase syndroom onderscheiden: myositis (DM of PM), niet-erosieve artritis, Raynaud, interstitiële longziekte, mechanic hands, koorts

### *Klinische verschijnselen en differentiaal diagnose*

Klinisch worden deze aandoeningen gekenmerkt door een sub-acute, progressieve, symmetrische zwakte van gordelspiers, vaak met spierpijn. De m. deltoideus en m. iliopsoas zijn vaak aangedaan. Daarbij is er ook zwakte van andere proximale spiers, de nekflexoren en van de vingerextensoren. Slikklachten zijn vaak aanwezig. Bij sommige patiënten is er een opvallende zwakte van axiale spiers met een hangend hoofd (“dropped head”). Zwakte van ademhalingspiers is zeldzaam, maar komt in ernstige gevallen wel voor. Symptomatische aandoening van de hartspier komt in het algemeen niet voor. De indruk bestaat dat vooral patiënten met een IMNM een ernstig beloop kunnen hebben, met ernstige zwakte en een (meestal) sterk verhoogde serum CK activiteit.

Meestal kunnen patiënten het begin goed aangeven, en is de zwakte progressief per week of per maand. Een langzamer beloop, met een debuut meer dan een half jaar voor het eerste doktersbezoek, komt wel voor, bijvoorbeeld bij myositis bij een CTD, maar dan moeten ook chronische

aandoeningen, zoals een limb girdle spierdystrofie, ziekte van Pompe (ademhalingszwakte) of een proximale myotone myopathie (PROMM, dystrofische myotonie type 2) worden overwogen. Een aandoening met een sub-acuut beloop, waarvan de presentatie kan lijken op myositis is het Lambert Eaton myastheen syndroom, maar hierbij is er geen pijn, en het creatine kinase (CK) is normaal (zie onder). Ook een demyeliniserende neuropathie (motorische chronische inflammatoire neuropathie) staat in de differentiaal diagnose. Uitgebreide neurografie en een liquorpunctie kunnen helpen de diagnose te stellen. Een heel snel beloop, in uren of dagen, met pijn, en een zeer sterk verhoogd CK, wordt rhabdomyolyse genoemd. De pathogenese hiervan is niet immuun-gemedieerd.

## **Diagnostiek**

### *Waarde van de klinische verschijnselen*

Bij een typisch klinisch beeld en de aanwezigheid van typische dermatomyositis huidafwijkingen (heliotroop oedeem van de oogleden en Gottronse papels) kan de diagnose dermatomyositis bij zowel volwassenen als kinderen zonder aanvullend onderzoek worden gesteld. Bij een typisch klinisch beeld en de aanwezigheid van een met zekerheid gediagnosticeerde CTD kan de diagnose PM bij CTD (of overlap myositis) zonder aanvullende diagnostiek worden gesteld. In beide gevallen is het CK in het algemeen verhoogd, maar dat is geen vereiste. In alle andere gevallen is aanvullend onderzoek geïndiceerd: een serum CK activiteit bepaling en een (huid-) spier(-fascie) biopt. Voor een voorbeeld van een stroomdiagram voor de diagnostiek bij patiënten met een sub-acute, symmetrische zwakte zie figuur 1.

### *Waarde van de CK bepaling*

Vaak is er een forse serum CK activiteit stijging, >10 de bovengrens van normaal, maar de serum CK activiteit kan ook slechts licht-matig verhoogd of zelfs normaal zijn, vooral bij een CTD. Andere enzymen uit spierweefsel zijn meestal ook verhoogd (transaminasen, LDH, aldolase), maar de bepaling hiervan heeft geen meerwaarde. Het komt regelmatig voor dat patiënten aanvankelijk zijn verdacht van een leveraandoening. Het CK is van deze enzymen de enige die niet in lever maar alleen in spier voorkomt. Bij een lage serum CK activiteit bestaat de differentiële diagnose uit

andere spierziekten zoals PROMM, ziekten van motorische neuronen zoals een proximale motorische (chronische) inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, een progressieve spinale spieratrofie, of een aandoening van de neuromusculaire overgang zoals het Lambert Eaton myastheen syndroom (LEMS). Bij hoge serum CK waarden bestaat de differentiële diagnose uit andere spierziekten zoals limb girdle spierdystrofieën (LGMD) en de ziekte van Pompe; de ziekteduur is hierbij de belangrijkste aanwijzing.

