

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND**  
**SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN 2024**

**“Kanaries, kameleons en zebra’s. Back to basics in het herkennen en  
behandelen van neuromusculaire ziekten”**

**Vrijdag 12 januari 2024**  
**Hybride**

**Samengesteld door:**

Prof. dr. Bart Jacobs  
Drs. Jelte Helfferich  
Dr. Anneke van der Kooi  
Drs. Thea Schoonbrood  
Dr. Saskia Lassche  
Dr. Linda van den Berg  
Dr. Maarten de Rijk  
Dr. Paul Wirtz  
Drs. Redmar Berduszek  
Drs. Charlotte van Esch  
Ingrid de Groot  
Dr. Stephan Goedee  
Dr. Saskia Houwen

**Symposiumcommissie**

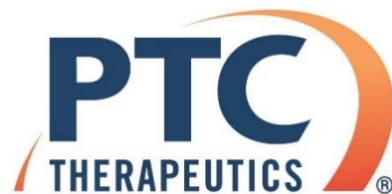
Dr. Erik Niks  
Dr. Mayienne Bakkers  
Dr. Nadine van der Beek  
Dr. Anne Bruijnes  
Dr. Michael van Es  
Dr. Joost Raaphorst  
Dr. Nicole Voet  
Dr. Christiaan Saris  
Dr. Saskia Lassche



Met dank aan de sponsoren



Making a positive impact in society



*Alle rechten zijn voorbehouden aan het Spierziekten Centrum Nederland.*

*Niets uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere wijze ook zonder voorafgaande toestemming. De toestemming moet worden aangevraagd bij het Spierziekten Centrum Nederland, [info@spierziektencentrum.nl](mailto:info@spierziektencentrum.nl)*

## INHOUDSOPGAVE

PROGRAMMA	4
SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND	6
SNEL PROGRESSIEVE NEUROPATHIE	7
SNEL PROXIMALE SPIERZWAKTER	19
ZOEK DE ZEBRA BIJ SPIERPIJN EN KRAMP	26
NEUROMUSCULAIR NIEUWS	37
KWALITEIT VAN LEVEN-ONDERZOEK BIJ SPIERZIEKTEN	48
WAT IS ER AAN DE HAND?	50

## PROGRAMMA 12 januari

08.45 Ontvangst en registratie

**Voorzitter van het ochtendprogramma is Erik Niks, neuroloog LUMC**

09.25 **Opening**

Erik Niks, voorzitter symposium commissie, neuroloog LUMC

09.30 **Update Spierziekten Centrum Nederland**

Esther Brusse, voorzitter Spierziekten Centrum Nederland, neuroloog Erasmus MC

09.45 **Snel progressieve polyneuropathie – Guillain-Barré syndroom en mimics**

Bart Jacobs, neuroloog Erasmus MC

Jelte Helfferich, kinderneuroloog UMCG

10.15 **Snel progressieve (proximale) spierzwakte op het grens/raakvlak van reumatologie en neurologie**

Joost Raaphorst, neuroloog Amsterdam UMC

Thea Schoonbrood, reumatoloog MUMC

10.45 **Pauze**

11.15 **Zoek de zebra bij spierpijn en kramp**

Saskia Lassche, neuroloog Zuyderland MC

Linda van den Berg, sportarts Erasmus MC

11.45 **Neuromusculair nieuws**

Maarten de Rijk, neuroloog Catharina Ziekenhuis

Paul Wirtz, neuroloog Haga Ziekenhuis

Redmar Berduszek, revalidatiearts UMCG

12.30 **Kwaliteit van leven onderzoek**

Charlotte van Esch, Spierziekten Nederland

Ingrid de Groot, Spierziekten Nederland

12.45 **Lunch**

**Voorzitter van het middagprogramma is Nicole Voet, revalidatiearts Klimmendaal en Radboudumc**

13.45 **Preklinisch onderzoek – highlights van het donderdag symposium**

Coen Ottenheijm, hoogleraar spierziekten Amsterdam UMC

Remko Goossens, postdoctoraal onderzoeker LUMC

14.15 **Uitreiking Annual NL-NMD thesis Awards en voordracht prijswinnaars**

14.45 **Pauze**

- 15.15 **Wat is er aan de hand?**  
Stephan Goedee, neuroloog – klinisch neurofysioloog UMC Utrecht  
Saskia Houwen, revalidatiearts Radboudumc
- 15.45 **Neuromusculaire quiz**  
Selma Tromp, neuroloog – klinisch neurofysioloog LUMC  
Johan Lim, revalidatiearts i.o.Amsterdam UMC
- 16.15 **Sluiting**

## **SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND**

Het Symposium Neuromusculaire Ziekten wordt georganiseerd door Spierziekten Centrum Nederland. Dit centrum is een samenwerkingsverband van artsen en onderzoekers uit alle universitaire medische centra die gespecialiseerd zijn in neuromusculaire aandoeningen.

### **Goede zorg voor de patiënt staat centraal**

Het centrum werkt intensief aan de verbetering van diagnostiek, zorg en behandeling van mensen met spierziekten. Activiteiten van het centrum zijn het organiseren van symposia, informatie verstrekking via de website, het stimuleren van jong talent, het opzetten en afstemmen van richtlijnen rondom diagnostiek, zorg en behandeling, en het centraliseren van patiëntregistratie.

### **Wetenschappelijk onderzoek van internationale topniveau**

Voor het bieden van vernieuwende en hoogwaardige zorg aan patiënten is alleen toegang tot nieuwe kennis voor ons niet voldoende. Bijdragen aan wetenschappelijk toponderzoek is daarom een belangrijke speerpunt van Spierziekten Centrum Nederland. Zo willen we neuromusculaire onderzoek in Nederland –ook binnen het centrum- meer zichtbaar maken. Daarnaast sturen we op meer coördinatie en betere samenwerking en zorgen we dat het subsidielandschap en kansen voor neuromusculaire onderzoekers/artsen beter in kaart wordt gebracht.

### **Door en voor het hele veld**

Het neuromusculaire veld is zeer breed en complex. Het Spierziekten Centrum Nederland streeft daarom niet alleen in haar bestuur naar een goede vertegenwoordiging door alle centra, maar ook naar een goede weerspiegeling van alle disciplines.

### **Symposium Neuromusculaire Ziekten**

Goede kennisoverdracht en onderwijs op het gebied van spierziekten is essentieel en maakt onderdeel uit van onze missie. Het Spierziekten Centrum Nederland is dan ook trots om met zijn symposiumcommissie deze jaarlijkse nascholing te organiseren voor medische specialisten en artsen in opleiding op het gebied van spierziekten voor meerdere disciplines. Dit jaar doen we het niet zonder de samenwerking met Prinses Beatrix Spierfonds. Daarnaast danken wij de verschillende sponsors voor hun bijdrage.

[www.spierziektencentrum.nl](http://www.spierziektencentrum.nl)

## **Snel progressieve polyneuropathie – Guillain-Barré syndroom en mimics**

Dr. Jelte Helfferich, kinderneuroloog UMCG, Groningen

Prof.dr. Bart C. Jacobs, neuroloog-immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Snel progressieve symmetrische verlamming kan een eerste manifestatie zijn van het Guillain-Barré syndroom (GBS), maar ook van diverse andere aandoeningen.<sup>1</sup> Bij patiënten die zich presenteren met deze verlamming is het belangrijk om snel tot de juiste diagnose te komen. Belangrijk is ook dat de differentiaaldiagnose voor snel progressieve verlamming bij kinderen anders is dan bij volwassenen. In deze presentatie zullen we ons richten op het stellen van de diagnose bij snel progressieve symmetrische verlamming, met name bij verdenking op polyneuropathie.

### **Differentiaaldiagnose van snel progressieve polyneuropathie**

Bij een symmetrische verlamming van armen en benen die in een aantal dagen ontstaat en leidt tot ernstige uitval zullen neurologen meestal snel denken aan de diagnose GBS. Het gaat hier echter om een aandoening die relatief zeldzaam is met een incidentie van ongeveer 1-2 per 100.000 personen per jaar.<sup>2</sup> Dat betekent dat iedere neuroloog gemiddeld ongeveer 5-10 patiënten met GBS in zijn of haar carrière zal tegenkomen. Iedere huisarts zal gemiddeld slechts 1 patiënt met GBS zien. Bij kinderen is GBS nog zeldzamer en zij worden bij de acute opvang meestal voor het eerst gezien door kinderartsen. Kinderartsen zullen in hun carrière gemiddeld minder dan 1 kind met GBS zullen zien. Het stellen van de diagnose wordt bovendien bemoeilijkt door de zeer diverse klinische presentatie van GBS, soms met specifieke eerste symptomen zoals heftige pijn, en de brede differentiaaldiagnose. Desondanks is een vroege herkenning van GBS van cruciaal belang om op tijd te kunnen starten met een adequate behandeling en om patiënten met GBS goed te kunnen monitoren aangezien ze in korte tijd bijvoorbeeld respiratoir insufficiënt kunnen worden. Uit onderzoek is gebleken dat de diagnose GBS met name bij jonge kinderen (6 jaar of jonger) vaak te laat wordt gesteld en dat daardoor soms spoedintubaties nodig zijn en kinderen zelfs kunnen overlijden, ook in Nederland.<sup>3</sup>

Er is een brede differentiaaldiagnose van snel progressieve symmetrische verlamming van armen en benen (tabel 1). De differentiaaldiagnose is naast de klinische presentatie mede afhankelijk van de geografische regio, de voorgeschiedenis en de leeftijd van de patiënt. Aandoeningen die lijken op GBS worden ook wel 'GBS mimics' genoemd.<sup>1</sup> Welke GBS mimics in Nederland in de hedendaagse praktijk het vaakste voorkomen en hoe die snel van GBS kunnen worden onderscheiden is niet bekend maar wordt nu onderzocht in een landelijk onderzoek ('GBS mimics study'). Op grond van de eerste resultaten uit deze studie worden een aantal adviezen gegeven en relevante GBS mimics besproken.

## Guillain-Barré syndroom

### *Klinische presentatie en varianten*

GBS is een acute immuun-gemedieerde polyradiculoneuropathie die kan leiden tot een diversiteit van klinische presentaties (figuur 1).<sup>2,4,5</sup> In de klassieke vorm is er een snel progressieve parese van benen en armen met verlaagde of afwezige reflexen van de aangedane ledematen. De parese kan zowel beginnen aan de benen als aan de armen en zowel met de distale als proximale spieren. Vaak gaat de parese gepaard met uitval van de vitale en/of gnostische sensibiliteit. Bij ongeveer 20% van de patiënten is er geen sensible uitval en is sprake van een puur motore vorm van GBS. De verlaagde reflexen worden in het begin niet bij alle patiënten gevonden, met name niet bij een puur motore GBS. Bij ongeveer de helft van de patiënten zijn ook de hersenzenuwen aangedaan: meestal leidt dat tot een diplegia facialis, maar bij sommige patiënten tot ophthalmoparese of zwakte van de bulbaire spieren. Ongeveer 15-25% van de patiënten krijgt een parese van de ademhalingspiemen waarvoor de patiënten beademd moeten worden op een intensive care. Verder kunnen patiënten last krijgen van autonome disfunctie die in zeldzame gevallen zeer ernstig kan zijn en waarvoor patiënten soms ook moeten worden opgenomen op een intensive care.

Naast de klassieke motore-sensore en puur motore vorm van GBS zijn er een aantal klinische varianten die vanwege de vergelijkbare pathogenese en overgangsvormen ook tot het GBS-spectrum worden gerekend. Het meest bekend is het Miller Fisher syndroom (MFS) (5-10%) dat wordt gedefinieerd door het optreden van ophthalmoplegie, ataxie en areflexie, al is dit trias niet bij alle patiënten compleet. Patiënten met MFS kunnen daarnaast ook een diplegia facialis of bulbaire zwakte ontwikkelen. Als patiënten met MFS ook een parese van de armen of benen krijgen is sprake van een MFS-GBS overlapsyndroom. In zeer zeldzame gevallen kan zich dan ook een Bickerstaff hersenstam-encefalitis ontwikkelen, waarbij er naast de symptomen van MFS(-GBS overlapsyndroom) ook aanwijzingen zijn voor betrokkenheid van de hersenstam (waaronder een verlaagd bewustzijn en pathologische reflexen). Andere klinische varianten zijn paraparetische GBS (5-10%, zwakte beperkt tot de benen maar soms later uitbreidend naar de armen), pharyngeale-cervicale-brachiale GBS (<5%, met uitval in deze regio) en diplegia facialis met paresthieën (<5%, zonder parese). De frequentie van de verschillende vormen en varianten van GBS is deels afhankelijk van de geografische regio.<sup>5</sup> Zeldzaam is een puur sensible presentatie met afwezige reflexen maar zonder zwakte, waarbij neurofysiologisch onderzoek aanwijzingen kan laten zien voor een polyneuropathie. Mogelijk gaat het hier om een puur sensible vorm van GBS, al voldoen deze patiënten vanwege het ontbreken van parese niet aan de diagnostische criteria voor GBS.<sup>4</sup>

Ook bij kinderen is er typisch sprake van progressieve verlamming van de ledematen. Bij jonge kinderen is een van de eerste symptomen het niet willen of kunnen lopen. Neuropathische pijn staat bij kinderen vaak nog meer op de voorgrond dan bij volwassenen en kan ook het eerste symptoom zijn. Doordat het de pijn op de voorgrond staat en doordat het neurologisch onderzoek bij jonge kinderen uitdagend kan zijn, wordt vaak eerst gedacht andere aandoeningen, zoals een coxitis.<sup>3</sup> Gezien de kans op verdere progressie en respiratoire insufficiëntie, is het cruciaal om zo snel mogelijk de diagnose GBS te overwegen en aanvullende diagnostiek in te zetten en/of kinder-neurologische expertise te vragen.



### *Klinisch beloop*

GBS heeft een typisch monofasisch ziektebeloop dat begint met een snel progressieve fase en wordt gevolgd door een plateau fase en een herstelfase. Volgens de huidige diagnostische criteria moet het dieptepunt binnen 4 weken na het begin van de zwakte worden bereikt, maar de meeste patiënten bereiken het dieptepunt al binnen 2 weken.<sup>2,4</sup> De plateau fase duurt meestal dagen tot weken, maar kan in zeldzame gevallen veel langer duren, met name bij patiënten die ernstig zijn aangedaan en op de intensive care worden beademd. Bij ongeveer 5-10% van de patiënten treden 'treatment related fluctuations' (TRF) op waarbij de patiënten na behandeling aanvankelijk klinisch stabiliseren of verbeteren, maar daarna secundaire achteruitgang vertonen. Deze achteruitgang wordt veroorzaakt doordat de ziekteactiviteit langer duurt dan het effect van de behandeling. TRFs kunnen herhaald voorkomen, meestal in de eerste 8 weken na het ontstaan van parese, en reageren meestal goed op het herhalen van de behandeling. Ook bij deze patiënten is er een monofasisch ziektebeloop maar waarbij de fase van actieve ziekte wat langer duurt dan bij andere patiënten. Bij 3 of meer TRFs of bij een TRF meer dan 8 weken na het begin van de parese, wordt de diagnose chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) meer waarschijnlijk (zie later in deze samenvatting).

GBS is een diagnose die op grond van het de klinische presentatie en het beloop kan worden gesteld, maar aanvullend onderzoek kan belangrijk zijn om de diagnose te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten.

### *Liquor onderzoek*

Onderzoek van de liquor kan bij patiënten met GBS een verhoogd eiwitgehalte in combinatie met een normaal aantal cellen laten zien. Deze 'cytoalbuminologische dissociatie' werd in 1916 voor het eerst beschreven door Guillain, Barré en Strohl en was in die tijd belangrijk om het onderscheid te maken met poliomyelitis. Later onderzoek toonde echter aan dat bij ongeveer een-derde van de patiënten met verder typische GBS het eiwitgehalte niet is verhoogd.<sup>6</sup> De kans op een normaal liquoreiwit neemt toe als de lumbaalpunctie vroeg in het beloop wordt uitgevoerd. Bovendien kan een verhoogd liquoreiwit worden gevonden bij patiënten met een GBS mimic. Ook het aantal cellen is van betrekkelijke waarde bij het stellen van de diagnose GBS. Ongeveer 15% van de patiënten met GBS toont een milde pleiocytose (tot 50 cellen per  $\mu\text{l}$ ), net als bij sommige mimics van GBS.<sup>6</sup> Het belang van onderzoek naar de liquor bij verdenking op GBS is vooral gelegen in het uitsluiten van andere oorzaken die gepaard gaan met pleiocytose ( $>50$  cellen per  $\mu\text{l}$ ). De afwezigheid van een verhoogd eiwitgehalte sluit de diagnose GBS niet uit en is ook geen reden om het liquoronderzoek te herhalen. Verder is het vooral bij jonge kinderen belangrijk om te beseffen dat de normaalwaarde van het eiwit in de liquor afhankelijk is van de leeftijd.<sup>7</sup>

### *Neurofysiologisch onderzoek*

Neurofysiologisch onderzoek kan de diagnose GBS bevestigen door het vinden van aanwijzingen voor een polyradiculoneuropathie. Door sommigen wordt daarbij het onderscheid gemaakt tussen twee neurofysiologische subtypen van GBS: acute inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (AIDP) en acute motore axonale neuropathie (AMAN)/acute motor-sensore axonale neuropathie (AMSAN). Later onderzoek heeft echter laten zien dat veel patiënten met GBS bij neurofysiologisch onderzoek tekenen vertonen van een polyradiculoneuropathie maar niet voldoen aan de criteria voor AIDP of AMAN/AMSAN. Bovendien kunnen patiënten die eerst worden geclassificeerd als AIDP in een latere

fase voldoen aan de criteria voor AMAN/AMSAN, of omgekeerd. Het is ook waarschijnlijk dat demyelinisatie en axonale degeneratie samen kunnen voorkomen. Derhalve is het maken van onderscheid naar electrofysiologische subtypes bij GBS niet zinvol voor de diagnose en bovendien heeft deze classificatie geen gevolgen voor de behandeling.<sup>4</sup>

Vroege afwijkingen die bij het neurofysiologisch onderzoek van perifere zenuwen van de ledematen kunnen worden gezien bij GBS zijn afwijkingen bij geleidingsonderzoek (motor en sensore zenuwen) en afwezige H-reflexen, al kunnen deze afwijkingen ook voorkomen bij GBS mimics.<sup>4</sup> Meer specifiek voor GBS zijn de aanwezigheid van 'sural sparing' en verlengde duur van de distale CMAP amplitude. De aanwezigheid van H-reflexen maakt de diagnose GBS minder waarschijnlijk.<sup>3</sup> Bij patiënten met MFS worden in >50% van de gevallen ook afwijkingen worden gevonden bij het geleidingsonderzoek van motore en sensore zenuwen en kan ook sprake zijn van sural sparing.<sup>4</sup>

Het kost enige tijd voordat de beschadiging van zenuwen bij GBS kunnen worden aangetoond bij neurofysiologisch onderzoek en vaak wordt het EMG daarom pas verricht in de tweede week na het ontstaan van de parese. Een normaal EMG in de eerste week sluit de diagnose GBS niet uit.

Bij jonge kinderen is het belangrijk te beseffen dat er andere normaalwaarden gelden. Ook kan het bij deze leeftijdsgroep lastig zijn om het EMG goed uit te voeren. Door te beginnen met het minst belastende deel van het onderzoek en met voldoende geduld en afleiding lukt het vaak om een belangrijk deel van het onderzoek uit te voeren. Soms is een vorm van sedatie noodzakelijk.

#### *Diagnostiek naar antistoffen*

Bij ongeveer de helft van alle patiënten met GBS worden in de acute fase in het serum antistoffen gevonden tegen één of meerdere gangliosiden. Sommige antistoffen spelen een directe rol in de pathogenese, zoals antistoffen tegen de gangliosiden GM1 en GD1a bij patiënten met een puur motore vorm van GBS en antistoffen tegen het ganglioside GQ1b bij patiënten met MFS of MFS-GBS overlap syndroom.<sup>8</sup> Het aantonen van antistoffen bij deze klinische vormen kan helpen om de diagnose GBS te ondersteunen, maar de afwezigheid van deze antistoffen sluit de diagnose niet uit. Het is belangrijk om de test te laten uitvoeren in een expertisecentrum aangezien er een grote variatie bestaat tussen testen uit verschillende laboratoria waarbij de diagnostische waarde vaak niet is onderzocht.