#### *Waarde van het spierbiopt*

Een spierbiopt (of eventueel huid-spier-fascie biopt) moet worden genomen in een neuromusculair centrum omdat gespecialiseerde kennis over de juiste techniek bij afname en bewerking (vriescoupes) een voorwaarde is voor een optimaal te interpreteren biopt. Bij DM en PM vertoont het spierbiopt in de H&E kleuring een mononucleair infiltraat, dat bij immunofenotypering bestaat uit B-cellen, T-cellen en macrofagen. Het infiltraat bevindt zich in het perimysium (het bindweefsel tussen spierfascikels), rond kleine vaatjes. Als een infiltraat bestaande uit vooral T-cellen zich endomysiaal bevindt, met aantasting van gezond uitzijnde spiervezels, dan is dat sterk verdacht voor een inclusion body myositis en moet de verdere diagnostiek (revisie van de kliniek, verdere kleuringen van het biopt) daarop worden gericht. Meestal zijn er in het biopt necrotische (degenererende) vezels en regenererende vezels. Bij een IMNM is dit de enige opvallende afwijking, en ontbreekt het infiltraat. Het spierbiopt kan ook andere afwijkingen vertonen bij een myositis. Perifasciculaire atrofie (duidelijk kleine spiervezels aan de rand van een fascikel) is bewijzend voor DM, maar ontstaat pas laat in het beloop van de ziekte en is slechts bij de helft van de patiënten aanwezig.

#### *Waarde van magnetic resonance imaging*

Een T2 opname met vet-suppressie (STIR) toont hyperintensiteit waar zich actieve ontsteking zou kunnen bevinden. Biopteren uit een dergelijke lokalisatie kan de opbrengst van het biopt verhogen. Een MRI kan ook tonen of spieren te vervet zijn om een interpreteerbaar biopt op te leveren, maar dit zal bij een subacute aandoening als myositis meestal geen rol spelen. De aanwezigheid van opvallende spiervetgeving moet leiden tot heroverweging van de diagnose.

### *Waarde van electromyografie*

Electromyografie (EMG) laat bij myositis meestal spontane spiervezel potentialen en kleine, kortdurende motor unit potentialen zien, zoals bij de meeste spierziekten. In de diagnostische work-up van een patiënt met subacute, symmetrische proximale zwakte moet klinisch neurofysiologisch onderzoek alleen worden gedaan bij verdenking op een spierziekte met myotonie, een aandoening van de neuromusculaire overgang of een demyeliniserende aandoening van motorische neuronen.

### *Waarde van myositis-geassocieerde en myositis-specifieke antistoffen*

De aanwezigheid van myositis-geassocieerde auto-antistoffen, zoals anti-SS-a (anti-Ro), kan erop wijzen dat er een auto-immuun bindweefselziekte bestaat. Deze antistoffen komen ook voor bij PM, maar ook bij mensen die nooit een CTD of myositis zullen krijgen. Er zijn ook zogenaamde myositis-specifieke autoantistoffen. In de afgelopen jaren zijn er hiervan meer ontdekt en komt er steeds meer duidelijkheid over hun rol. Anti-Jo-1 en andere antisynthetasen komen het meest frequent voor en zijn geassocieerd met het anti-synthetase syndroom (PM of DM, artritis, Raynaud fenomeen, koorts, mechanic hands en interstitiële longziekte). Andere auto-antistoffen zijn minder frequent. Ze komen vaak vaker voor bij bepaalde myositis types (zie tabel 1) maar zijn hiervoor niet 100% specifiek. Soms hebben patiënten twee of meer van dergelijke auto-antistoffen. Anti-HMGCR antistoffen zijn het eerst beschreven bij patiënten die statines gebruikten maar komen ook voor bij andere myositis patiënten.