Bij patiënten met een slechte response op behandeling of die steeds verder achteruitgaan kan sprake zijn van een autoimmuun nodopathie. Om dit te bevestigen kan getest worden op antistoffen tegen (para)nodale antigenen (zie verder hieronder). Ook hiervoor is het belangrijk om de test te laten uitvoeren in een expertisecentrum.

#### *Diagnostische criteria*

Sinds 1990 zijn er diverse criteria ontwikkeld voor het stellen van de diagnose GBS. In 2016 is er voor het eerst een internationaal consensus rapport voor de klinische praktijk verschenen waarin de diagnose en behandeling van GBS in 10 pragmatische stappen wordt besproken.<sup>2</sup> In 2023 is de eerste GRADE-based internationale richtlijn voor de diagnose en behandeling van GBS verschenen (tabel 2).<sup>4</sup> Volgens deze laatste richtlijn kan de diagnose GBS pas met zekerheid kan worden gesteld als is vastgesteld dat de progressieve fase niet langer duurt dan 4 weken. Belangrijk is dat het verkrijgen van zekerheid over de diagnose niet zou moeten leiden tot vertraging van de behandeling en

monitoring. Deze moeten bij voorkeur zo snel mogelijk worden gestart enaardoor zou een goede werkdagnose voldoende moeten zijn. Verder is er ook een richtlijn die meer specifiek ingaat op de diagnostiek en behandeling van GBS bij kinderen, die grotendeels overeenkomen met de richtlijn uit 2023.<sup>9</sup>

### *Behandeling en prognose*

De eerste keus behandeling van GBS is in Nederland met intraveneus toegediende immunoglobulinen (IVIg) (0.4g/kg/dag voor 5 dagen). Deze behandeling is geïndiceerd bij patiënten die binnen 2 weken (tot 4 weken) na het begin van de parese worden gediagnosticeerd met GBS en niet meer zelfstandig kunnen lopen.<sup>2,4</sup> Andere patiënten die voor deze behandeling in aanmerking kunnen komen zijn degenen met snelle achteruitgang, slikstoornissen, autonome dysfunctie, of een hoge kans op respiratoire insufficiëntie.<sup>2,4</sup> Ook kan worden overwogen om patiënten te behandelen die nog wel zelfstandig kunnen lopen, met name als er ook sprake is van zwakte van de armen of uitval van hersenzenuwen. Patiënten met een TRF komen eventueel opnieuw in aanmerking voor een nieuwe behandeling met IVIg. Een tweede behandeling met IVIg wordt niet geadviseerd voor patiënten met een slechte prognose of zonder response op behandeling (en zonder duidelijke TRF).<sup>10</sup> Voor behandeling met plasmaferese als alternatief voor IVIg, wordt verwezen naar de richtlijn.<sup>2,4</sup>

Patiënten met GBS vertonen grote onderlinge verschillen de ernst van de uitval, het klinische beloop en de restuitval.<sup>5</sup> Deze variatie compliceert de opvang en behandeling van patiënten. Voor de klinische praktijk zijn nu diverse gevalideerde prognostische modellen beschikbaar die zijn gebaseerd op 3 klinische kenmerken bij opname en waarmee voor individuele patiënten het klinisch beloop kan worden voorspeld. De Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) voorspelt de kans dat iemand in de eerste week na opname moet worden beademd.<sup>11</sup> De modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) voorspelt de kans dat patiënten na 1 maand, 3 maanden en 6 maanden nog niet zelfstandig kunnen lopen.<sup>12</sup> Beide modellen zijn voor iedereen zonder kosten vrij beschikbaar via het QxMD platform ([www.qxmd.com](http://www.qxmd.com)). Zeer recent zijn er ook prognostische modellen ontwikkeld voor GBS bij kinderen.<sup>13</sup>

### **Neuropathie mimics van het Guillain-Barré syndroom**

In tabel 1 worden de belangrijkste oorzaken genoemd van snel progressieve parese van de ledematen, al dan niet in combinatie met sensibele stoornissen, hersenzenuwuitval of respiratoire insufficiëntie. De differentiële diagnose wordt onder andere bepaald door de leeftijd. Bij kinderen moet bijvoorbeeld gedacht worden aan acute flaccid myelitis (AFM), zoals later verder toegelicht. Bij deze leeftijdsgroep kan het onderscheid tussen een perifere of centrale origine van de zwakte, zoals 'myelitis transversa', moeilijk zijn, zeker bij debuut van de zwakte. Met een grondige anamnese en neurologisch onderzoek kan men vaak al tot een goede werkdagnose komen. Hierbij zijn onder andere de snelheid van progressie en verdeling van de zwakte, prodromale verschijnselen, vaccinatiestatus en reizen naar het buitenland belangrijk. Aanvullende diagnostiek is nodig om de diagnose te ondersteunen. Naast een EMG en liquoronderzoek, kan ook microbiologische diagnostiek, laboratoriumonderzoek of een MRI-scan van de hersenen en het ruggenmerg van belang zijn.<sup>14</sup> Op dit moment is nog onbekend welke GBS mimics in de huidige klinische praktijk in Nederland het meest voorkomen, zoals nu wordt onderzocht in de GBS mimics study. Hier richten we vooral ons

op andere perifere zenuwaandoeningen waarvan we verwachten dat die in de huidige praktijk belangrijk zijn als GBS mimics.

#### *Acute onset CIDP*

Bij ongeveer 5-10% van alle patiënten die initieel worden gediagnosticeerd als GBS wordt later de diagnose CIDP gesteld.<sup>2,4,5</sup> Meestal heeft CIDP een veel langzamere progressie en volgens de huidige internationale richtlijn voor de diagnose en behandeling van CIDP zou de progressieve fase langer dan 8 weken moeten duren.<sup>15</sup> Toch zijn er ook patiënten met CIDP die initieel een sneller progressief beloop laten zien waardoor het onderscheid met GBS in de eerste weken niet goed is te maken. Vanwege het snel progressieve begin wordt deze vorm ook wel 'acute onset' CIDP genoemd. Deze patiënten reageren meestal goed op de behandeling met IVIg maar vertonen daarna een TRF waarvoor ze opnieuw behandeld moeten worden. TRFs kunnen ook optreden bij patiënten met GBS, maar vanwege het monofasische beloop blijft het aantal beperkt tot 2 of minder en treden deze meestal op binnen 8 weken na het begin van de parese. Als TRFs vaker optreden of in een later fase wordt de diagnose CIDP meer waarschijnlijk. Het onderscheiden van GBS en CIDP is belangrijk vanwege het verschil in behandeling en prognose. Op groepsniveau zijn er wel klinische verschillen tussen GBS en acute-onset CIDP, maar deze zijn meestal niet onderscheidend genoeg om bij individuele patiënten in de vroege fase al tot een zekere diagnose te kunnen komen. Daarom is het goed om bij iedere patiënt die zich presenteert als GBS ook rekening te houden met de differentiaaldiagnose CIDP, die pas na enkele weken duidelijk kan worden.

#### *Auto-immuun nodopathie*

Auto-immuun nodopathie is een relatief recent onderkende aandoening van het perifere zenuwstelsel. Vanwege de verschillen in de pathogenese, klinische presentatie, respons op behandeling en het beloop moet auto-immuun neuropathie worden onderscheiden van GBS en CIDP.<sup>4,15</sup> Het stellen van de diagnose is mede gebaseerd op het aantonen van antistoffen in het serum tegen structuren van de knoop van Ranvier (en paranodale regio's).<sup>15</sup> Antistoffen die voor de diagnostiek kunnen worden gebruikt zijn gericht tegen neurofascine 155/186, contactin-1 (CNTN1), contactin-associated protein-1 (Caspr1). Deze patiënten presenteren zich vaak met een snel progressieve en ernstige parese die kan lijken op GBS (of acute-onset CIDP).<sup>16</sup> Bij deze patiënten kan er ook ataxie, hersenzenuwuitval, autonome disfunctie en/of respiratoire insufficiëntie optreden. Belangrijk voor de praktijk is dat ook deze patiënten vaak niet goed reageren op behandeling met IVIg (of bij verdenking op A-CIDP op corticosteroiden).<sup>16</sup> Deze patiënten reageren vaak wel goed op behandeling met plasmaferese of rituximab en er is meestal onderhoudsbehandeling noodzakelijk. Bij patiënten met ernstige GBS zonder goede respons op behandeling kan worden overwogen om de diagnostiek naar deze antistoffen in te zetten, ook bij kinderen. Deze antistoffen kunnen ook worden gebruikt om de ziekteactiviteit te monitoren.<sup>16</sup>

#### *Acute flaccid myelitis bij kinderen*

Een belangrijke mimic van GBS bij kinderen is acute flaccid myelitis (AFM), een polio-achtig ziektebeeld, wat meestal wordt veroorzaakt door een enterovirus (D68, A71 en andere types) dat de

voorhoornzellen infecteert.<sup>17</sup> Net als bij GBS zijn er vaak voorafgaande klachten van een infectie, is er een acute slappe parese van de ledematen en een monofasisch ziektebeloop. Ook is er vaak sprake van een verhoogd eiwitgehalte in de liquor, afwijkingen passend bij axonale degeneratie bij neurofysiologisch onderzoek en toont de MRI soms aankleuring van zenuwwortels.<sup>17,18</sup> Uit een vergelijkend onderzoek bij kinderen in Nederland werden echter ook een aantal verschillen tussen GBS en AFM gevonden.<sup>17</sup> Kinderen met AFM, ten opzichte van kinderen met GBS, hebben een meer acuut beloop (bereiken eerder het dieptepunt na begin van de zwakte, gemiddeld 3 vs 8 dagen), vaker asymmetrische zwakte van armen of benen, geen sensibele uitval en vaker een verhoogd cel aantal in de liquor. Ons advies is om bij kinderen met een verdenking op GBS te overwegen om AFM uit te sluiten, met name bij een acute presentatie, asymmetrie, puur motore uitval of pleiocytose.<sup>18</sup> Het aanvullend onderzoek voor AFM bestaat uit virologisch onderzoek (met name op respiratoir materiaal) en een MRI van de hersenen en het myelum. Deze diagnostiek kan dan het beste vroeg in het beloop worden ingezet. Vaak wordt de afweging voor verdere diagnostiek pas gemaakt als kinderen onvoldoende herstellen, maar dan is het geassocieerde virus vaak niet meer aantoonbaar en zijn de MRI afwijkingen bij AFM soms niet meer zichtbaar .

#### *'GBS/CIDP telefoon'*

Het Erasmus MC biedt al sinds jaren de service van een direct telefoonnummer dat (kinder)neurologen kunnen bellen met vragen over patiënten met de differentiaaldiagnose GBS or CIDP. Onder reguliere werktijden zijn we te bereiken op 06-2718 2349.

## Referenties

1. Wakerley BR, et al. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Pract Neurol*. 2015;15(2):90-9.
2. Leonhard SE, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671-683.
3. Roodbol J, et al. Recognizing Guillain-Barre syndrome in preschool children. *Neurology*. 2011;76(9):807-10.
4. van Doorn PA, et al. EAN/PNS Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol*. 2023;30(12):3646-3674.
5. Doets AY, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018;141(10):2866-2877.
6. Al-Hakem H, et al. CSF Findings in Relation to Clinical Characteristics, Subtype, and Disease Course in Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Neurology*. 2023;100(23):e2386-e2397.
7. Kahlmann V, et al. Validated age-specific reference values for CSF total protein levels in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(4):654-660.
8. Laman JD, et al. Guillain-Barré syndrome: expanding the concept of molecular mimicry. *Trends Immunol*. 2022;43(4):296-308.
9. Korinthenberg R, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:5-16.
10. Walgaard C, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):275-283.
11. Doets AY, et al. International Validation of the Erasmus Guillain-Barré Syndrome Respiratory Insufficiency Score. *Ann Neurol*. 2022;91(4):521-531.
12. Doets AY, et al. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome: International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. *Neurology*. 2022;98(5):e518-e532.
13. Roodbol J, et al. Predicting respiratory failure and outcome in pediatric Guillain-Barré syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;44:18-24.
14. Helfferich J, et al. Pediatric acute flaccid myelitis: Evaluation of diagnostic criteria and differentiation from other causes of acute flaccid paralysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;44:28-36.
15. Van den Bergh PYK, et al. EAN/PNS guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2021;26(3):242-268.
16. Broers MC, et al. Clinical relevance of distinguishing autoimmune nodopathies from CIDP: longitudinal assessment in a large cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;95(1):52-60.
17. Murphy OC, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet*. 2021;397(10271):334-346.
18. Helfferich J, et al. Acute flaccid myelitis and Guillain-Barré syndrome in children: A comparative study with evaluation of diagnostic criteria. *Eur J Neurol*. 2022;29(2):593-604.

## **Tabel 1. Differentiaaldiagnose van het Guillain-Barré syndroom(GBS)**

Overzicht van de meest voorkomende differentiaal diagnoses van GBS, welke mede afhankelijk is van de klinische presentatie en leeftijd van de patiënt.<sup>2,4</sup>

### **Centraal zenuwstelsel**

- Ontsteking of infectie hersenstam of myelum (m.n. myelitis transversa, neuromyelitis optica, MOGAD, sarcoidosis, Sjögren)
- Maligniteit (m.n. leptomeningeale metastasen, neurolymphomatosis)
- Compressie op hersenstam of myelum (m.n. haematoom, abces, hernia, tumor)
- Infarct of bloeding in hersenstam
- Deficiënties (m.n. vitamine B12 (lachgas), koper (subacute degeneratie myelum))
  
- **Voorhoorncellen**  
Acute flaccid myelitis (m.n. enterovirus (D68, A71, poliovirus (poliomyelitis) e.a.) , West Nile virus, Japanese encephalitis virus, rabiës, Lyme)

### **Zenuwwortels**

- Infecties (m.n. cytomegalovirus, HIV, Epstein-Barr virus, varicella zoster virus, Lyme)
- Leptomeningeale metastasen

### **Perifere zenuwen**

- CIDP, of acute-onset CIDP (A-CIDP), auto-immuun nodopathie
- Metabool, elektrolyten (m.n. hypoglykemie, hypothyroïdie, porfyrie, koper deficiëntie)
- Vitamine deficiëntie (m.n. vitamine B1 (beriberi), vitamine B12 (lachgas))
- Toxinen (m.n. drugs, alcohol, vitamine B6, lood, thallium, arsenicum, organophosphate, glycol, methanol, N-hexane, lijm)
- 'ICU acquired weakness'
- Neuralgische amyotrofie
- Vasculitis
- Infecties (m.n. difterie, HIV, Lyme)

### **Neuromusculaire synaps**

- Myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenie syndroom
- Toxinen (m.n. botulisme, tetanus, tick paralysis, slangenbeet, organofosfaten)

### **Spiieren**

- Metabool/elektrolyten (m.n. hypokaliëmische periodieke paralyse, hypo-M en hypo-P)
- Inflammatoire myopathie
- Acute rhabdomyolyse (m.n. statines en andere medicijnen)
- Geneesmiddel-, of toxische myopathy (m.n. colchicine, chloroquine, emetine, lijm)
- Mitochondriële ziekten

### **Functionele neurologische stoornis**

**Tabel 2. Diagnostische criteria voor GBS (gebaseerd op de EAN/PNS 2023 richtlijn)<sup>4</sup>**

**Nodig voor stellen van de diagnose**

- Progressieve parese van armen en benen
- Areflexie of hyporeflexie van aangedane armen en benen
- Progressieve achteruitgang niet langer dan 4 weken

**Ondersteunend voor stellen van de diagnose**

*Klinisch onderzoek*

- Relatief symmetrische uitval
- Relatief geringe sensibele symptomen en uitval
- Uitval van hersenzenuwen (met name diplegia facialis)
- Autonome dysfunctie
- Respiratoire insufficiëntie (t.g.v. spierzwakte)
- Pijn (spierpijn of radicaire pijn in rug, armen of benen)
- Recente symptomen van infectie (<6 weken), (mogelijk ook operatie)

*Aanvullend onderzoek*

- CSF: - verhoogd eiwitgehalte (normaal gehalte sluit diagnose niet uit)  
- leukocyten <5 per  $\mu$ l (soms geringe pleiocytose <50 per  $\mu$ l)
- Serum: anti-GQ1b antistoffen bij Miller Fisher syndroom
- EMG: aanwijzingen voor polyneuropathie (m.n. in tweede week na begin uitval)

**Pleiten tegen het stellen van de diagnose**

*Klinisch onderzoek*

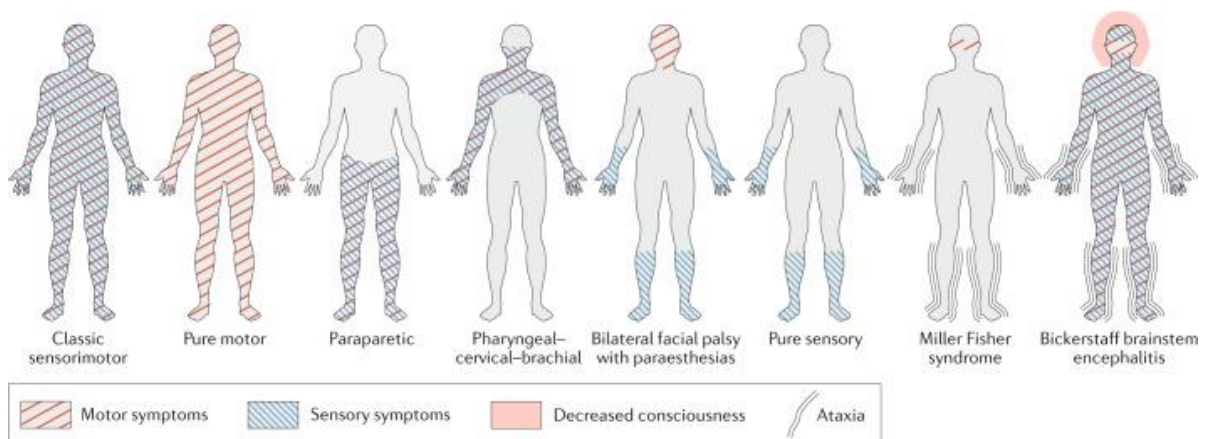
- Asymmetrische parese (duidelijk en persistent)
- Ernstige respiratoire dysfunctie in begin bij geringe zwakte armen en benen
- Prominente sensibele uitval bij begin bij geringe parese
- Koorts bij begin uitval
- Sensibel niveau of voetzoolreacties volgens Babinski
- Hyperreflexie (initiële hyperreflexie sluit de diagnose GBS niet uit)
- Blaas/darmdysfunctie (sluit diagnose GBS niet uit)
- Buikpijn of braken
- Nystagmus
- Verandering bewustzijnsniveau (behalve bij Bickerstaff hersenstam encefalitis)



### Aanvullend onderzoek

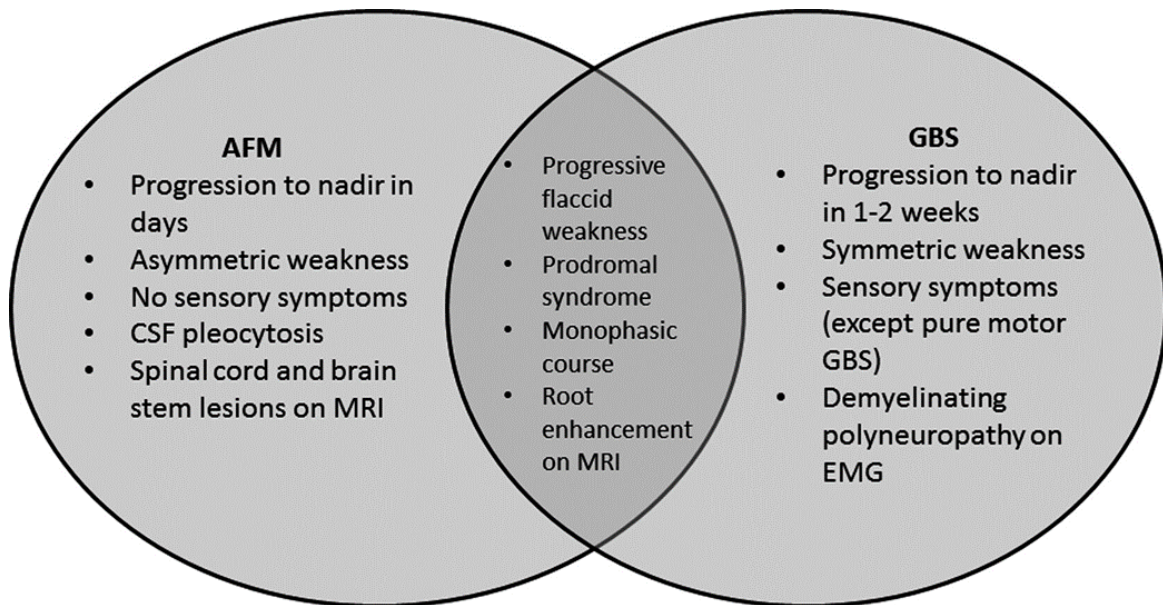
- Afwijkend routine bloedonderzoek
- CSF: leukocyten >50 per  $\mu\text{l}$
- Geen verdere progressie na eerste 24 uur
- Relatief langzame progressie (2–4 weeks) bij geringe parese
- Continue achteruitgang na 4 weken of 3 of meer treatment-related fluctuations

**Figuur 1. Klinische diversiteit en varianten binnen het spectrum van GBS.**



Overzicht van de belangrijkste klinische vormen en varianten binnen het spectrum van GBS.<sup>2</sup> De puur sensore vorm voldoet strikt genomen niet aan de diagnostische criteria voor GBS.

**Figuur 2. Verschillen en overeenkomsten tussen acute flaccid myelitis (AFM) en GBS bij kinderen.**



Gebaseerd op een vergelijkend onderzoek naar de klinische en diagnostische kenmerken van 26 kinderen met AFM uit Europa en 156 kinderen met GBS uit Nederland.<sup>18</sup>

## Snel progressieve proximale spierzwakte op het grens/raakvlak van reumatologie en neurologie

Anneke van der Kooi, neuroloog Amsterdam UMC; Thea Schoonbrood, reumatoloog Maastricht UMC+

Zowel naar de polikliniek reumatologie als neurologie worden patiënten verwezen met “spierklachten”. Deze spierklachten uiten zich vaak als functionele beperkingen veroorzaakt door pijn, stijfheid en/of spierzwakte. Aan deze klachten kunnen verschillende aandoeningen ten grondslag liggen. Het is belangrijk om de juiste diagnose te stellen alvorens te starten met een behandeling, zeker met immunosuppressiva. Bij ernstige ziektebeelden moet echter al snel gestart worden met de behandeling, in afwachting van de aanvullende diagnostiek.

Het stellen van de correcte diagnose kan een behoorlijke uitdaging zijn. Het is belangrijk om vast te stellen of er sprake is van echte spierzwakte of dat er voornamelijk sprake is van pijn en stijfheid. Anamnestic is dit verschil niet altijd even goed te maken. Patiënten ervaren namelijk frequent zwakte bij pijn en stijfheid, terwijl bij klinisch onderzoek deze zwakte dan toch niet geobjectiveerd kan worden. Goed klinisch onderzoek is dan ook een belangrijke aanvulling op de anamnese.

In het geval van echte zwakte van de proximale spieren kan voor de diagnostiek de limb girdle richtlijn gebruikt worden (1). Als eerste is het belangrijk om metabole, endocriene, toxisch-medicamenteuze, (para)infectieuze en para-neoplastische oorzaken te overwegen. Andere mogelijke oorzaken kunnen een idiopathische inflammatoire myopathie, erfelijke myopathie, inflammatoire neuropathie (CIDP) of neuromusculaire overgangstoornis (LEMS) zijn. Bij een deel van deze aandoeningen kan naast zwakte echter ook pijn en stijfheid in meer of mindere mate aanwezig zijn.

Wanneer er voornamelijk sprake is van pijn en stijfheid van spieren/gewrichten moet vooral aan reumatologische aandoeningen gedacht worden. Dit kunnen inflammatoire aandoeningen zijn zoals reumatoïde artritis, polymyalgia rheumatica en systemische auto-immuunaandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus (SLE), of niet-inflammatoire aandoeningen zoals fibromyalgie.

Om bij een patiënt tot de juiste diagnose te komen is een goede kennis van de verschillende aandoeningen in combinatie met epidemiologie van essentieel belang. Een zorgvuldig uitgevoerde anamnese en lichamelijk onderzoek vormen de basis voor de initiële differentiaaldiagnose en de verdere diagnostische work-up. Het perspectief van de reumatoloog en dat van de neuroloog zijn hierbij complementair. Zowel de reumatoloog als de neuroloog zal een patiënt initieel vooral vanuit de eigen expertise in kaart brengen. Het is echter belangrijk om breed te blijven denken en zo nodig gebruik te maken van elkaars kennis en kunde.

Als de reumatoloog een patiënt ziet met (nieuw ontstane) klachten van pijn, stijfheid en spierzwakte is het belangrijk om een antwoord te verkrijgen op onderstaande vragen:

1. Is er sprake van een gewrichtsprobleem, een spierprobleem of een zenuwprobleem?
2. Is er een inflammatoir of een niet-inflammatoir probleem?
  - Toename van pijn en stijfheid in de loop van de nacht, langer durende pijn en stijfheid in de ochtend, verbetering van pijn en stijfheid bij bewegen en goede reactie op NSAID's pleiten meer voor een inflammatoire aandoening.
3. Heeft het klinisch beeld een patroon?
  - Proximaal? Distaal? Beide?
  - Symmetrie? Asymmetrie?

- Verschillende patronen passen meer of minder bij verschillende aandoeningen.
- 4. Zijn er relevante risicofactoren?
  - Bijvoorbeeld recent bezoek aan de tropen, risico op SOA of doorgemaakte tekenbeet/risico op ziekte van Lyme.
- 5. Zijn er aanvullende klachten/symptomen?
  - Bijvoorbeeld aanwezigheid van psoriasis, uveïtis of een inflammatoire darmaandoening.
- 6. Hoe zijn de epidemiologische factoren?
  - Bijvoorbeeld leeftijd en geslacht.

De anamnese die door de reumatoloog bij eerste presentatie wordt afgenomen bevat de volgende onderdelen:

- Uitdieping klacht: gericht op:
  - Pijn, stijfheid, zwakte, functieverlies
  - Lokalisatie, patroon, wel/niet symmetrie
  - Wel/niet inflammatoir karakter
- Aanvullende reumatologische anamnese:
  - Foto-sensitiviteit
  - Huidafwijkingen
  - Haaruitval
  - Sicca klachten
  - Orale afters/ulcera
  - Raynaud
  - Oogontstekingen
  - KNO klachten
  - Trombose
  - Eventuele red flags/alarmsymptomen: hoofdpijn, haarkampijn, visusverlies, kaakclaudicatio of andere symptomen van vasculaire ischemie (craniaal, oogheelkundig, centrale zenuwstelsel, perifere arteriën)
  - Eventuele additionele risicofactoren
- Systemische en tractusanamnese
- Intoxicaties, vaccinaties, medicatie, sociale en familie anamnese

Bij lichamelijk onderzoek is er vervolgens aandacht voor:

- Algemeen internistisch onderzoek
- Huid/nagelriemen/nagels: er wordt actief gezocht naar huidafwijkingen die kunnen passen bij dermatomyositis, bij andere systemische auto-immuunaandoeningen (zoals een vliedervormig exantheem bij SLE) of bij vasculitis (zoals petechiën, purpura, ulcera) . De nagelriemen worden beoordeeld op aanwezigheid van macroscopische nagelriemafwijkingen. Dit is een uiting van vasculopathie, die bij verschillende systemische auto-immuunaandoeningen aanwezig kan zijn. De nagels kunnen aangedaan zijn bij bijvoorbeeld artritis psoriatica, een aandoening waarbij artritis van de grote gewrichten (schouders, heupen) kan optreden met pijn, stijfheid en functieverlies tot gevolg.
- Bewegingsapparaat: gewrichten, pezen, spieren, eventueel oriënterend neurologisch onderzoek. Wat betreft gewrichten wordt gezocht naar kenmerken van actieve artritis: hydrops, synovitis, vaak in combinatie met functieverlies. Bij actieve artritis kan er tevens sprake zijn van warmte of roodheid van gewrichten, maar dit hoeft lang niet altijd aanwezig te zijn. Schouders en heupen zijn bij klinisch onderzoek moeilijk te beoordelen op aanwezigheid van artritis. Bij twijfel wordt laagdrempelig echografisch onderzoek verricht,

waarmee artritis goed gediagnostiseerd kan worden. Verder wordt gelet op standsafwijkingen van gewrichten en pezen, als mogelijk gevolg van doorgemaakte ontsteking.

Een relatief frequent voorkomende inflammatoire aandoening in de reumatologische praktijk is polymyalgia rheumatica. Polymyalgia rheumatica komt met name voor bij personen van 50 jaar en ouder. De piekincidentie ligt tussen 70 en 80 jaar. Pathofysiologisch zijn met name proximale peri-articulaire structuren in een symmetrisch patroon aangedaan: bursae en pezen, soms peri-articulaire structuren; spieren zijn histopathologisch normaal. Het klinisch beeld kent vaak een vrij plots begin. Er is sprake van symmetrische pijn en stijfheid in de nek, schouders en bekken/heupgordel. Deze klachten hebben een duidelijk inflammatoir karakter. Patiënten hebben meestal forse functionele beperkingen. Heffen van de armen boven schouderhoogte en opstaan uit zittende houding of hurkzit lukt vaak niet meer. Goede beoordeling van de spierkracht is voor de reumatoloog niet altijd gemakkelijk. Frequent hebben patiënten systemische verschijnselen in de vorm van algehele malaise, (sub)febriele temperatuur en/of gewichtsverlies. Het is belangrijk om actief te vragen naar symptomen van een geassocieerde reuscelarteritis (giant cell arteritis (GCA)). Reuscelarteritis is een vasculitis van grote en/of middelgrote vaten die alleen craniaal (cranial GCA), alleen aan de grote vaten (large vessel GCA) of craniaal en aan de grote vaten (cranial and large vessel GCA) gelokaliseerd kan zijn. Reuscelarteritis kan leiden tot ischemische verschijnselen. Bij een craniale of oogheelkundige lokalisatie kan dit ernstige en irreversibele symptomen tot gevolg hebben. Het meest bekende voorbeeld daarvan is acute blindheid aan een of zelfs beide ogen. Bij elke patiënt die verdacht wordt van een polymyalgia rheumatica zal door de reumatoloog actief gevraagd worden naar de meest voorkomende symptomen van reuscelarteritis: hoofdpijn, haarkampijn, visusverlies of andere problemen met zien en kaakclaudicatio. Aanwezigheid van een of meer van deze symptomen en serieuze verdenking op reuscelarteritis wordt gezien als een medische noodsituatie. Snelle adequate diagnostiek is dan aangewezen. Starten van de behandeling mag echter niet uitgesteld worden.

Bij vermoeden van een polymyalgia rheumatica, zonder verdenking op geassocieerde reuscelarteritis en zonder andere richtinggevende en/of alarmerende klachten en symptomen, volstaat als eerste diagnostische work-up een relatief eenvoudig bloedonderzoek (BSE, CRP, hemoglobine, leucocyten, trombocyten, kreatinine, ALAT, CK en eventueel een TSH). In afwachting van de uitslagen kan reeds gestart worden met behandeling met corticosteroiden. De gebruikelijke dosering bedraagt 15 tot 20 mg prednisolon per dag. Indien de inflammatoire parameters verhoogd zijn en de respons op corticosteroiden heel snel heel goed ondersteunt dit de diagnose polymyalgia rheumatica. Bij normale inflammatoire parameters en slechte respons op corticosteroiden dient de diagnose heroverwogen te worden.

Bij vermoeden op reuscelarteritis zal snel adequate diagnostiek verricht worden. Afhankelijk van de symptomatologie bij de patiënt, beschikbare apparatuur en beschikbare expertise in ziekenhuizen kan gekozen worden uit verschillende diagnostische modaliteiten zoals Duplex van de arteria temporalis, arteria occipitalis en arteria axillaris, MRI/MRA, CT-angio en FDG PET-CT. MRI/MRA en FDG PET-CT kunnen kenmerken van actieve vasculitis laten zien. FDG PET-CT is minder geschikt om de craniale en kleine vaten in beeld te brengen. Wel kan de FDG PET-CT bevindingen tonen die passen bij een geassocieerde polymyalgia rheumatica. Bij oogheelkundige en/of neurologische verschijnselen zal de oogarts en/of de neuroloog met spoed in consult gevraagd worden. Verder kan een a. temporalisbiopt verricht worden. Om de kans op ontstaan van irreversibele ischemische symptomen te verkleinen is het belangrijk om de behandeling niet uit te stellen in afwachting van de

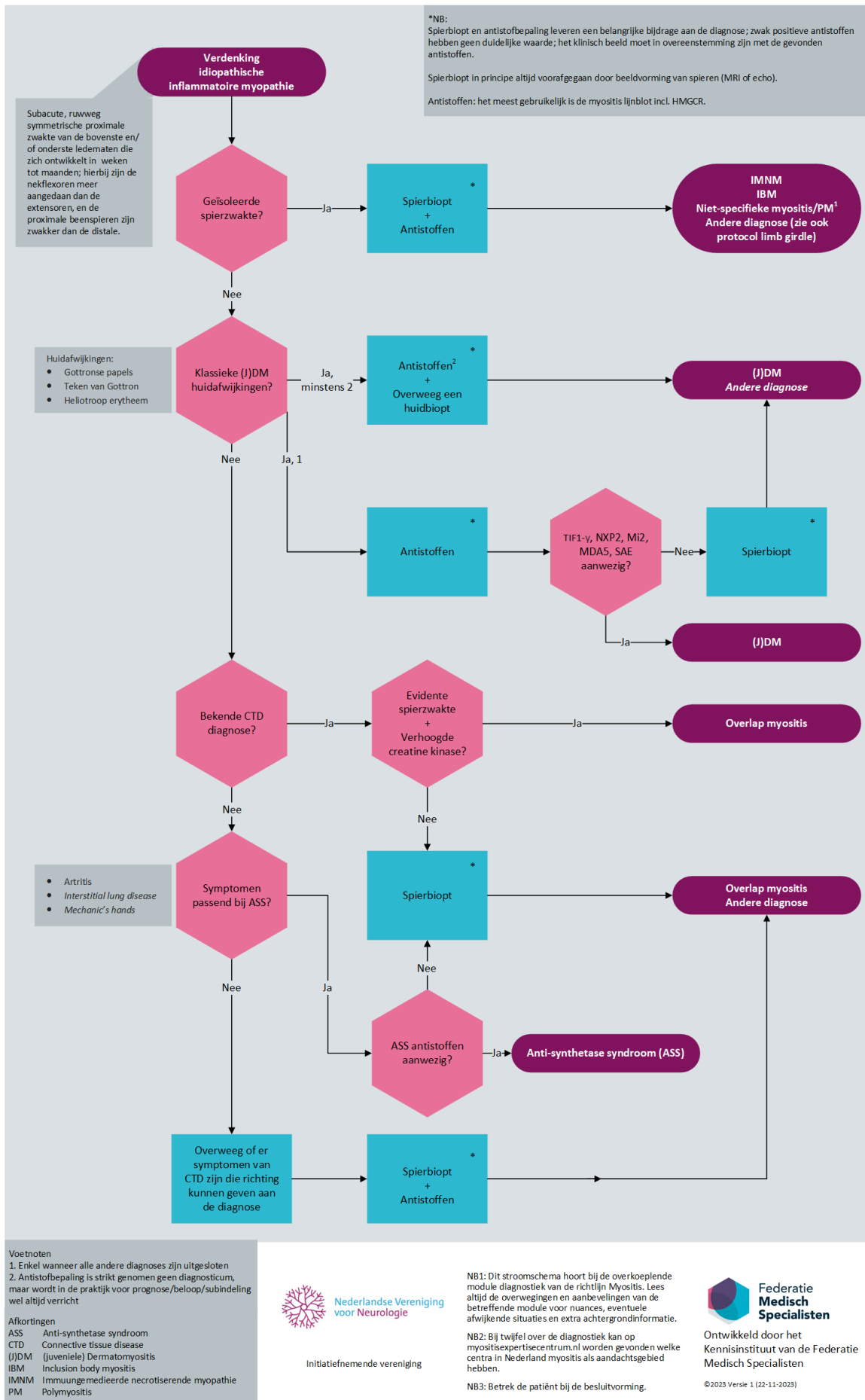
diagnostiek. Binnen enkele dagen tot maximaal 1 week na starten van corticosteroiden dient de aanvullende diagnostiek verricht te worden. Voor aanbevelingen hieromtrent verwijzen we naar de richtlijn reuscelarthritis (2).

Reuscelarthritis wordt behandeld met hogere doseringen corticosteroiden (startdosis van 40 tot 60 mg prednisolon per dag), in het geval van oogbetrokkenheid zelfs zeer hoge doseringen (startdosis 500 tot 1000 mg methylprednisolon intraveneus per dag gedurende 3 opeenvolgende dagen) . Verder zal bij reuscelarthritis laagdrempelig een DMARD (Disease Modifying Anti-Reumatic Drug) toegevoegd worden aan corticosteroiden. Methotrexaat is meestal het middel van eerste keus.

Voor aanvullende informatie over reuscelarthritis verwijzen we naar de in 2023 verschenen richtlijn "Richtlijn diagnostiek en behandeling reuscelarthritis (RCA)", die op initiatief van de Nederlandse vereniging voor Reumatologie gemaakt is. Deze richtlijn is terug te vinden in de landelijke richtlijndatabase van de FMS. Deze bevat ook een flowdiagram voor de diagnostiek bij verdenking op reuscelarthritis (2).

Bij snel progressieve proximale zwakte moet na uitsluiting van metabole en toxische oorzaken aan een myositis (idiopathische inflammatoire myopathie) gedacht worden. Het serum CK is daarbij vaak verhoogd, maar niet altijd, met name niet bij dermatomyositis patiënten. Antistof bepaling, beeldvorming van spieren, en een spierbiopt dragen bij aan de diagnose. Er zijn diverse behandelbare subtypes te onderscheiden, zoals de (juvenile) dermatomyositis, immuungemedieerde necrotiserende myopathie, overlap/niet specifieke myositis en het anti-synthetase syndroom. Afhankelijk van het subtype en de specifieke auto-antistof kunnen verschillende complicaties, zoals maligniteiten, interstitiële longziekten, myocarditis en artritis voorkomen.

Begin januari 2024 is de nieuwe richtlijn gepubliceerd. Belangrijke aanbevelingen uit deze richtlijn zijn de diagnostiek snel in een centrum met expertise te laten plaats vinden en de behandeling multidisciplinair te doen. Hierbij het flowdiagram voor diagnostiek (3).



Een groeiend probleem in de reumatologie, maar ook in de neurologie (en vele andere specialismen), is de problematiek rondom toxiciteit van immuuncheckpointremmers. Door behandeling met immuuncheckpointremmers is de prognose en de kwaliteit van leven van patiënten met diverse maligniteiten in de afgelopen jaren sterk verbeterd. Met name bij melanomen, longcarcinomen, hoofd/hals tumoren en niercelcarcinomen worden door behandeling met checkpointremmers goede responsen en verbeterde overleving gezien, zelfs bij gemetastaseerde ziekte. De meest bekende immuuncheckpointremmers zijn de CTLA-4 remmers (bijvoorbeeld ipilimumab), de PD-1 remmers (bijvoorbeeld nivolumab en pembrolizumab) en de PD-L1 remmers (bijvoorbeeld durvalumab en avelumab). Behandeling met immuuncheckpointremmers heeft T-cel activatie tot gevolg die gericht is tegen de tumor en op die manier het gewenste effect bewerkstelligt. Er kunnen echter ook (ongewenste) inflammatoire en auto-immuun-achtige bijwerkingen optreden, de zogenaamde “immune-related adverse events” (irAEs). Deze irAEs kunnen zich manifesteren in zo ongeveer elk orgaan en/of weefsel. Op reumatologisch/neurologisch vlak kan het relatief onschuldige bijwerkingen betreffen in de vorm van artralgieën en myalgieën, maar ook artritiden, polymyalgia rheumatica, vasculitis, myasthenie en myositis (met bijkomende myocarditis) kunnen als irAes voorkomen. Deze beelden kunnen klinisch veel lijken op klassieke reumatologische en neurologische aandoeningen. Daarnaast dient ook altijd gedacht worden aan paraneoplastische ziektebeelden.