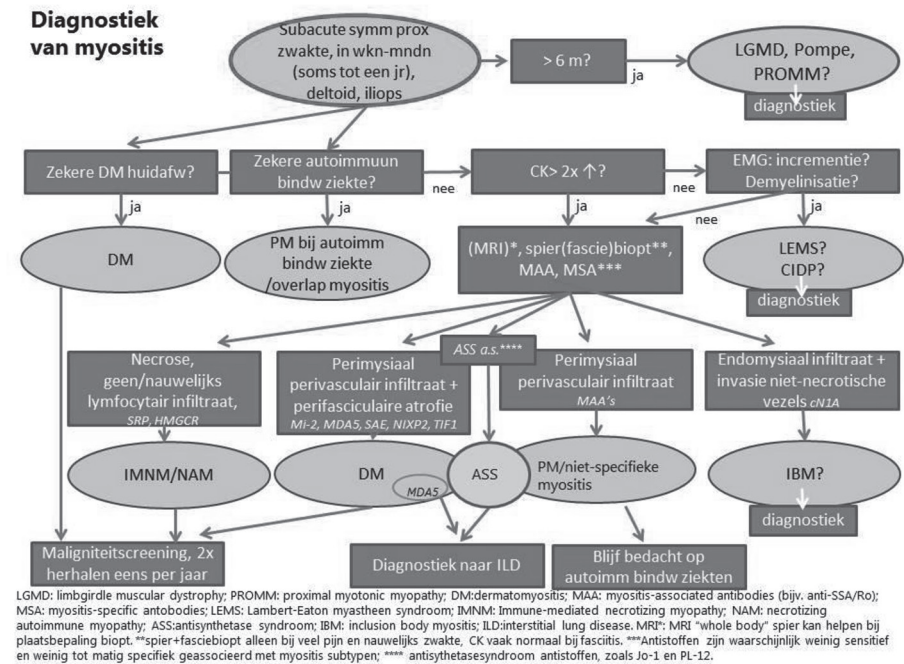
### **Aanvullende diagnostiek na het stellen van de diagnose IIM**

Bij volwassenen kunnen dermatomyositis en IMNM geassocieerd zijn met kanker. Daarom wordt geadviseerd om bij deze vormen van myositis gedurende drie jaar jaarlijks te screenen op een maligniteit. Patiënten met PM zonder zekere CTD hebben een kans van ongeveer 25% om alsnog met een CTD te worden gediagnosticeerd en men moet daarop dus bedacht blijven. Patiënten met het anti-synthetasesyndroom en ook patiënten met MDA5 antistoffen hebben een verhoogde kans op een interstiële longziekte. Daarom wordt geadviseerd om bij hen de longen te onderzoeken met een HRCT van de thorax en longfunctieonderzoek met diffusiemeting.

## **Behandeling van IIMs**

### *Medicamenteuze behandeling*

Vooralsnog is de behandeling van 1<sup>e</sup> keus behandeling met corticosteroïden, hetzij in dagelijkse hoge dosering van 1–1,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag (max 90 mg/dag), hetzij als dexamethason stootkuren (v.d. Vlekkert trial), 6 maanden lang gedurende 4 achtereenvolgende dagen per maand 40 mg per dag. De dagelijkse hoge dosering prednison moet geleidelijk worden afgebouwd, met 10 mg per maand tot een dosering van 30 mg per dag, waarna de afbouw nog geleidelijker plaats vindt. Vaak is een onderhoudsdosering nodig om een terugval te voorkomen. Als osteoporose profylaxe moeten colecalciferol en alendroninezuur worden toegevoegd. Intraveneuze corticosteroïden kunnen overwogen worden als de spierzwakte ernstig is of snel verslechterd.



**Figuur 1:** Handleiding voor de diagnostiek van IIMs (niet IBM).

Er kan voor worden gekozen direct vanaf het begin van de behandeling een prednison sparend middel zoals methotrexaat (op te bouwen tot 25-30 mg per week ; foliumzuur toevoegen), azathioprine (opbouwen tot 2-2,5 mg per kg lichaamsgewicht), of eventueel mycofenolaatmofetyl of cyclosporine toe te voegen.

Intraveneuze immunoglobuline kunnen overwogen worden bij ernstige of niet op corticosteroïden reagerende myositis (2 gr/kg lichaamsgewicht in 2-5 dagen, eventueel gevolgd door onderhoud).

Als laatste redmiddel en er geen twijfel is over de diagnose kan eventueel behandeling met rituximab overwogen worden.

### Aanvullende behandelopties

Uit verschillende onderzoeken is naar voren gekomen dat oefentherapie veilig is en dat er aanwijzingen zijn dat het tot verbetering van spierkracht

en functioneren kan leiden. Dit geldt voor duur- en conditietraining en mogelijk ook voor krachttraining.

### **Beloop en prognose**

De prognose van IIMs is niet met zekerheid bekend. De ziekte gerelateerde mortaliteit bedraagt 10% en is voornamelijk gerelateerd aan maligniteiten en longziekten. Onafhankelijke voorspellers voor een slechtere prognose bij overlevers zijn een hogere beginleeftijd, mogelijk ook mannelijk geslacht en ziekte duur voorafgaand aan de diagnose. Ook de aanwezigheid van specifieke antistoffen zegt iets over specifieke problemen die kunnen optreden, zoals ILD en de aanwezigheid van een maligniteit, en bepaalt daarmee de prognose. Een monocyclisch beloop komt 20-25% van de patiënten voor. De andere patiënten krijgen een of meer relapsen, houden spierzwakte of verminderde kwaliteit van leven of hebben continue medicatie nodig om het optreden van een relapse te voorkomen.



## LITERATUUR

- Betteridge Z, McHugh N Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):8-23. doi: 10.1111/joim.12451. Epub 2015 Nov 25.
- Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, Kalmijn S, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WH, Wokke JH, Hoogendijk JE. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11):1456-61
- Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2004 May;14(5):337-45
- Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):39-51. doi: 10.1111/joim.12524.
- van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WH, Wokke JH, de Visser M. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003 Aug 12;61(3):316-21
- van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010 Jun;20(6):382-9.
- Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med.* 2015 Jul 23;373(4):393-4.
- Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes and outcomes. *J Intern Med* 2016 Jul;280(1): 24-38.
- CBO richtlijn myositis. <http://www.huidziekten.nl/richtlijnen/richtlijn-derma-tomyositis-2005.pdf>



## **SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN**

- dr. U.A. Badrising, neuroloog, LUMC
- prof.dr. L.H. van den Berg, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. E. Brusse, neuroloog, Erasmus MC
- dr. F. Eftimov, neuroloog, AMC
- prof.dr. B.G.M. van Engelen, neuroloog, Radboudumc
- prof.dr. C.G. Faber, neuroloog, Maastricht UMC+
- dr. J.G.J. Hoeijmakers, neuroloog, Maastricht UMC+
- dr. J.E. Hoogendijk, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. B.C. Jacobs, neuroloog, Erasmus MC
- dr. A.J. van der Kooi, neuroloog, AMC
- dr. E.H. Niks, neuroloog, LUMC
- dr. N.C. Notermans, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. W.L. van der Pol, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. M.C. de Rijk, neuroloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- dr. C.G.J. Saris, neuroloog, Radboudumc
- dr. C. Verhamme, neuroloog, AMC
- dr. N.B.M. Voet, revalidatiearts, RMC Groot Klimmendaal
- R.I. Wadman, neuroloog, UMC Utrecht