De ernst van irAEs kan variëren van relatief onschuldig, maar wel vervelend of invaliderend voor de patiënt, tot ernstig en levensbedreigend. De tijdsrelatie tussen de behandeling met een checkpointremmer en het optreden van bijwerkingen kan variëren van snel na starten van de behandeling tot twee jaar na de behandeling.

Zowel de reumatoloog als de neuroloog kan geconfronteerd worden met patiënten die mogelijke irAEs ten gevolge van behandeling met immuuncheckpointremmers hebben. Tijdige herkenning van immuungerelateerde toxiciteit is vereist, zeker bij ernstige en potentieel levensbedreigende ziektebeelden.

Na het stellen van de diagnose dient in samenwerking met de behandelend oncoloog beslist te worden over de verdere behandeling van:

1. *De immuungerelateerde bijwerkingen/toxiciteit.* Milde bijwerkingen van checkpointremmers kunnen veelal symptomatisch behandeld worden. Bij ernstigere ziektebeelden kan behandeling met immunosuppressiva noodzakelijk zijn. Onjuiste keuzes hierbij kunnen het anti-tumor effect van de immuuncheckpointremmers echter in negatieve zin beïnvloeden. Het is dan ook zeer belangrijk om een weloverwogen beslissing te nemen met betrekking tot immunosuppressieve behandeling.
2. *De maligniteit.* In het geval van milde bijwerkingen kunnen immuuncheckpointremmers meestal gecontinueerd worden. Afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld kan het noodzakelijk zijn om de behandeling tijdelijk of definitief te staken. Uiteraard is het belangrijk om het tumorstadium in deze beslissing mee te wegen.

Samen met de patiënt dient naar een goede balans tussen baten en risico's van enerzijds oncologische behandeling en anderzijds immunosuppressieve behandeling gezocht te worden.

In 2022 is in de Annals of Oncology een artikel verschenen met als titel: “Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up”. In dit artikel worden ook voor immuungerelateerde reumatologische en neurologische toxiciteit aanbevelingen gegeven voor de aanpak hiervan (4).



In 2020 is in de Annals of Rheumatic Diseases het volgende artikel verschenen: “EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors”. Ook dit artikel biedt goede handvatten met betrekking tot de aanpak van immuungerelateerde (reumatologische) musculoskeletale toxiciteit (5).

Literatuur:

1. Limb girdle richtlijn, zie onder richtlijnen spierziektencentrum.nl.
2. Richtlijn reuscelarthritis, FMS richtlijnen database.
3. Myositis richtlijn, FMS richtlijnen database.
4. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2022.
5. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Annals of Rheumatic Diseases 2020.

## Zoek de zebra bij spierpijn en kramp

Linda van den Berg, sportarts, Erasmus Medisch Centrum

Saskia Lassche, neuroloog – neuromyoloog, Zuyderland Medisch Centrum

### Inleiding

Spierpijn en kramp zijn veel voorkomende klachten in de algemene bevolking en bij patiënten met een neuromusculaire aandoening. Meestal gaat het om onschuldige klachten die niet veroorzaakt worden door ziekte.

Vaak zijn spierpijn en kramp **kameleons** – uitingen van veel voorkomende aandoeningen die zich ook op een andere manier kunnen presenteren. Een enkele keer zijn spierpijn en kramp een **kanarie** in de kolenmijn die vroegtijdig signaal geeft van een ernstige ziekte. En heel soms zijn het uitingen van **zebra's** - verrassende, zeldzame diagnoses.

Doordat spierpijn en kramp veel oorzaken kunnen hebben kan het soms lastig zijn om te bepalen wanneer het nodig is om verder onderzoek te doen, zeker als een patiënt veel hinder van deze klachten ervaart. In deze nascholing bespreken we drie stappen om de oorzaken van spierpijn en kramp te achterhalen.

### Kramp

Krampen komen veel voor, jaarlijks bij ongeveer 35% van de algemene bevolking. Bij sporters kan dit oplopen tot 70%. Krampen komen vaker voor bij ouderen, zwangeren en na inspanning waar je niet aan gewend bent. De meeste krampen zijn “gewoon kramp”, zitten meestal in de kuit en zijn geen uiting van een onderliggende ziekte.

De volgende 3 vragen kunnen helpen om te achterhalen of er sprake is van “gewoon kramp” of een onderliggende ziekte:

1. Is het kramp?
2. Wat is het patroon?
3. Wat is de context van de klachten?

### Is het kramp?

Mensen kunnen het woord “kramp” gebruiken om verschillende neurologische fenomenen te beschrijven. Anamnese, neurologisch onderzoek, laboratoriumonderzoek en EMG kunnen ingezet worden om te verhelderen of er inderdaad sprake is van kramp of van een ander fenomeen zoals verhoogde excitabiliteit van perifere zenuwen, verstoorde spierrelaxatie, verhoogde spiertonus of dystonie.

#### *Kramp*

Kramp is een plotselinge, onvrijwillige en pijnlijke verkorting van een volledige spier, met een zichtbare en voelbare spierverspanning en een afwijkende stand van het gewricht. Krampen gaan meestal spontaan over binnen enkele minuten, of zijn te doorbreken door massage of rekken. Als

een spier vroegtijdig weer verkort kan de kramp terugkomen. Aangezien iedereen weleens kramp heeft in zijn kuit of voet kan het helpen om hieraan te refereren – is dit hetzelfde probleem, of is er bij de klacht van de patiënt toch iets anders aan de hand?

### Centrale oorzaken

#### *Spasticiteit*

Bij spasticiteit is er een verhoogde tonus in meerdere spiergroepen, die toeneemt bij het begin van een passieve beweging en daarna afneemt. Er kan sprake zijn van milde stijfheid van een spier tot pijnlijke onvrijwillige spierspasmen. De reflexen zijn verhoogd.

#### *Dystonie*

Bij dystonie is er sprake van focale of gegeneraliseerde aanspanning van zowel agonisten als antagonist, met hierdoor een afwijkende stand van een gewricht. Patiënten kunnen pijn en stijfheid ervaren, maar meestal is dit minder pijnlijk dan kramp. Dystonie is meestal te herkennen door de typische activiteiten die het uitlokken.

#### *Stiff person syndroom*

Het stiff person syndrome is een aandoening van het centraal zenuwstelsel waarbij er sprake van stijfheid en verhoogde tonus in axiale spieren, armen en benen. Ook zijn er momenten met spiercontracties die uitgelokt worden door plotse beweging, geluid of emoties. Patiënten bemerken vaak stijfheid, spierpijn en krampen, meestal met een debuut lumbaal.

### Verhoogde excitabiliteit van perifere zenuwen

#### *Neuromyotonie*

Bij neuromyotonie is stijfheid het op de voorgrond staande symptoom, veroorzaakt door onvrijwillige spiercontractie door zenuw hyperexcitabiliteit. Een typisch kenmerk is de aanwezigheid van afwijkende bewegingen in spieren, zoals myokymieën en fasciculaties. Neuromyotonie kan hereditair zijn of verworven als gevolg van autoantistoffen gericht tegen kaliumkanalen (LGI1, CASPR2).

#### *Kramp-fasciculatie syndroom*

Het kramp-fasciculatie syndroom kan gezien worden als een mildere vorm van neuromyotonie. Er is sprake van spierpijn, kramp, stijfheid, fasciculaties en myokymieën als gevolg van een verhoogde excitabiliteit van perifere zenuwen. Er kan sprake zijn van autoantistoffen tegen LGI1 of CASPR2.

#### *Benigne kramp-fasciculatie syndroom*

Het benigne kramp-fasciculatie syndroom kan gezien worden als een milde aandoening in het verlengde van het spectrum waar ook neuromyotonie en kramp-fasciculatiesyndroom in vallen. Echter, deze term wordt in de praktijk ook vaak gebruikt voor patiënten met “gewone” kramp en een verhoogde alertheid op normale lichamelijke sensaties. Dit kan medicalisering van klachten in de hand werken. Meestal is er sprake van “gewone kramp en onschuldige spierbewegingen” als de klachten vooral gelokaliseerd zijn in de kuit en/of voeten, er bij het neurologisch onderzoek geen zichtbare fasciculaties of andere afwijkingen zijn, en als het EMG geen aanwijzingen toont voor onderliggende (gegeneraliseerde) neuromusculaire aandoeningen.

## *Tetanie*

Tetanie is een verhoogde excitabiliteit van perifere zenuwen veroorzaakt door hypocalciëmie met of zonder vitamine D deficiëntie, hypomagnesiëmie of alkalose. Tetanie begint meestal met sensibele klachten met in tweede instantie verkrampingen de extensoren van vingers en tenen, wat kan leiden tot het kenmerkende 'carpopedaal spasme'. In ernstige gevallen kan er sprake zijn van opisthotonus of laryngospasme.

## *Verstoorde relaxatie van spieren*

### *Myotonie*

Myotonie is een vertraagde spierrelaxatie na vrijwillige contractie of sensore stimulatie. In tegenstelling tot kramp is myotonie vaak pijnloos. In sommige gevallen kunnen patiënten myotonie ervaren als een oncomfortabel gevoel, stijfheid of het vastlopen van een spier. Myotonie kan voorkomen bij myotone dystrofie type I en II en bij niet-dystrofe myotonieën. Bij naald EMG is er vaak sprake van myotone ontladingen.

### *Transiënte contractuur*

Een transiënte contractuur is een pijnlijke verkorting van een spier door een verstoorde relaxatie (en dus niet door contractie zoals bij kramp), die veroorzaakt wordt door een tekort aan energie. Patiënten ervaren transiënte contracturen vaak als inspanninggebonden spierstijfheid of kramp, maar rekken geeft geen verlichting. Ook duurt een pijnlijke contractuur vaak langer dan kramp. Bij naald EMG zijn deze contracturen stil.

Transiënte contracturen zijn kenmerkend voor metabole myopathieën zoals de ziekte van McArdle. Daarnaast kunnen ze ook optreden bij hypothyreoïdie, rippling muscle disease of de zeldzame ziekte van Brody. Bij deze ziekten is er meestal ook sprake van andere verschijnselen zoals inspanningsgebonden spierpijn, krachtsverlies, stijfheid of spierhypertrofie.

## **Wat is het patroon?**

Patiënten die het spreekuur bezoeken vanwege spierkramp klagen vaak over kramp door het gehele lichaam. Het is de moeite waard om door te vragen waar meeste kramp zit. Vaak is er hoofdzakelijk sprake van kramp in de kuiten passend bij "gewone kramp" en zijn de elders in het lichaam alleen incidenteel aanwezig en/of beter passend bij andere oorzaken van pijn aan het bewegingsapparaat. Deze strategie werkt ook bij patiënten met fasciculaties.

Als de kramp zich vrijwel hoofdzakelijk bevindt in de kuiten is er meestal sprake van "gewone kramp". Sommige patronen zijn echter suggestief voor andere oorzaken.

### *Kramp in de handen*

Kramp in de handen kan een onschuldige oorzaak hebben, zeker als deze uitgelokt wordt door een ongetrainde beweging zoals lang knippen met een zware schaar of andere ongebruikelijke inspanning. Als er sprake is van atrofie, krachtsverlies en/of fasciculaties is het belangrijk om nader onderzoek te verrichten naar voorhoornaandoeningen of ander neurogeen lijden. Bij het palmaris brevis syndroom ontstaan verkrampingen in de m. palmaris brevis door een laesie van de n. ulnaris

superficialis, vaak bij mensen met een zwaar fysiek beroep. Overweeg bij kramp in de handen ook andere oorzaken van spiercontractie zoals myotonie.

#### *Kramp in het mond-keel gebied*

Verkrampingen in het mond-keel gebied zijn ongebruikelijk en vrijwel altijd indicatie voor verder onderzoek. Consultatie van logopedist en/of KNO-arts kan behulpzaam zijn om een verhoogde spiertonus te beoordelen en behandelen en om niet-neurologische aandoeningen van het mond-keel gebied uit te sluiten. Neurologische aandoeningen die overwogen kunnen worden zijn: multipele systematrofie (MSA), dystonie, trismus door tetanus, post-irradiatie neuromyotonie, niet-dystrofe myotonie (met name SCN4A).

#### *Kramp in verschillende ledematen*

Wees bij kramp in verschillende ledematen alert op voorhoornaandoeningen, zeker als er ook sprake is van atrofie, krachtsverlies en/of fasciculaties. Bij unilaterale klachten in combinatie met piramidale verschijnselen kan er uiteraard ook sprake zijn van een centrale oorzaak van kramp.

#### *Gegeneraliseerde kramp*

Echte kramp door het hele lichaam is erg ongebruikelijk en wordt dan meestal veroorzaakt door een onderliggende metabole aandoening zoals beschreven in tabel 1. Wees daarnaast vooral alert op andere aandoeningen die een verhoogde spiertonus geven, zoals gegeneraliseerde dystonie, neuromyotonie, het stiff person syndroom of tetanus. Een zeldzame oorzaak van gegeneraliseerde krampen bij kinderen en adolescenten is het Satoyoshi syndroom, een auto-immuunziekte die gepaard gaat met alopecia, diarree, groeivertraging en endocriene afwijkingen.

#### *Kramp in de kuiten en/of voeten*

De meeste krampen treden op in de kuiten en/of voeten, dus overweeg hier vooral “gewone kramp”. Krampen in kuiten en/of voeten kunnen mede veroorzaakt worden door oud neurogene schade door bijvoorbeeld een doorgemaakte radiculopathie. Ook platvoeten kunnen aanleiding geven tot kramp.

#### *Inspanningsgerelateerde spierkramp*

Dit zijn krampen die voorkomen gedurende of kort na het sporten en worden over het algemeen omschreven als pijnlijke, spasme-achtige verkrampingen van de spieren. Hoge temperaturen en veel zweten vergezeld met grote inname plat water kunnen een risicofactor zijn.

### **Wat is de context?**

De context van de klachten is heel relevant om te achterhalen of er sprake is van “gewone kramp” – al dan niet met bijkomende versterkende/uitlokkende factoren – of van een onderliggende aandoening.

#### *Uitlokkende factoren*

Uitvragen van veel voorkomende factoren is altijd relevant, ook omdat dit meteen concrete adviezen voor de patiënt kan opleveren.

- Dagelijkse vochtinname en wat iemand dan drinkt – water, koffie, andere cafeïne-houdende dranken (thee, energydrinks) of alcohol? De bergamot in Earl Grey thee kan in grote hoeveelheden ook kramp veroorzaken.
- Uitlokkende factoren voor de kramp – is dit meestal 's nachts of na inspanning, of is er een meer ongebruikelijke uitlokkende factor zoals kou?
- Gebruik van medicatie en supplementen – is er nieuwe medicatie gestart in de periode dat de krampen begonnen? Ook als dit niet het geval is kan het de moeite waard zijn om medicatie waar mogelijk af te bouwen of te vervangen.
- Houding en activiteit – treed de kramp altijd op in een bepaalde houding of bij bepaalde activiteiten?

### *Familieanamnese*

Een positieve familieanamnese voor neuromusculaire aandoeningen maakt de kans groter dat dit ook bij patiënt de oorzaak is van de klachten. Daarnaast zijn er familiale krampsyndromen beschreven.

### **Aanvullende diagnostiek bij kramp**

Het inzetten van aanvullende diagnostiek bij kramp is maatwerk en hangt niet alleen af van de klachten, patroon en context, maar ook van eventuele zorgen bij de patiënt over een ernstige aandoening. Als er op basis van anamnese en neurologisch onderzoek duidelijk sprake is van “gewone kramp” in de kuiten zonder atrofie, krachtsverlies, fasciculaties, gevoelsstoornissen of afwijkende reflexpatronen kan worden volstaan met alleen aanvullend laboratoriumonderzoek.

Zet bij aanwijzingen voor een andere oorzaak van de kramp gerichte aanvullende diagnostiek in middels EMG, beeldvorming. Meestal is het goed om terughoudend te zijn met het bepalen van antistoffen tegen GAD, LGI1 of Caspr2 vanwege de grote kans op een vals positieve uitslag als deze ingezet worden met een lage voorafkans op stiff person syndroom of neuromyotonie.

Aanvullend laboratoriumonderzoek bij kramp kan bestaan uit

- Natrium, kalium, calcium, magnesium, fosfaat
- Ureum, kreatinine
- ALAT, gammaGT
- CK
- TSH en eventueel FT4
- Vitamine B6, B12, C, D
- Glucose

Een verhoogd CK kan een aanwijzing zijn voor een onderliggende neuromusculaire aandoening, maar het CK kan ook verhoogd zijn door de krampen zelf.

### **Tabel 1 – oorzaken van kramp**

#### **Oorzaken van kramp**

*Gewone, onschuldige kramp*

Oudere leeftijd

Inspanningsgebonden  
Zwangerschap

*Vochttekort*

Zweten door sporten en/of hitte  
Hemodialyse  
Diarree, braken  
Diuretica

*Metabole oorzaken*

Zwangerschap  
Elektrolytstoornissen  
Uremie  
Levercirrhose  
Hypothyreoidie  
Bijnierinsufficiëntie  
Diabetes mellitus

*Medicatie en intoxicaties*

Diuretica  
Statines  
Bèta2 sympathicomimetica (“longpufjes” zoals salbutamol)  
H2 receptor blokkers (maagzuurremmers zoals famotidine)  
Nifedipine  
Pyridoxine (B6)  
Cafeïne  
Alcohol

*Neurogeen*

Voorhoornaandoeningen  
Radiculopathie  
Neuropathie / polyneuropathie  
Multifocale motore neuropathie  
Cramp-fasciculatie syndroom ± anti-LGI1 of Caspr2 antistoffen

*Spierziekten*

Becker spierdystrofie

*Overig*

Satoyoshi syndroom

**Sierpijn**

Sierpijn is net als kramp een veel voorkomend probleem, waarmee vrijwel iedereen in de loop van het leven een keer te maken krijgt. In de spreekkamer kan het soms lastig zijn om duidelijk te krijgen of er sprake is van sierpijn – myalgie – of een ander type pijn. Deze tekst beperkt zich tot myalgie zonder zwakte.

Net als bij kramp is het nuttig om de volgende vragen te beantwoorden:

1. Is het spierpijn?
2. Wat is het patroon?
3. Wat is de context van de klachten?

### **Is het spierpijn?**

Net als bij kramp kan het woord “spierpijn” door de patiënt gebruikt worden om verschillende pijnen aan te geven. Hierdoor is het goed om te verhelderen of er inderdaad sprake is van spierpijn zoals we die bijvoorbeeld kunnen ervaren na het sporten of tijdens een flinke griep, of een ander type pijn. Maar, omdat pijn beschrijven voor veel mensen lastig is kom je er soms niet helemaal uit. Dan is het goed om een brede blik te blijven houden en ook andere oorzaken van de pijn te overwegen.

### **Wat is het patroon?**

Het patroon kan nuttig zijn om de oorzaak van de pijn te achterhalen. Niet alleen de locatie maar ook het beloop van de pijn geven relevante informatie.

#### *Generaliseerde spierpijn*

Verschillende infecties kunnen gegeneraliseerde spierpijn veroorzaken. Veel voorkomende oorzaken zijn influenza en COVID-19, maar de lijst van infecties die gepaard gaan met myalgie is erg lang. Overweeg een infectieuze oorzaak als er sprake is van een (sub)acuut begin van de klachten in combinatie met verhoogde infectieparameters, koorts of koude rillingen.

Gegeneraliseerde spierpijn met een acuut begin bij een oudere patiënt kan veroorzaakt worden door polymyalgia rheumatica, zeker als er ook sprake is van ochtendstijfheid.

Medicatie kan ook gegeneraliseerde spierpijn veroorzaken, bijvoorbeeld door statines, ciprofloxacine, bisfosfonaten, ACE-remmers, of aromatase remmers. Onttrekking van antidepressiva of corticosteroïden kan ook spierpijn veroorzaken.

Overweeg ook vitamine deficienties (vitamine D, C), metabole aandoeningen (schildklierproblemen, bijnierinsufficiëntie), leverziekten (virale of auto-immuun hepatitis), of spierpijn als somatische uiting van een depressie.

Rabdomyolyse is een belangrijke oorzaak van gegeneraliseerde spierpijn, maar is meestal snel opgespoord door de acute presentatie en per definitie verhoogde CK-waardes.

#### *Pijn in nek, schouders, bovenarmen.*

Acute spierpijn in de nek, schouders en bovenarmen bij een oudere patiënt kan veroorzaakt worden door polymyalgia rheumatica, zeker als er ook sprake is van ochtendstijfheid. Meestal is er ook pijn in de bovenarmen, heupen en billen.



Bij chronische pijnklachten in de nek en schouders is er meestal sprake van onschuldige tendomyogene pijnklachten. Houding en werk kunnen veel invloed hebben op het ontstaan van deze klachten. De pijn kan vaak uitgelokt worden door palpatie. Overweeg ook facetgerelateerde pijn door artrose van de cervicale facetgewrichten, zeker als er sprake is van een beperking van de rotatie van de nek (niet of moeilijker over de schouder kunnen kijken). Bij facetgerelateerde pijn is er vaak ook sprake van bijkomende tendomyogene pijn van de nekspiermusculatuur.

Een cervicaal radiculair syndroom van wortel C3, C4 of C5 kan ook pijnklachten in het nek-schouder gebied geven.

### *Pijn in de benen*

Spierpijn in (voornamelijk) de benen kan veroorzaakt worden door de bovengenoemde oorzaken van gegeneraliseerde spierpijn.

Overweeg daarnaast ook andere oorzaken van pijnklachten in de benen, zoals een lumbale kanaalstenose, vasculaire claudicatio intermittens, spataderen, oedeem, of overbelasting/verminderd duurvermogen, eventueel door een (doorgemaakte) neurogene aandoening.

### *Focale spierpijn*

Focale spierpijn kent vele oorzaken en kan onder andere veroorzaakt worden door overbelasting en/of intensieve activiteit, ziekten van de weke delen (zoals trauma, infectie), een geruptureerde Bakerse cyste, spierinfarct (bij diabetes), sarcoidose, eosinofiele fasciitis, of een chronisch compartimentensyndroom.

## **Context**

Een belangrijke overweging bij spierpijn is of er sprake kan zijn van een metabole myopathie. Bij spierpijn die altijd aanwezig is en al langere tijd bestaat is de kans op een onderliggende myopathie erg klein. Spierpijn bij een metabole myopathie treedt meestal op *tijdens* of *vlak na* inspanning.

Metabole myopathieën vormen een heterogene groep van zeldzame genetische aandoeningen die veroorzaakt worden door een defect in de biochemische processen die betrokken zijn in de energieproductie in de spieren. Kennis over het metabolisme van spieren tijdens inspanning is van belang voor het interpreteren van klachten van inspanningsintolerantie.

De energie in spieren komt vrij door afbraak van glucose, aminozuren, vetzuren en glycerol. Het lichaam beschikt over meerdere energiebronnen, die uiteindelijk allemaal energie leveren in de vorm van ATP. In de spieren heb je de volgende energiebronnen:

1. Adenosinetrifosfaat (ATP): Er is slechts een kleine hoeveelheid ATP-opslag in de spieren, voldoende voor 2-4 seconde aan energie.
2. CreatinePhosfaat (CrP): Dit is voldoende voor 10-30 seconde aan energielevering in de spier.
3. Anaerobe glycolyse: Hierbij wordt glucose verbrand zonder zuurstof. Hierbij ontstaan twee moleculen ATP, maar ook lactaat. Lactaat remt de glycolyse en veroorzaakt het gevoel van spierpijn en vermoeidheid na zware inspanning. Anaerobe verbranding van glucose levert 1.5 - 3 minuten aan energie in de spieren.

4. Aerobe glycolyse: Dat betekent glucose verbranden met zuurstof en levert per glucosemolecuul maar liefst 38 moleculen ATP op. Glucose is in het lichaam en ook in de spieren opgeslagen als glycogeen en glycogeen moet eerst worden afgebroken om hieruit glucose beschikbaar te maken. Aerobe verbranding komt enkele minuten later op gang dan de anaerobe verbranding van glucose. Glycogeenvoorraad kan tijdens zware inspanning 45-60 minuten energie opleveren.

5. Vetzuroxidatie: Vet kan alleen met zuurstof verbrand worden en levert veel energie op. In eerste instantie wordt het vet dat is opgeslagen in de spier verbrand, daarna pas het onderhuidse vet. Vet is bij de meeste mensen een onuitputtelijke bron van energie. De anaerobe en aerobe processen worden vaak samen ingezet, maar bij verschillende activiteiten.

Bij een korte fysieke activiteit, zoals een sprint, wordt de energie gehaald uit ATP en CrP. Tijdens een langere intensieve activiteit halen de spieren energie uit ATP en CrP, maar daarnaast na 10-20 secondes ook uit de glycogeenopslag door middel van anaerobe glycolyse. De aerobe glycolyse komt op gang na 1-3 minuten en neemt verder toe bij een langere inspanningsduur. Na circa 30 minuten wordt er voornamelijk aerob glucose en vet verbrand.

#### *Aandachtspunten voor de anamnese*

Bij de klacht van spierpijn is het van belang om het beloop van deze klachten in de loop van het leven uit te vragen. Bij metabole myopathieën zijn er vaak al klachten op de vroege kinder- en puberleeftijd, maar worden die niet altijd herkend. Ook is de familieanamnese gericht op het voorkomen van neuromusculaire en metabole aandoeningen van belang. Daarnaast dient er navraag gedaan te worden naar consanguïniteit, aangezien bijvoorbeeld de meeste glycogeenstapelingsziekten een autosomaal recessieve overgang kennen.

Is er sprake van spierpijn tijdens of direct na korte fysieke inspanning dan dient er aan (metabole) myopathie of spierdystrofie gedacht te worden en is nadere diagnostiek geïndiceerd. Bij (metabole) myopathieën ontstaat de spierpijn meestal tijdens de fysieke inspanning en kan gepaard gaan met tijdelijke contracturen. Spierpijn die 24-48 uur na het verrichten van zware fysieke inspanning en/of excentrische training ontstaat en gepaard kan gaan met spierzwakte en tijdelijk verhoogd CK berust meestal op microtraumata in de getrainde spieren bij mensen die ongebruikelijke intense inspanning (te veel, te snel) fysieke activiteit leveren, is meestal 'benigne' en berust niet op een spierziekte. Echter aanhoudende of recidiverende klachten t.o.v. personen met evenveel trainingsniveau kan een clou zijn voor de aanwezigheid van een spierziekte.

Niet-inspanningsgebonden-spierspijn, in combinatie met afwezigheid van spierzwakte, en zonder afwijkingen bij bloedonderzoek, berust vrijwel nooit op een spierziekte.

#### **Aanvullend onderzoek**

Aanvullend onderzoek bij spierpijn is erg afhankelijk van de differentiaaldiagnose. Omdat pijnklachten veel hinder kunnen geven is het soms lastig te bepalen hoeveel aanvullende diagnostiek in te zetten. EMG kan nuttig zijn als screening op myopathie. Overweeg ook beeldvorming van spieren, zeker bij focale spierpijn. Een spierbiopt heeft meestal alleen waarde als er sprake is van

myalgie in combinatie met myoglobulinurie, second wind fenomeen, spierhypertrofie of atrofie, hyperCKemie, of een myopathisch EMG.

Aanvullend laboratoriumonderzoek bij spierpijn kan bestaan uit:

Volledig bloedbeeld met differentiatie

Bezinking, CRP

ALAT, gammaGT

Natrium, kalium, calcium, magnesium

Ureum

CK

TSH en eventueel fT4

Vitamine B1, D

Lactaat

Op indicatie kan het laboratoriumonderzoek uitgebreid worden met infectieserologie, vitamine C, ANA/ANCA, selenium.

## **Tabel 2 – oorzaken van spierpijn**

### *Infecties*

- Influenza
- COVID-19
- CMV
- EBV
- HIV
- Trichinose
- Toxoplasmose
- Cysticercosis

### *Inflammatoir*

- Polymyalgia rheumatica
- SLE
- Sjögren
- Mixed connective tissue disease
- Rheumatoide artritis
- Polyarteritis nodosa
- Sarcoidose
- Eosinofilie / eosinofiele fasciitis / EGPA
- Fibromyalgie
- Hypermobiliteit

### *Deficiënties*

- Vitamine B1
- Vitamine C
- Vitamine D (al dan niet met osteomalacie)
- Magnesium
- Selenium

### *Metabool en endocrien*

- Hypothyreoïdie
- Uremie
- Leveraandoeningen
- Nierinsufficiëntie / hemodialyse

### *Medicatie en intoxicaties*

- Statines
- ACE-remmers
- Bisfosfonaten
- Aromatase remmers
- Raadpleeg laagdrempelig het farmacotherapeutisch kompas
- Alcohol
- Cocaïne

Sierpijn kan voorkomen in het kader van veel systemische aandoeningen. Een complete lijst van oorzaken van sierpijn valt hierdoor buiten het bestek van deze nascholing. Deze tabel geeft een overzicht van veel voorkomende of relevante oorzaken.

### **Referenties**

Amato, Anthony A.; Russell, James A.. Neuromuscular Disorders, 2nd Edition . McGraw Hill LLC. Kindle Edition.

Dijkstra J, Boon E, Kruijt N, Brusse E, Ramdas S, Jungbluth H, van Engelen BGM, Walters J, Voermans NC. Muscle cramps and contractures: causes and treatment. Jansen PH, Joosten EM, van Dijck J, Verbeek AL, Durian FW. The incidence of muscle cramp. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1991 Dec;54(12):1224-25.

Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Mongini T, Siciliano G, Sacconi S, Joseph J, Burgunder M, Bindoff LA, Vissing J, de Visser M, Hilton-Jones D. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. European Journal of Neurology 2013 20:997-1005.

Maughan RJ, Shirrefs SM. Muscle cramping during exercise: causes, solutions, and questions remaining. Sports Medicine 2019 Dec;49(Suppl 2):115-124.

Miller TM, Layzer RB. Muscle Cramps. Muscle Nerve. 2005 Oct;32(4):431-42.

## Neuromusculair nieuws

Maarten de Rijk, neuroloog, Catharina Ziekenhuis

Paul Wirtz, neuroloog, Haga Ziekenhuis

Redmar Berduszek, revalidatiearts, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tijdens de presentatie ‘neuromusculair nieuws’ worden de ontwikkelingen van het afgelopen jaar op gebied van neuromusculaire aandoeningen doorgenomen. Het gaat hierbij alle mogelijke ontwikkelingen en nieuwe inzichten met betrekking tot het brede spectrum aan neuromusculaire aandoeningen, zoals de etiologie (inclusief genetische oorzaken), diagnostiek en (revalidatie)behandeling in de verschillende fasen van de aandoening. Ook is er aandacht voor de ontwikkelingen t.a.v. meer algemene onderwerpen (zoals e-health), specifiek betreffende de toepassing daarvan voor patiënten met neuromusculaire aandoeningen.

Het nieuwsoverzicht wordt gevormd aan de hand van wetenschappelijke publicaties en andere noemenswaardige ontwikkelingen, zoals nieuwe richtlijnen en beschikbaarheid en toelating van nieuwe geneesmiddelen. Tijdens de presentatie zal een selectie van deze ontwikkelingen worden uitgelicht en nader worden besproken. In deze reader vindt u een uitgebreider overzicht van met name wetenschappelijke publicaties.

### Literatuuroverzicht

Aartsma-Rus, A., De Waele, L., Houwen-Opstal, S., Kirschner, J., Krom, Y. D., Mercuri, E., Niks, E. H., Straub, V., van Duyvenvoorde, H. A., & Vroom, E. (2023). The Dilemma of Choice for Duchenne Patients Eligible for Exon 51 Skipping The European Experience. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(3), 315–325. <https://doi.org/10.3233/JND-221648>

Alawneh, I., Stosic, A., & Gonorazky, H. (2023). Muscle MRI patterns for limb girdle muscle dystrophies: systematic review. *Journal of Neurology*, 270(8), 3946–3957. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11722-1>

Al-Hakem, H., Doets, A. Y., Stino, A. M., Zivkovic, S. A., Andersen, H., Willison, H. J., Cornblath, D. R., Gorson, K. C., Islam, Z., Mohammad, Q. D., Sindrup, S. H., Kusunoki, S., Davidson, A., Casanovas, C., Bateman, K., Miller, J. A. L., van den Berg, B., Verboon, C., Roodbol, J., ... IGOS Consortium. (2023). CSF Findings in Relation to Clinical Characteristics, Subtype, and Disease Course in Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Neurology*, 100(23), e2386–e2397. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207282>

Benatar, M., Wu, J., & Turner, M. R. (2023). Neurofilament light chain in drug development for amyotrophic lateral sclerosis: a critical appraisal. *Brain : A Journal of Neurology*, 146(7), 2711–2716. <https://doi.org/10.1093/brain/awac394>

Bentick, G., Fairley, J., Nadesapillai, S., Wicks, I., & Day, J. (2022). Defining the clinical utility of PET or PET-CT in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 57, 152107. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152107>

Beswick, E., Johnson, M., Newton, J., Dakin, R., Stenson, A., Abrahams, S., Carson, A., Chandran, S., & Pal, S. (2023). Factors impacting trial participation in people with motor neuron disease. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12010-8>

- Blair, H. A. (2023). Tofersen: First Approval. *Drugs*, 83(11), 1039–1043.  
<https://doi.org/10.1007/s40265-023-01904-6>
- Bouma, S., Cobben, N., Bouman, K., Gaytant, M., van de Biggelaar, R., van Doorn, J., Reumers, S. F. I., Voet, N. B., Doorduyn, J., Erasmus, C. E., Kamsteeg, E.-J., Jungbluth, H., Wijkstra, P., & Voermans, N. C. (2023). Respiratory features of centronuclear myopathy in the Netherlands. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 33(7), 580–588. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.06.003>
- Bouman, K., Dittrich, A. T. M., Groothuis, J. T., van Engelen, B. G. M., Janssen, M. C. H., Voermans, N. C., Draaisma, J. M. T., & Erasmus, C. E. (2023). Bone Quality in Patients with a Congenital Myopathy: A Scoping Review. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(1), 1–13.  
<https://doi.org/10.3233/JND-221543>
- Bouman, K., Groothuis, J. T., Doorduyn, J., van Alfen, N., Udink Ten Cate, F. E. A., van den Heuvel, F. M. A., Nijveldt, R., Kamsteeg, E.-J., Dittrich, A. T. M., Draaisma, J. M. T., Janssen, M. C. H., van Engelen, B. G. M., Erasmus, C. E., & Voermans, N. C. (2023). LAMA2-Related Muscular Dystrophy Across the Life Span: A Cross-sectional Study. *Neurology. Genetics*, 9(5), e200089.  
<https://doi.org/10.1212/NXG.000000000200089>
- Boyce, D., Robinson, M., Cedarbaum, J. M., Shank, L. M., McDermott, C. J., & van Eijk, R. P. A. (2023). A qualitative evaluation of the revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale (ALSFRS-R) by the patient community: a web-based cross-sectional survey. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 24(3–4), 272–280.  
<https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2140592>
- Bril, V., Drużdż, A., Grosskreutz, J., Habib, A. A., Mantegazza, R., Sacconi, S., Utsugisawa, K., Vissing, J., Vu, T., Boehnlein, M., Bozorg, A., Gayfieva, M., Greve, B., Woltering, F., Kaminski, H. J., & MG0003 study team. (2023). Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *The Lancet. Neurology*, 22(5), 383–394. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00077-7)
- Bril, V., Szczudlik, A., Vaitkus, A., Rozsa, C., Kostera-Pruszczyk, A., Hon, P., Bednarik, J., Tyblova, M., Köhler, W., Toomsoo, T., Nowak, R. J., Mozaffar, T., Freimer, M. L., Nicolle, M. W., Magnus, T., Pulley, M. T., Rivner, M., Dimachkie, M. M., Distad, B. J., ... Mondou, E. (2023). Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Corticosteroid-Sparing Effects of Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. *Neurology*, 100(7), e671–e682.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000201501>
- Broers, M. C., Wieske, L., Erdag, E., Gürlek, C., Bunschoten, C., van Doorn, P. A., Eftimov, F., Kuitwaard, K., de Vries, J. M., de Wit, M.-C. Y., Nagtzaam, M. M., Franken, S. C., Zhu, L., Paunovic, M., de Wit, M., Schreurs, M. W., Lleixà, C., Martín-Aguilar, L., Pascual-Goñi, E., ... Titulaer, M. J. (2023). Clinical relevance of distinguishing autoimmune nodopathies from CIDP: longitudinal assessment in a large cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 95(1), 52–60.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-331378>
- Cicala, G., Pane, M., Coratti, G., Brogna, C., Fanelli, L., Norcia, G., Forcina, N., Mazzone, E., Stanca, G., Ferrante, R., Vento, A., Ferraroli, E., Ricci, M., Capasso, A., Leone, D., Palermo, C., Berti, B., Cutrona, C., Mahyew, A., ... Mercuri, E. (2023). Patient reported outcome measure for upper limb in Duchenne muscular dystrophy: correlation with PUL2.0. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 33(9), 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.07.003>

- Corrà, M. F., Vila-Chã, N., Sardoeira, A., Hansen, C., Sousa, A. P., Reis, I., Sambayeta, F., Damásio, J., Calejo, M., Schicketmueller, A., Laranjinha, I., Salgado, P., Taipa, R., Magalhães, R., Correia, M., Maetzler, W., & Maia, L. F. (2023). Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: prevalence and functional impact on gait and balance. *Brain : A Journal of Neurology*, 146(1), 225–236. <https://doi.org/10.1093/brain/awac026>
- de Boer, E. M. J., Demaegd, K. C., de Bie, C. I., Veldink, J. H., van den Berg, L. H., & van Es, M. A. (2023). Familial motor neuron disease: co-occurrence of PLS and ALS (-FTD). *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2255621>
- de Jongh, A. D., van Eijk, R. P. A., Bakker, L. A., Bunte, T. M., Beelen, A., van der Meijden, C., van Es, M. A., Visser-Meily, J. M. A., Kruitwagen, E. T., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2023). Development of a Rasch-Built Amyotrophic Lateral Sclerosis Impairment Multidomain Scale to Measure Disease Progression in ALS. *Neurology*, 101(6), e602–e612. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207483>
- Dijkstra, J. N., Boon, E., Kruijt, N., Brusse, E., Ramdas, S., Jungbluth, H., van Engelen, B. G. M., Walters, J., & Voermans, N. C. (2023). Muscle cramps and contractures: causes and treatment. *Practical Neurology*, 23(1), 23–34. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003574>
- El-Hassar, L., Amara, A., Sanson, B., Lacatus, O., Amir Belhouchet, A., Kroneman, M., Claeys, K., Plançon, J. P., Rodolico, C., Primiano, G., Trojsi, F., Filosto, M., Mongini, T. E., Bortolani, S., Monforte, M., Carraro, E., Maggi, L., Ricci, F., Silani, V., ... Sacconi, S. (2023). Telemedicine in Neuromuscular Diseases During Covid-19 Pandemic: ERN-NMD European Survey. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(2), 173–184. <https://doi.org/10.3233/JND-221525>
- FDA Approves First Gene Therapy for Treatment of Certain Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. (n.d.). Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy>
- Ferraro, F., Calafiore, D., Curci, C., Fortunato, F., Carantini, I., Genovese, F., Lucchini, G., Merlo, A., Ammendolia, A., & de Sire, A. (2023). Effects of intensive rehabilitation on functioning in patients with mild and moderate Charcot-Marie-Tooth disease: a real-practice retrospective study. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06998-0>
- Fournier, C. N., James, V., & Glass, J. D. (2023). Clinically meaningful change: evaluation of the Rasch-built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS) and the ALSFRS-R. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 24(3–4), 311–316. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2153607>
- Gibbons, C. H., Rajan, S., Senechal, K., Hendry, E., McCallister, B., & Levine, T. D. (2023). A double-blind placebo-controlled pilot study of immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with TS-HDS and FGFR-3 autoantibodies. *Muscle & Nerve*, 67(5), 363–370. <https://doi.org/10.1002/mus.27745>
- Gilron, I., Robb, S., Tu, D., Holden, R. R., Jackson, A. C., Duggan, S., & Milev, R. (2023). Randomized, double-blind, controlled trial of a combination of alpha-lipoic acid and pregabalin for neuropathic pain: the PAIN-CARE trial. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003038>

- Goutman, S. A., Savelieff, M. G., Jang, D.-G., Hur, J., & Feldman, E. L. (2023). The amyotrophic lateral sclerosis exposome: recent advances and future directions. *Nature Reviews. Neurology*, 19(10), 617–634. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00867-2>
- Gray, D., Lesley, R., Mayberry, E. J., Williams, L., McHutchison, C., Newton, J., Pal, S., Chandran, S., MacPherson, S. E., Abrahams, S., & MND Consortium. (2023). Development, reliability, validity, and acceptability of the remote administration of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2278512>
- Guémy, C., & Laforêt, P. (2023). The new horizons for treatment of Late-Onset Pompe Disease (LOPD). *Revue Neurologique*, 179(1–2), 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.004>
- Hamadeh, T., van Doormaal, P. T. C., Pruppers, M. H. J., van de Mortel, J. P. M., Hoeijmakers, J. G. J., Cornblath, D. R., Vrancken, A. F. J. E., Faber, C. G., Notermans, N. C., Merkies, I. S. J., & IMAGiNe Consortium. (2023). IgM anti-MAG± peripheral neuropathy (IMAGiNe) study protocol: An international, observational, prospective registry of patients with IgM M-protein peripheral neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 28(2), 269–275. <https://doi.org/10.1111/jns.12547>
- Handberg, C., & Werlauff, U. (2023). Cross-sectoral collaboration among hospital professionals on rehabilitation for patients with neuromuscular diseases. *Neurodegenerative Disease Management*, 13(3), 161–175. <https://doi.org/10.2217/nmt-2022-0024>
- Harlaar, L., Ciet, P., van der Ploeg, A. T., Brusse, E., van der Beek, N. A. M. E., Wielopolski, P. A., de Bruijne, M., Tiddens, H. A. W. M., & van Doorn, P. A. (2018). Imaging of respiratory muscles in neuromuscular disease: A review. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 28(3), 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.010>
- Harlaar, L., Ciet, P., van Tulder, G., Brusse, E., Timmermans, R. G. M., Janssen, W. G. M., de Bruijne, M., van der Ploeg, A. T., Tiddens, H. A. W. M., van Doorn, P. A., & van der Beek, N. A. M. E. (2022). Diaphragmatic dysfunction in neuromuscular disease, an MRI study. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 32(1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.11.001>
- Houwen-van Opstal, S. L. S., Tak, R. O., Pelsma, M., van den Heuvel, F. M. A., van Duyvenvoorde, H. A., Cup, E. H. C., Sie, L. T. L., Vles, J. S. H., de Groot, I. J. M., Voermans, N. C., & Willemsen, M. A. A. P. (2023). Long-term outcomes for females with early-onset dystrophinopathy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 65(8), 1093–1104. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15496>
- Houwen-van Opstal, S. L. S., van der Holst, M., Willemsen, M. A. A. P., Niks, E. H., De Groot, I. J. M., & Cup, E. H. C. (2023). Longitudinal course of long finger flexor shortening in males with Duchenne muscular dystrophy: A retrospective review†. *Journal of Neuromuscular Diseases*. <https://doi.org/10.3233/JND-221653>
- Howard, J. F., Bresch, S., Genge, A., Hewamadduma, C., Hinton, J., Hussain, Y., Juntas-Morales, R., Kaminski, H. J., Maniaol, A., Mantegazza, R., Masuda, M., Sivakumar, K., Śmiłowski, M., Utsugisawa, K., Vu, T., Weiss, M. D., Zajda, M., Boroojerdi, B., Brock, M., ... RAISE Study Team. (2023). Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet. Neurology*, 22(5), 395–406. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7)



- Ismailova, G., Wagenmakers, M. A. E. M., Brusse, E., van der Ploeg, A. T., Favejee, M. M., van der Beek, N. A. M. E., & van den Berg, L. E. M. (2023). Long-term benefits of physical activity in adult patients with late onset Pompe disease: a retrospective cohort study with 10 years of follow-up. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 319. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02924-x>
- Ito, D., Morimoto, S., Takahashi, S., Okada, K., Nakahara, J., & Okano, H. (2023). Maiden voyage: induced pluripotent stem cell-based drug screening for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, 146(1), 13–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awac306>
- Janssen, R. M. J., Lustenhouwer, R., Cup, E. H. C., van Alfen, N., Ijspeert, J., Helmich, R. C., Cameron, I. G. M., Geurts, A. C. H., van Engelen, B. G. M., Graff, M. J. L., & Groothuis, J. T. (2023). Effectiveness of an outpatient rehabilitation programme in patients with neuralgic amyotrophy and scapular dyskinesia: a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 94(6), 474–481. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330296>
- Karazi, W., Scalco, R. S., Stemmerik, M. G., Løkken, N., Lucia, A., Santalla, A., Martinuzzi, A., Vavla, M., Reni, G., Toscano, A., Musumeci, O., Kouwenberg, C. V., Laforêt, P., Millán, B. S., Vieitez, I., Siciliano, G., Kühnle, E., Trost, R., Sacconi, S., ... EUROMAC Consortium. (2023). Data from the European registry for patients with McArdle disease (EUROMAC): functional status and social participation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02825-z>
- Katyal, N., Halldorsdottir, K., Govindarajan, R., Shieh, P., Muley, S., Reyes, P., Leung, K. K., Mullen, J., Milani-Nejad, S., Korb, M., Goyal, N. A., Mozaffar, T., Goyal, N., Habib, A. A., & Muppidi, S. (2023). Safety and outcomes with efgartigimod use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. *Muscle & Nerve*, 68(5), 762–766. <https://doi.org/10.1002/mus.27974>
- Keene, K. R., Notting, I. C., Verschuuren, J. J. G. M., Voermans, N., de Keizer, R. O. B., Beenakker, J.-W. M., Tannemaat, M. R., & Kan, H. E. (2023). Eye Muscle MRI in Myasthenia Gravis and Other Neuromuscular Disorders. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(5), 869–883. <https://doi.org/10.3233/JND-230023>
- Kefalopoulou, Z.-M., Veltsista, D., Germení, A., Lykouras, D., Tsiamaki, E., & Chroni, E. (2023). Rituximab as a sole steroid-sparing agent in generalized myasthenia gravis: Long-term outcomes. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07082-3>
- Kishnani, P. S., Diaz-Manera, J., Toscano, A., Clemens, P. R., Ladha, S., Berger, K. I., Kushlaf, H., Straub, V., Carvalho, G., Mozaffar, T., Roberts, M., Attarian, S., Chien, Y.-H., Choi, Y.-C., Day, J. W., Erdem-Ozdamar, S., Illarioshkin, S., Goker-Alpan, O., Kostera-Pruszczyk, A., ... COMET Investigator Group. (2023). Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 80(6), 558–567. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0552>
- Kooi-van Es, M., Erasmus, C. E., Voet, N. B. M., van den Engel-Hoek, L., & van der Wees, P. J. (2023). Best practice recommendations for speech-language pathology in children with neuromuscular disorders: A Delphi-based consensus study. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 1–14. <https://doi.org/10.1080/17549507.2023.2181224>

- Kools, J., Deenen, J. C., Blokhuis, A. M., Verbeek, A. L., Voermans, N. C., & van Engelen, B. G. (2023). The Dutch registry for facioscapulohumeral muscular dystrophy: Cohort profile and longitudinal patient reported outcomes. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 33(12), 964–971. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.10.020>
- Kruithof, W. J., Kruitwagen-van Reenen, E., van Eenennaam, R. M., Ronda, M. C. M., Lamers, M. J., Visser-Meily, J. M. A., Beelen, A., & van den Berg, L. H. (2023). Multidisciplinary end-of-life care for a patient with amyotrophic lateral sclerosis requesting euthanasia. *Lancet (London, England)*, 402(10400), 484. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01286-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01286-2)
- Lim, J., Walter, H. A. W., de Bruin-Bon, R. A. C. M., Jarings, M. C., Planken, R. N., Kok, W. E. M., Raaphorst, J., Pinto, Y. M., Amin, A. S., Boekholdt, S. M., & van der Kooi, A. J. (2023). Multimodality Screening For (Peri)Myocarditis In Newly Diagnosed Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Cross-Sectional Study. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(2), 185–197. <https://doi.org/10.3233/JND-221582>
- Lustenhouwer, R., Cameron, I. G. M., van Alfen, N., Toni, I., Geurts, A. C. H., van Engelen, B. G. M., Groothuis, J. T., & Helmich, R. C. (2023). Cerebral Adaptation Associated with Peripheral Nerve Recovery in Neuralgic Amyotrophy: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 37(1), 3–15. <https://doi.org/10.1177/15459683221145149>
- Machado, P. M., McDermott, M. P., Blaettler, T., Sundgreen, C., Amato, A. A., Ciafaloni, E., Freimer, M., Gibson, S. B., Jones, S. M., Levine, T. D., Lloyd, T. E., Mozaffar, T., Shaibani, A. I., Wicklund, M., Rosholm, A., Carstensen, T. D., Bonefeld, K., Jørgensen, A. N., Phonekeo, K., ... Arimoclomol in IBM Investigator Team of the Neuromuscular Study Group. (2023). Safety and efficacy of arimoclomol for inclusion body myositis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 22(10), 900–911. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00275-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00275-2)
- Malmström, N., Jakobsson Larsson, B., Nilsson, S., Öhlén, J., Nygren, I., Andersen, P. M., & Ozanne, A. (2023). Living with a parent with ALS - adolescents' need for professional support from the adolescents' and the parents' perspectives. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2228348>
- Marcuse, F., Hoeijmakers, J. G. J., Hochstenbag, M., Hamid, M. A., Keijzers, M., Mané-Damas, M., Martinez-Martinez, P., Verschuuren, J., Kuks, J., Beekman, R., van der Kooi, A. J., van Doorn, P., van Es, M., Maessen, J. J. G., & De Baets, M. H. V. (2023). Outcomes after robotic thymectomy in nonthymomatous versus thymomatous patients with acetylcholine-receptor-antibody-associated myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 33(5), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.03.005>
- Markvardsen, L. K., Sindrup, S. H., Christiansen, I., Sheikh, A. M., Holbech, J. V., & Andersen, H. (2023). Standardized Tapering off Subcutaneous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(5), 787–796. <https://doi.org/10.3233/JND-221615>
- Mead, R. J., Shan, N., Reiser, H. J., Marshall, F., & Shaw, P. J. (2023). Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 22(3), 185–212. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00612-2>

- Mehta, P. R., Iacoangeli, A., Opie-Martin, S., van Vugt, J. J. F. A., Al Khleifat, A., Bredin, A., Ossher, L., Andersen, P. M., Hardiman, O., Mehta, A. R., Fratta, P., Talbot, K., Project MinE ALS Sequencing Consortium, & Al-Chalabi, A. (2022). The impact of age on genetic testing decisions in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, 145(12), 4440–4447. <https://doi.org/10.1093/brain/awac279>
- Mendell, J. R., Sahenk, Z., Lehman, K. J., Lowes, L. P., Reash, N. F., Iammarino, M. A., Alfano, L. N., Lewis, S., Church, K., Shell, R., Potter, R. A., Griffin, D. A., Hogan, M., Wang, S., Mason, S., Darton, E., & Rodino-Klapac, L. R. (2024). Long-term safety and functional outcomes of delandistrogene moxeparvovec gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: A phase 1/2a nonrandomized trial. *Muscle & Nerve*, 69(1), 93–98. <https://doi.org/10.1002/mus.27955>
- Meyer, T., Spittel, S., Grehl, T., Weyen, U., Steinbach, R., Kettemann, D., Petri, S., Weydt, P., Günther, R., Baum, P., Schlapakow, E., Koch, J. C., Boentert, M., Wolf, J., Grosskreutz, J., Rödiger, A., Ilse, B., Metelmann, M., Norden, J., ... Maier, A. (2023). Remote digital assessment of amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale - a multicenter observational study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 24(3–4), 175–184. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2104649>
- Michelle, E. H., Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., Albayda, J., Paik, J. J., Tiniakou, E., Adler, B., Mecoli, C. A., Danoff, S. K., Christopher-Stine, L., Mammen, A. L., & Lloyd, T. E. (2023). Clinical Subgroups and Factors Associated With Progression in Patients With Inclusion Body Myositis. *Neurology*, 100(13), e1406–e1417. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206777>
- Middelink, M., Voermans, N. C., van Engelen, B. G. M., Janssen, M. C. H., Groothuis, J. T., Knuijt, S., & Zweers-van Essen, H. (2023). Indications for Tube Feeding in Adults with Muscular Disorders: A Scoping Review. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(5), 777–785. <https://doi.org/10.3233/JND-230014>
- Mouchet, J., Roumpanis, S., Gaki, E., Lipnick, S., Oskoui, M., Scalco, R. S., & Darras, B. T. (2023). Disease Burden of Spinal Muscular Atrophy: A Comparative Cohort Study Using Insurance Claims Data in the USA. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(1), 41–53. <https://doi.org/10.3233/JND-210764>
- Musson, L. S., Collins, A., Opie-Martin, S., Bredin, A., Hobson, E. V., Barkhouse, E., Coulson, M. C., Stavroulakis, T., Gould, R. L., Al-Chalabi, A., & McDermott, C. J. (2023). Impact of the covid-19 pandemic on amyotrophic lateral sclerosis care in the UK. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 24(1–2), 91–99. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2040533>
- Namsrai, T., Parkinson, A., Chalmers, A., Lowe, C., Cook, M., Phillips, C., & Desborough, J. (2022). Diagnostic delay of myositis: an integrated systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 420. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02570-9>
- Neumann, B., Angstwurm, K., Dohmen, C., Mergenthaler, P., Kohler, S., Schönenberger, S., Lee, D.-H., Gerner, S. T., Huttner, H. B., Thieme, A., Steinbrecher, A., Dunkel, J., Roth, C., Schneider, H., Reichmann, H., Fuhrer, H., Kleiter, I., Schneider-Gold, C., Albery, A., ... Initiative of German NeuroIntensive Trial Engagement (IGNITE). (2023). Weaning and extubation failure in myasthenic crisis: a multicenter analysis. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12016-2>

- Oldroyd, A. G. S., Callen, J. P., Chinoy, H., Chung, L., Fiorentino, D., Gordon, P., Machado, P. M., McHugh, N., Selva-O'Callaghan, A., Schmidt, J., Tansley, S. L., Vleugels, R. A., Werth, V. P., International Myositis Assessment and Clinical Studies Group Cancer Screening Expert Group, & Aggarwal, R. (2023). International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative. *Nature Reviews. Rheumatology*, 19(12), 805–817. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01045-w>
- Oorschot, S., Brehm, M.-A., Daams, J., Nollet, F., & Voorn, E. L. (2023). Efficacy of aerobic exercise on aerobic capacity in slowly progressive neuromuscular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 66(1), 101637. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2022.101637>
- Oude Lansink, I. L. B., Gorter, J. W., van der Pol, W. L., Bartels, B., & Beelen, A. (2023). Impact of contractures on daily functioning in adolescents with spinal muscular atrophy: a qualitative study. *Disability and Rehabilitation*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2227953>
- Pizzamiglio, C., Pitceathly, R. D. S., Lunn, M. P., Brady, S., De Marchi, F., Galan, L., Heckmann, J. M., Horga, A., Molnar, M. J., Oliveira, A. S. B., Pinto, W. B. V. R., Primiano, G., Santos, E., Schoser, B., Servidei, S., Sgobbi Souza, P. V., Venugopalan, V., Hanna, M. G., Dimachkie, M. M., ... Neuromuscular Diseases and COVID-19 Study Group. (2023). Factors associated with the severity of COVID-19 outcomes in people with neuromuscular diseases: Data from the International Neuromuscular COVID-19 Registry. *European Journal of Neurology*, 30(2), 399–412. <https://doi.org/10.1111/ene.15613>
- Raijmakers, B., Brehm, M. A., Nollet, F., & Koopman, F. S. (2023). Safety, walking ability, and satisfaction outcomes of the NEURO TRONIC stance-control knee-ankle-foot orthosis (SCKAFO): A comparative evaluation to the E-MAG active SCKAFO. *Prosthetics and Orthotics International*. <https://doi.org/10.1097/PXR.0000000000000311>
- Rasing, N. B., van de Geest-Buit, W., Chan, O. Y. A., Mul, K., Lanser, A., Erasmus, C. E., Groothuis, J. T., Holler, J., Ingels, K. J. A. O., Post, B., Siemann, I., & Voermans, N. C. (2023). Psychosocial functioning in patients with altered facial expression: a scoping review in five neurological diseases. *Disability and Rehabilitation*, 1–20. <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2259310>
- Sarkozy, A., Sa, M., Ridout, D., Fernandez-Garcia, M. A., Distefano, M. G., Main, M., Sheehan, J., Manzur, A. Y., Munot, P., Robb, S., Wraige, E., Quinlivan, R., Scoto, M., Baranello, G., Gowda, V., Mein, R., Phadke, R., Jungbluth, H., & Muntoni, F. (2023). Long-term Natural History of Pediatric Dominant and Recessive RYR1-Related Myopathy. *Neurology*, 101(15), e1495–e1508. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000207723>
- Scheffers, L. E., Somers, O. C., Dulfer, K., Dieleman, G. C., Walet, S., van der Giessen, L. J., van der Ploeg, A. T., van den Hout, J. M. P., van den Berg, L. E., & exercise team. (2023). Physical training and high-protein diet improved muscle strength, parent-reported fatigue, and physical quality of life in children with Pompe disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 46(4), 605–617. <https://doi.org/10.1002/jimd.12607>
- Sennfält, S., Kläppe, U., Thams, S., Samuelsson, K., Press, R., Fang, F., & Ingre, C. (2023). Dying from ALS in Sweden: clinical status, setting, and symptoms. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 24(3–4), 237–245. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2096411>

- Shefner, J. M., Bunte, T., Kittle, G., Genge, A., & van den Berg, L. H. (2023). Harmonized standard operating procedures for administering the ALS functional rating scale-revised. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2260832>
- Shieh, P. B., Kuntz, N. L., Dowling, J. J., Müller-Felber, W., Bönnemann, C. G., Seferian, A. M., Servais, L., Smith, B. K., Muntoni, F., Blaschek, A., Foley, A. R., Saade, D. N., Neuhaus, S., Alfano, L. N., Beggs, A. H., Buj-Bello, A., Childers, M. K., Duong, T., Graham, R. J., ... Rico, S. (2023). Safety and efficacy of gene replacement therapy for X-linked myotubular myopathy (ASPIRO): a multinational, open-label, dose-escalation trial. *The Lancet. Neurology*, 22(12), 1125–1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00313-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00313-7)
- Shojaie, A., Al Khleifat, A., Opie-Martin, S., Sarraf, P., & Al-Chalabi, A. (2023). Non-motor symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–6. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2263868>
- Shojaie, A., Al Khleifat, A., Sarraf, P., & Al-Chalabi, A. (2023). Analysis of non-motor symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–5. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2280618>
- Silsby, M., Feldman, E. L., Dortch, R. D., Roth, A., Haroutounian, S., Rajabally, Y. A., Vucic, S., Shy, M. E., Oaklander, A. L., & Simon, N. G. (2023). Advances in diagnosis and management of distal sensory polyneuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 94(12), 1025–1039. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328489>
- Slyter, J., Casey, L., & O’Connell, C. (2023). Patient Reported Outcome Measures in Adult Spinal Muscular Atrophy: A Scoping Review and Graphical Visualization of the Evidence. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(2), 239–250. <https://doi.org/10.3233/JND-221595>
- Smeyers, J., & Mordes, D. A. (2023). Running up that pill for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, 146(1), 4–5. <https://doi.org/10.1093/brain/awac408>
- Sommers-Spijkerman, M., Kavanaugh, M. S., Kruitwagen-Van Reenen, E., Zwarts-Engelbert, A., Visser-Meily, J. M. A., & Beelen, A. (2023). Stigma experienced by ALS/PMA patients and their caregivers: a mixed-methods study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 24(3–4), 327–338. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2161911>
- Stam, M., Wijngaarde, C. A., Bartels, B., Asselman, F.-L., Otto, L. A. M., Habets, L. E., van Eijk, R. P. A., Middelkoop, B. M., Goedee, H. S., de Groot, J. F., Roes, K. C. B., Schoenmakers, M. A. G. C., Nieuwenhuis, E. E. S., Cuppen, I., van den Berg, L. H., Wadman, R. I., & van der Pol, W. L. (2023). Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial with pyridostigmine in spinal muscular atrophy types 2-4. *Brain Communications*, 5(1), fcac324. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac324>
- Tan, H. H. G., Westeneng, H.-J., Nitert, A. D., van Veenhuijzen, K., Meier, J. M., van der Burgh, H. K., van Zandvoort, M. J. E., van Es, M. A., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2022). MRI Clustering Reveals Three ALS Subtypes With Unique Neurodegeneration Patterns. *Annals of Neurology*, 92(6), 1030–1045. <https://doi.org/10.1002/ana.26488>
- Uher, D., Yoon, L., Garber, C. E., & Montes, J. (2023). How is Physical Activity Measured in Spinal Muscular Atrophy and Duchenne Muscular Dystrophy? *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(5), 897–914. <https://doi.org/10.3233/JND-230033>

- Van Daele, S. H., Moisse, M., van Vugt, J. J. F. A., Zwamborn, R. A. J., van der Spek, R., van Rheenen, W., Van Eijk, K., Kenna, K., Corcia, P., Vourc'h, P., Couratier, P., Hardiman, O., McLaughlin, R., Gotkine, M., Drory, V., Ticozzi, N., Silani, V., Ratti, A., de Carvalho, M., ... Van Damme, P. (2023). Genetic variability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, 146(9), 3760–3769. <https://doi.org/10.1093/brain/awad120>
- van de Velde, N. M., Koeks, Z., Signorelli, M., Verwey, N., Overzier, M., Bakker, J. A., Sajeev, G., Signorovitch, J., Ricotti, V., Verschuuren, J., Brown, K., Spitali, P., & Niks, E. H. (2023). Longitudinal Assessment of Creatine Kinase, Creatine/Creatinineratio, and Myostatin as Monitoring Biomarkers in Becker Muscular Dystrophy. *Neurology*, 100(9), e975–e984. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201609>
- van Doorn, P. A., Van den Bergh, P. Y. K., Hadden, R. D. M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P. H., Cornblath, D. R., Goedee, H. S., Harbo, T., Jacobs, B. C., Kusunoki, S., Lehmann, H. C., Lewis, R. A., Lunn, M. P., Nobile-Orazio, E., Querol, L., Rajabally, Y. A., Umaphathi, T., ... Willison, H. J. (2023). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *European Journal of Neurology*, 30(12), 3646–3674. <https://doi.org/10.1111/ene.16073>
- van Duijnhoven, E., Koopman, F. S., Ploeger, H. E., Nollet, F., & Brehm, M.-A. (2023). Effects of specialist care lower limb orthoses on personal goal attainment and walking ability in adults with neuromuscular disorders. *PloS One*, 18(1), e0279292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279292>
- van Duijnhoven, E., van der Veen, M., Koopman, F. S., Nollet, F., Bruijn, S. M., & Brehm, M.-A. (2024). Gait stability and the relationship with energy cost of walking in polio survivors with unilateral plantarflexor weakness. *Gait & Posture*, 107, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2023.09.016>
- van Eenennaam, R. M., Kruithof, W., Beelen, A., Bakker, L. A., van Eijk, R. P. A., Maessen, M., Baardman, J. F., Visser-Meily, J. M. A., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2023). Frequency of euthanasia, factors associated with end-of-life practices, and quality of end-of-life care in patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands: a population-based cohort study. *The Lancet. Neurology*, 22(7), 591–601. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00155-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00155-2)
- van Eenennaam, R. M., Rave, N., Kruithof, W. J., Kruitwagen-van Reenen, E. T., van den Berg, L. H., Visser-Meily, J. A., & Beelen, A. (2023). Control in the absence of choice: A qualitative study on decision-making about gastrostomy in people with amyotrophic lateral sclerosis, caregivers, and healthcare professionals. *PloS One*, 18(9), e0290508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290508>
- van Kleef, E. S. B., Langer, D., van Engelen, B. G. M., Ottenheijm, C. A. C., Voermans, N. C., & Doorduyn, J. (2023). Inspiratory Muscle Training in Nemaline Myopathy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(5), 825–834. <https://doi.org/10.3233/JND-221665>
- Voermans, N. C., Ferreira, A., Aartsema-Rus, A., & Jungbluth, H. (2023). Gene therapy for X-linked myotubular myopathy: the challenges. *The Lancet. Neurology*, 22(12), 1089–1091. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00416-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00416-7)

- Volpato, E., Banfi, P., Poletti, V., & Pagnini, F. (2023). Living beyond loss: a qualitative investigation of caregivers' experiences after the death of their relatives with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2255628>
- Wheelwright, S., Maunsell, R., Taylor, S., Drinkwater, N., Erridge, C., Foster, C., Hardcastle, M., Hogden, A., Lawson, I., Lisiecka, D., Mcdermott, C., Morrison, K. E., Muir, C., Recio-Saucedo, A., & White, S. (2023). Development of 'gastrostomy tube - is it for me?', a web-based patient decision aid for people living with motor neurone disease considering having a gastrostomy tube placed. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2220743>
- White, S., O'Cathain, A., Halliday, V., Croot, L., & McDermott, C. J. (2023). Factors influencing decisions people with motor neuron disease make about gastrostomy placement and ventilation: A qualitative evidence synthesis. *Health Expectations : An International Journal of Public Participation in Health Care and Health Policy*, 26(4), 1418–1435. <https://doi.org/10.1111/hex.13786>
- Willemse, S. W., Harley, P., van Eijk, R. P. A., Demaegd, K. C., Zelina, P., Pasterkamp, R. J., van Damme, P., Ingre, C., van Rheenen, W., Veldink, J. H., Kiernan, M. C., Al-Chalabi, A., van den Berg, L. H., Fratta, P., & van Es, M. A. (2023). UNC13A in amyotrophic lateral sclerosis: from genetic association to therapeutic target. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 94(8), 649–656. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330504>
- Wonink, H. A., Kruithof, W. J., Goedee, H. S., & Beelen, A. (2023). Chronic inflammatory neuropathies and their impact on activities and participation. *European Journal of Neurology*, 30(7), 1928–1936. <https://doi.org/10.1111/ene.15815>
- Young, C. A., Ealing, J., McDermott, C. J., Williams, T. L., Al-Chalabi, A., Majeed, T., Talbot, K., Harrower, T., Faull, C., Malaspina, A., Annadale, J., Mills, R. J., Tennant, A., & TONIC Study Group. (2023). Measuring disability in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: the WHODAS 2.0-36, WHODAS 2.0-32, and WHODAS 2.0-12. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 24(1–2), 63–70. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2102926>
- Zaidman, C. M., Proud, C. M., McDonald, C. M., Lehman, K. J., Goedeker, N. L., Mason, S., Murphy, A. P., Guridi, M., Wang, S., Reid, C., Darton, E., Wandel, C., Lewis, S., Malhotra, J., Griffin, D. A., Potter, R. A., Rodino-Klapac, L. R., & Mendell, J. R. (2023). Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Ambulatory Patients (Aged ≥4 to <8 Years) with Duchenne Muscular Dystrophy: 1-Year Interim Results from Study SRP-9001-103 (ENDEAVOR). *Annals of Neurology*, 94(5), 955–968. <https://doi.org/10.1002/ana.26755>
- Zhen, C., Hou, Y., Zhao, B., Ma, X., Dai, T., & Yan, C. (2022). Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 13, 1051609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051609>

## **Kwaliteit van leven-onderzoek bij spierziekten: de prioriteit van de patiënt**

Mensen met een spierziekte weten uit eigen ervaring heel goed wat de gevolgen van een spierziekte kunnen zijn. Wat voor onderzoek vinden zij zinvol? Naast onderzoek naar genezing/het remmen van de ziekte (cure) is het voor patiënten ook van belang dat onderzoek plaatsvindt naar hun kwaliteit van leven (care). Manieren om klachten te verminderen of er beter mee te leren omgaan staan centraal in het kwaliteit van leven-onderzoek. Het gaat bijvoorbeeld om het testen van nieuwe trainingsvormen of de effecten van cognitieve gedragstherapie of mindfulness. Welke prioriteiten hebben patiënten op het gebied van kwaliteit van leven-onderzoek? Dat inventariseerde Spierziekten Nederland afgelopen jaar bij haar leden met een vragenlijst.

- Meer dan 1000 mensen deden mee.
- Ongeveer 85% had zelf een spierziekte (overige zijn ouders of naasten).
- Het ging vooral om volwassenen.
- Alle categorieën spierziekten waren vertegenwoordigd.

**De belangrijkste thema's waar kwaliteit van leven-onderzoek zich volgens de respondenten op zou moeten richten:**

### **Top 10**

- 1. Bewegprogramma's en trainen**
- 2. Vermoeidheid**
- 3. Pijn**
- 4. Mobiliteit en persoonlijke verzorging**
- 5. Deelname aan de maatschappij: participatie m.b.t. onderwijs, sport, hobby, werk**
- 6. Aan het werk blijven**
- 7. Alternatieve therapieën (bijvoorbeeld acupunctuur, supplementen, osteopathie)**
- 8. Psychologische impact van de spierziekte/ mentaal welzijn.**
- 9. Impact van onzichtbaarheid van spierziekten**
- 10. Arm-handfunctie**

*De resultaten zijn ook uitgewerkt per diagnosegroep. Bij vrijwel alle diagnosegroepen staan bewegprogramma's/trainen en vermoeidheid bovenaan de wensenlijst.*

Met de inventarisatie zet Spierziekten Nederland een eerste stap om samen met het veld tot een gezamenlijke prioriteitenlijst (een onderzoeksagenda) te komen, waarin alle partijen een gelijkwaardige inbreng hebben. Een zinvolle onderzoeksagenda vertegenwoordigt het belang van een brede groep patiënten en alle relevante stakeholders (fondsen, onderzoekers en zorgverleners)<sup>2</sup>. Daarover gaan patiënten en patiëntenvertegenwoordigers graag de dialoog aan.



### Take-home messages

- Voor mensen met een spierziekte staat kwaliteit van leven-onderzoek hoog op de wensen- en prioriteitenlijst.
- Patiënten en patiëntenvertegenwoordigers van Spierziekten Nederland weten welke onderzoekswensen prioriteit hebben per diagnosegroep. Daarover gaan zij graag de dialoog aan met alle relevante stakeholders.
- Partnerschap: Door patiënten vroegtijdig te betrekken bij onderzoek, vergroot je als onderzoeker de kans dat de uitkomsten beter aansluiten bij de behoeften en daarmee vergroot je de kwaliteit en relevantie van onderzoek.

### **Relevante literatuur**

1. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM, Howells DW, Ioannidis JP, Oliver S. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet*. 2014 Jan 11;383(9912):156-65. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62229-1. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24411644
2. [Onderzoeksagenda bepalen - Participatiekompas](#)
3. [Kennisagenda Revalidatiegeneeskunde - Revalidatie.nl](#)
4. [Kennisagenda - Nederlandse Vereniging voor Neurologie](#)
5. Nierse CJ, Abma TA, Horemans AM, van Engelen BG. Research priorities of patients with neuromuscular disease. *Disabil Rehabil*. 2013 Mar;35(5):405-12. doi: 10.3109/09638288.2012.694964. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22747255.

Door: Ingrid de Groot en Charlotte van Esch – Spierziekten Nederland

Neem voor meer informatie contact op met: [charlotte.van.esch@spierziekten.nl](mailto:charlotte.van.esch@spierziekten.nl).

## WAT IS ER AAN DE HAND?

Dr. H. Stephan Goedee, neuroloog en klinisch neurofysioloog, UMC Utrecht

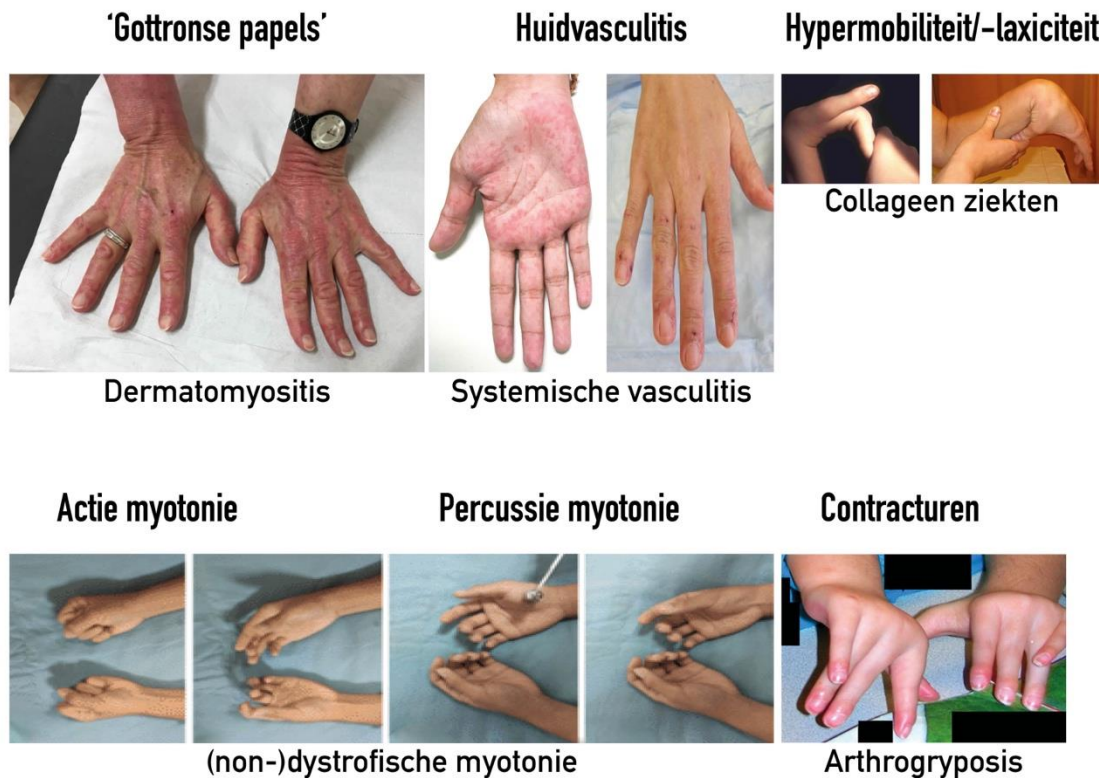
Dr. Saskia Houwen, revalidatiearts Raboud UMC

### Inleiding

De hand kan bij een breed spectrum van verschillende neuromusculaire aandoeningen betrokken zijn. Een systematische benadering op basis van patroonherkenning kan hierbij behulpzaam zijn, als leidraad in differentiaal diagnostische overwegingen en keuze van aanvullend onderzoek. In deze syllabusbijdrage hebben we gepoogd om hierin een overzicht te maken die praktische handvatten biedt. Een volledig overzicht van oorzaken valt buiten het bestek van deze bijdrage.

### Klinische benadering

Bij de klinische evaluatie bij patiënten met functiestoornissen aan de hand dient men zowel naar negatieve (motorisch, sensibel) als positieve symptomen (bijv. fasciculaties, krampen, myotonie, contracturen, afwijkingen huid/nagels ([figuur 1](#))) te vragen. Ook manifestaties hiervan buiten de hand kunnen wel degelijk relevant zijn, maar een uitputtende lijst valt buiten het bestek van deze syllabus. Naast de aard is ook de temporele evolutie van belang ((sub)acut/chronisch; stabiel/progressief/verbeterend). Een kritische beschouwing van de voorgeschiedenis en familieanamnese kunnen ook helpen, om mogelijk belangrijke verbanden te leggen met vermoedelijke achterliggende ziekteprocessen. Systematisch lichamelijk onderzoek sluit hierop aan, waarbij kennis van patronen van de prevalentie en een aantal unieke neuromusculaire oorzaken meer houvast kunnen bieden.



De spieren (in- en extrinsiek) en dermatomen van de hand worden geïnnerveerd door vezels van de wortels C6-T1, die uiteindelijk de nn. medianus, ulnaris en radialis vormen.[1] De extensoren van pols en hand (mm. extensor digitorum, brevis, minimi, indices, pollicis, carpi radialis en carpi ulnaris (ECR respectievelijk ECU), maar ook abductor pollicis longus) worden door n. radialis geïnnerveerd; het dermatoom van n. radialis reikt van dorsale deel van handrug en digiti I tm laterale deel IV.[1-3] De meerderheid van de pols- en vingerflexoren (mm. flexor carpi radialis (FCR), digitorum profundus en superficialis (FDP respectievelijk FDS), pollicis brevis en longus (FPL), palmaris longus) en klein deel intrinsieke handspieren (mm. abductor pollicis brevis (APB), opponens pollicis, lumbricalis 1 en 2) worden grotendeels door n. medianus geïnnerveerd; het dermatoom van de n. medianus beslaat het ventrale deel van handpalm en dig I tm laterale deel dig IV.[1-3] Het merendeel van de intrinsieke handspieren (mm. flexor palmaris brevis en digiti minimi (FDM), abductor digiti minimi (ADM), dorsale interossei (zoals 1 (FDI ook wel IOD1 genaamd), opponens digiti minimi, adductor pollicis, flexor pollicis brevis, lumbricalis 3 en 4) en enkele pols- en vingerflexoren (mm. flexor carpi ulnaris (FCU) en profundus voor dig IV en V) worden door de n. ulnaris geïnnerveerd; het dermatoom van n. ulnaris omvat het laterale deel van handrug- en palm, dig V en mediale deel van dig IV).[1-3] Door deze unieke anatomische innervatie, kan bij een lesie van deze armzenuwen een karakteristieke verdeling van spierzwakte en standsafwijkingen (vingers/pols) worden gezien (figuren 2).[2, 3] Deze patronen kunnen soms zelfs bijdragen om nader te lokaliseren binnen de zenuw, zoals proximale takken van de nn. medianus en radialis (interosseus anterior respectievelijk posterior syndroom).[2, 3] Ook kunnen combinaties van distributie spierzwakte helpen in differentiatie tussen zenuw, wortel (bijv. ulnaris vs C8) en plexus (tabel 1-3).[2] Sensibele symptomen en de verdeling daarvan zijn variabel en dragen daardoor in de praktijk vaak minder bij in dit onderscheid.

**Figuur 1. VOORBEELDEN PATRONEN SPIERZWAKTE - ARMZENUWEN**



**Tabel 1. OVERZICHT ANATOMISCHE LOKALISATIE 'ZWAKTE VINGERSTREKKERS'**

	Extensor digitorum	Brachioradialis	Triceps	Deltoideus
	<i>Vinger extensie</i>	<i>Elleboog flexie</i>	<i>Elleboog extensie</i>	<i>Schouder abductie</i>
n. interosseus posterior				
n. radialis (spirale groeve)				
n. radialis (oksel)				
Plexus brachialis (posterior cord)				
C7				

**Tabel 2. OVERZICHT ANATOMISCHE LOKALISATIE 'ZWAKTE VINGERSPREIDERS'**

	interossei	Abductor pollicis brevis	Extensor indicis
	<i>Vingers spreiden</i>	<i>Duim abductie</i>	<i>Extensie wijsvinger</i>
n. ulnaris (elleboog)			
Plexus brachialis (medial cord)			
Plexus brachialis (onderste)			
C8-T1			

**Tabel 3. OVERZICHT ANATOMISCHE LOKALISATIE 'ZWAKTE DUIM'**

	Abductor pollicis brevis	Flexor pollicis longus	Interossei
	<i>Duim abductie</i>	<i>Duim flexie</i>	<i>Vingers spreiden</i>
n. medianus (carpale tunnel)			
n. interosseus anterior			
n. medianus (proximaal)			
C8			

Tabel 3. OVERZICHT PATRONEN VAN NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN MET BETROKKENHEID HAND

	Mononeuropathie	Radiculopathie	Plexopathie	Polyneuropathie	Myopathie	Motor neuron ziekte	Neuromusculaire overgang
<b>Positieve symptomen</b>	Pijn +/-	Pijn +	Pijn +/-	Pijn +/-*** Tremor†	Krampen, stijfheid†	Fasciculaties	-
<b>Temporele evolutie</b>	Chronisch*	(sub)acuut	(sub)acuut	Chronisch, (sub)acuut††	Chronisch progressief, episodisch	Chronisch progressief	Fluctuerend
<b>Voorgeschiedenis</b>	-	-	<i>Diabetes</i>	<i>Diabetes, CTS</i>	Cataract, cardiaal	-	-
<b>Familie-anamnese</b>	<i>HNPP</i>	-	<i>HNA</i>	<i>CMT, TTR**</i>	Cataract, cardiaal	<i>FALS</i>	-
<b>Klinische patronen</b>	-Predikers hand <i>(medianus)</i>  - Klauwhand <i>(ulnaris)</i>	<u>Motorisch</u> : myotomaal  <u>Sensibel</u> : dermatomaal	<u>Motorisch</u> : multifocaal, FPL  <u>Sensibel</u> : vlekkerig	Asymmetrisch/ multifocaal, sensomotorisch <i>(multifocale CIDP,</i> <i>vasculitis) of</i> enkel motorisch	Actie/percussie myotonie <i>((non)dystrofische</i> <i>myotonie)</i>	Split-hand ( <i>ALS,</i> <i>Kennedy, dSMA)</i>  Reversed split-hand <i>(SMA, Hirayama)</i>	(a)symmetrisch, vingerextensoren meest aangedaan

	-Dropped wrist <i>(radialis)</i>			<i>(MMN)</i> danwel sensibel <i>(Wartenberg's migrant sensory neuritis)</i>	Zwakte diepe vingerflexoren <i>(IBM)</i>		
--	-------------------------------------	--	--	---	--	--	--

CTS = carpaletunnel syndroom; HNPP = erfelijke drukneuropathie; HNA = erfelijke neuralgische amyotrofie; CMT = Charco-Marie-Tooth, TTR = Transthyretine amyloidose; FALS – familiale amyotrofe laterale sclerose; FPL = flexor pollicis longus; MMN = multifocale motorische neuropathie; CIDP = chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie; IBM = inclusion body myositis; ALS = amyotrofe laterale sclerose; SMA = spinale spieratrofie; dSMA = distale SMA.

\*met uitzondering van traumatisch/iatrogeen \*\*CMT: vraag naar holvoeten, hamertenen; TTR: vraag naar CTS, polyneuropathie, autonome symptomen en cardiale klachten. \*\*\*mn bij mononeuritis multiplex, minder prominent bij (multifocale) CIDP; pijn kan ook bij GBS, dunne vezelbetrokkenheid bij diabetes en CIAP, en POEMS maar betreft dn doorgaans de voeten. †tremor kan mn bij CIDP en MMN, IgM geassocieerde neuropathie (+/- anti-MAG), kan ook bij sommige vormen van CMT. †stijfheid (myotonie) bij (non)dystrofische myotonie †† (sub)acuut bij mononeuritis multiplex, GBS en acute CIDP, porfyrie



Bij plexopathie in het kader van neuralgische amyotrofie (NA) zijn antecedente pijn en zwakte van FPL (naast zwakte van spieren schoudergordel) belangrijke aanwijzingen voor de diagnose.[4, 5] Overigens zijn er ook forme fruste NA met uitsluitend betrokkenheid van FPL.[5] Het is niet bekend of spierzwakte van FPL ook specifiek is voor andere oorzaken van plexopathie, maar ervaring uit de praktijk leert wel dat het behulpzaam kan zijn om verdeling van spierzwakte in arm in plexus brachialis te lokaliseren.

Bij de meeste vormen van polyneuropathie is betrokkenheid van de hand slechts bij een deel aanwezig en volgt dit doorgaans op eerdere zwakte en gevoelsstoornissen van de voeten en onderbenen (lengte-afhankelijke verdeling).[6, 7] Bij immuun-gemedieerde vormen, zoals chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) en multifocale motorische neuropathie (MMN) is er juist vaak en relatief vroeg in het beloop betrokkenheid van de hand. Spierzwakte zonder atrofie kan een belangrijke aanwijzing zijn voor CIDP en MMN. Bij ongeveer 2/3 van de patiënten met MMN, is langzaam progressieve (pijnloze) multifocale handspierzwakte de eerste uiting.[8, 9] Bij typische CIDP zijn spierzwakte en gevoelsstoornissen beiden aanwezig, waarbij dit doorgaans motor-dominante beeld gecombineerde zwakte van distale en proximale arm- en beenspieren toont.[10] Voor multifocale CIDP (voorheen Lewis-Summer syndroom, MADSAM of MIDN) is een debuut met multifocale handzwakte en relatief beperkte gevoelsstoornissen het meest karakteristiek.[10, 11] Focale CIDP -met slechts 1 armzenuw of plexus debuut- is in de praktijk zeer zeldzaam.[10] Andere CIDP varianten (distale, motorische en sensibele CIDP) hebben symmetrische betrokkenheid van handen en voeten.[10] Bij vasculitis neuropathie is mononeuritis multiplex de meest klassieke presentatie.[12, 13] Hierbij is er multifocale betrokkenheid van zenuwen, dientengevolge zwakte en gevoelsstoornissen met vaak prominente pijn.[13] Vasculitis kan in het kader van een systemische vasculitis zijn -gepaard met huid of andere orgaan betrokkenheid- of slechts beperkt zijn tot de perifere zenuwen.[12, 13] Bij het Guillain-Barré-syndroom (GBS) is zwakte in armen en benen de meest typische presentatie, er zijn ook meerdere varianten (oa cervicobrachiaal) waarbij een debuut met alleen zwakte in de handen in praktijk wel de uitzondering is.[14-17] Een zeldzame oorzaak van multifocale gevoelsstoornissen in de hand is Wartenberg's migrant sensory neuritis.[18] Ook andere verworven oorzaken van polyneuropathie – IgM neuropathie en amyloïdose (sensibel-dominant), POEMS (sensomotorisch) – kunnen spierzwakte en/of gevoelsstoornissen in de hand geven; dit is doorgaan symmetrisch en staat minder op de voorgrond dan symptomen aan de benen. Erfelijke neuropathieën zijn in de regel motor-dominant, de spierzwakte en atrofie van de intrinsieke hand- en voetspieren tot de karakteristieke standsafwijkingen leidt. Binnen de erfelijke neuropathieën vormt Charcot-Marie-Tooth type I de grootste groep, en zijn vooral erfelijke drukneuropathie (HNPP) en distale hereditaire motor neuropathie (dHMN) andere vormen die betrokkenheid van de hand kunnen geven.[19-21]

Binnen de myopathieën zijn er maar een beperkt aantal met zwakte van vingerflexoren als klassieke presentatie (IBM, myotone dystrofie).[22] Andere myopathieën waarbij vingerflexie zwakte is beschreven zijn: focale myopathie bij sarcoïdose, amyloïd myopathie, nemaline myopathie (ACTA1), GNE- en VCP-myopathie, dysferlinopathieën (Myoshi) en dystrophinopathieën (Becker), LGMD D3.[22] In een gevorderd stadium kan de handfunctie kan wel bij meerdere myopathieën ook meedoen, maar dit is dan veelal gecombineerd met spierzwakte in benen en/of proximaal in armen.

Motor neuron syndromen kunnen ook spierzwakte aan de handen geven. Amyotrofe laterale sclerose (ALS) en spinale spieratrofie (SMA) zijn sinds de vaccinatie voor het poliovirus, de meest prevalentie motor neuron syndromen. Bij ALS zijn de thenar spieren van de hand het meest aangedaan, dit wordt 'split-hand' genoemd; daarnaast lijkt juist de FPL gespaard te zijn ('split-hand plus').[23-25] Bij SMA en ziekte van Hirayama is er juist relatieve sparing van de thenar spieren en is de ADM preferentieel aangedaan ('reverse split-hand').[26, 27] Ook bij bepaalde vormen van distale SMA (mutaties in GARS), erfelijk spastische paraplegie (mutaties in REEP1 (SPG31), BSCL2 (Silver)) is er debuut van spierzwakte van de intrinsieke handspieren. Cervicale kanaalstenose, zeldzamere syringomyelie en spinale compressie door chronische liquorlekkage zijn bekende mimics van ALS, met een presentatie van zwakte van handspieren.[28-30]

Een zeldzamere presentatie van myasthenia gravis (MG) is distale spierzwakte van intrinsieke handspieren en/of vingerstrekkers.[31, 32] Dit kan langere tijd beperkt blijven tot de hand, maar ook uitbreiden naar andere spieren (proximaal arm, oculair, gegeneraliseerd).

#### **Aanvullend onderzoek**

Aanvullend onderzoek bij een patiënt die zich presenteert met symptomen aan de hand is vooral gericht op het verzamelen van voldoende ondersteunend bewijs voor de vermoedelijke klinische diagnose. Bij verdenking op een mononeuropathie volstaat is het raadzaam om een combinatie van gericht geleidingsonderzoek en zenuwechografie te overwegen. Echografie van zenuwen kan bijdragen om lokalisatie en aard van de neuropathie nader te duiden. Echter bij de klinische verdenking radiculopathie en plexopathie is de toegevoegde waarde van EMG waarschijnlijk beperkt en zal gericht MRI-onderzoek meer bijdragen.

Bij de verdenking polyneuropathie is een debuut van symptomen aan de hand is een alarmsymptoom; hiermee staan vooral verworven en mogelijk behandelbare vormen bovenaan in de differentiaaldiagnose. Voor deze vormen van polyneuropathie (bijv. multifocale CIDP en MMN) is naast bloedonderzoek ook uitgebreid geleidingsonderzoek (gericht op detectie van voldoende aanwijzingen voor demyelinisatie) aangewezen.[33] Bij een deel van de patiënten biedt het EMG desondanks onvoldoende ondersteuning en is er extra aanvullend onderzoek nodig, zoals zenuwechografie.[33-35]

Bij de verdenking myopathie met debuut aan de hand kan het EMG (naaldonderzoek) zinvol zijn. De karakteristieke kleine polyfasische motorunit potentialen met versnelde rekrutering zijn echter niet altijd aanwezig en het onderscheid met primair neurogene aandoeningen kan lastig zijn, zeker bij een asymmetrische myopathie met debuut aan de hand zoals IBM. Verder kan detectie van myotone ontladingen op EMG helpen om gericht genetisch onderzoek aan te vragen. Verder kan beeldvormend onderzoek van spieren (MRI en/of echografie) helpen bij het bepalen van patroon van spierbetrokkenheid. In de richtlijn voor IBM is thans opgenomen dat een afwijkend spiersignaal,

selectief van diepe vingerflexoren, ondersteunend is voor deze diagnose.[36] Ook antilichamen en CN1a kan verdere ondersteuning bieden.[37] Toch zal in veel gevallen uiteindelijk een spierbiopt nodig zijn om meer zekerheid te krijgen over de diagnose.[37]

Bij de verdenking van een motorneuron ziekte is de differentiaaldiagnose op volwassen leeftijd tamelijk uitgebreid. Dientengevolge is het pallet aan vereist aanvullend onderzoek divers, bij een debuut aan de hand zal afhankelijk van de verdere klinische context een combinatie van EMG en gericht MRI-onderzoek aangewezen zijn. Gestandaardiseerd naaldonderzoek kan hierbij helpen om voldoende neurofysiologische ondersteuning te vinden voor gegeneraliseerd verlies van perifere motorische neuronen. Voor de EMG-criteria wordt naar de internationale richtlijnen verwezen (revised El Escorial, Awaji en de recente Gold Coast criteria).[38-40] De aanwezigheid en verdeling van fasciculaties kan ook vrij sensitief met spierechografie worden onderzocht, echter dient men hierbij wel bewust te zijn van de lagere specificiteit (fasciculaties komen ook bij gezonden, spierkramp fasciculatie syndroom en andere neuromusculaire aandoeningen zoals MMN als belangrijke mimics van ALS). Bij de verdenking SMA heeft gericht genetisch onderzoek het EMG volledig vervangen, inmiddels is het ook opgenomen in de landelijke screening middels de hielprik bij pasgeborenen.

Een 'distale' myasthenia gravis met debuut van zwakte aan de hand is in de praktijk erg zeldzaam. Gericht EMG-onderzoek (repetitieve zenuwstimulatie) en bloedonderzoek naar aanwezigheid van antilichamen (acetylcholine receptor en MUSK) vormen hierbij de belangrijkste eerste diagnostische stappen.[31, 32]

Behandeling van de neuromusculaire aandoeningen met debuut aan de hand valt buiten het bestek van deze syllabus.

### **Behandelperspectief – aandacht voor de gestoorde handfunctie**

Naast deze diagnostische overwegingen is het van belang om als clinicus meer bewust te zijn wanneer de handfunctie in het gedrang kan zijn. Spierzwakte kan directe functionele consequenties hebben en daarnaast ook leiden tot structurele veranderingen zoals contracturen. Daarom is het belangrijk om tijdig de juiste interventies in te zetten om de handfunctie zo lang mogelijk te behouden, ook wanneer er sprake is van ziekteprogressie.

Preventie van contracturen. Bij de neuromusculaire hand kunnen er contracturen ontstaan als gevolg van een spierdisbalans bij zwakte. Zoals eerder beschreven kan er een '*intrinsic hand*' ontstaan of een verkorting van de lange vinger flexoren. Het vertragen van contractuurvorming is een onderwerp van discussie in de literatuur. *Wanneer moet je preventieve middelen inzetten? Hoe lang? Welk effect mag je verwachten? Hoe erg is het om contracturen te hebben?* Dit is per ziektebeeld verschillend. Bij SMA is onlangs aangetoond dat contractuurvorming niet een als hinderlijk wordt ervaren bij het uitvoeren van dagelijkse activiteiten. Bij Duchenne spiedystrofie zien we in de proximale armfunctie vaak in het begin van het tweede decennium verslechteren en rond de adolescentie wordt vaak een afname van de handfunctie gezien. Hierbij verkorten de lange vinger flexoren en komen vaak flexiecontracturen van vingers en pols voor al dan niet met een ulnair deviatie. Het advies is om bij

beginnende verkorting van de lange vingerflexoren te gaan rekken (bidhouding of op de handen zitten) enkele minuten per dag. Mocht de verkorting groter worden en polsextensie met gestrekte vinger maximaal 40 graden zijn, dan wordt de inzet van (nacht)spalken geadviseerd. Recent onderzoek laat zien dat de compliance hiervan laag is. Het is belangrijk barrières om spalken te dragen vooraf te adresseren en oplossingen te vinden om deze compliance te verhogen. Daarnaast is het van belang meer bewijs te verzamelen over wanneer spalken het beste ingezet kunnen worden en welk effect er verwacht mag worden.

Ten aanzien van het gebruik van de handen is het belangrijk om de positie van de hand in actie goed te ondersteunen. Bij een *'intrinsic hand'* is het belangrijk om de hyperextensie van de MCP-gewrichten tegen te gaan met behulp van een spalk(je) zodat het makkelijker wordt de hand te gebruiken. Ook de duimpositie verdient aandacht. Het is van belang om wat mogelijk is zo lang mogelijk te blijven doen. Daarnaast is de proximale armfunctie vaak bepalend bij het gebruik van de handen. Als het moeilijker wordt om je arm op te tillen om te reiken is het ook moeilijker om de handen te gebruiken. Inzet van een armondersteuner zorgt ervoor dat handen en armen actiever en op een natuurlijke manier worden ingezet. Ook hier is het belangrijk aandacht te hebben wanneer het ondersteunend is en wanneer het juist meer in de weg zit. Tijdig beginnen om dit momenten op een dag in te zetten is erg belangrijk, ook om compensaties vanuit andere spieren en vermoeidheid tegen te gaan. En zeker op kinderleeftijd kost het tijd om hieraan te wennen.

Mocht de handfunctie echt verder achteruitgaan, dan kan het zijn dat iemand meer afhankelijk wordt van zijn of haar omgeving. Gelukkig is er een indrukwekkende technologische ontwikkeling gaande waar ook binnen de hulpmiddelen veel gebruik van wordt gemaakt. Denk aan omgevingsbesturing, aangepaste controllers, en een robotarm. Maar ook wat ouderwetsere hulpmiddelen kunnen de zelfstandigheid vergroten ondanks een verminderde handfunctie, bijvoorbeeld een lang rietje om uit te drinken.

**Take Home messages**

- Hanteer een gestructureerde benadering bij de patiënt met gestoorde handfunctie, met gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Unieke patronen van verdeling spierzwakte en/of gevoelsstoornissen helpen bij het lokaliseren en differentiaaldiagnose.
- Ben als clinicus bewust van het belang van een goede handfunctie en de mogelijkheden als dit bedreigd wordt.
- Start op tijd met educatie van de patiënt en kijken welke aanvullende maatregelen passend zijn in de situatie voor zo lang mogelijk behoud van de handfunctie
- Streef naar zo lang mogelijk actief inzetten van de handen in de meest optimale positie, al dan niet ondersteund door hulpmiddelen
- Ook als de handfunctie al belemmerd is, zijn er veel mogelijkheden om een redelijke zelfredzaamheid te ondersteunen. Ergotherapeuten zijn vaak goed in het vinden van passende oplossingen.

## Referenties

1. Rigoard, P., *Atlas of Anatomy of the peripheral nerves: The Nerves of the Limbs – Expert Edition* 2021.
2. O’Brien, M., *Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System*. 5th ed. 2010: Saunders Ltd.
3. Staal, A. and J. van Gijn, *Mononeuropathies: Examination, Diagnosis and Treatment*. 1999.
4. van Alfen, N. and B.G. van Engelen, *The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 2): p. 438-50.
5. Van Eijk, J.J., J.T. Groothuis, and N. Van Alfen, *Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment*. *Muscle Nerve*, 2016. **53**(3): p. 337-50.
6. Vrancken, A.F., et al., *Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and successful aging of the peripheral nervous system in elderly people*. *Arch Neurol*, 2002. **59**(4): p. 533-40.
7. *Nederlandse Richtlijn polyneuropathie*. 2019.
8. Cats, E.A., et al., *Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy*. *Neurology*, 2010. **75**(9): p. 818-25.
9. Vlam, L., et al., *Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies*. *Nat Rev Neurol*, 2011. **8**(1): p. 48-58.
10. Van den Bergh, P.Y.K., et al., *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision*. *Eur J Neurol*, 2021. **28**(11): p. 3556-3583.
11. Rajabally, Y.A. and G. Chavada, *Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features*. *Muscle Nerve*, 2009. **39**(2): p. 206-20.
12. Collins, M.P., et al., *Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary*. *J Peripher Nerv Syst*, 2010. **15**(3): p. 176-84.
13. Gwathmey, K.G., et al., *Vasculitic neuropathies*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(1): p. 67-82.
14. van Doorn, P.A., et al., *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barre syndrome*. *Eur J Neurol*, 2023.
15. George, A., P. Abdurehiman, and J. James, *"Finger drop sign" in Guillain-Barre syndrome*. *Neurol India*, 2009. **57**(3): p. 282-6.
16. Tsvigoulis, G., et al., *Bilateral claw hand: an uncommon presentation of regional Guillain-Barre syndrome*. *J Neurol Sci*, 2013. **334**(1-2): p. 24-5.
17. Wang, S., S. Zhao, and Z. Zhang, *"Claw hand with a unilateral onset" as a regional variant of Guillain-Barre' syndrome: A case report*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(20): p. e20227.
18. Stork, A.C., et al., *Wartenberg's migrant sensory neuritis: a prospective follow-up study*. *J Neurol*, 2010. **257**(8): p. 1344-8.

19. Keller, M.P. and P.F. Chance, *Inherited neuropathies: from gene to disease*. Brain Pathol, 1999. **9**(2): p. 327-41.
20. Attarian, S., et al., *Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*. J Neurol, 2019.
21. McMacken, G., et al., *Inherited neuropathies with predominant upper limb involvement: genetic heterogeneity and overlapping pathologies*. Eur J Neurol, 2021. **28**(1): p. 297-304.
22. Nicolau, S., T. Liewluck, and M. Milone, *Myopathies with finger flexor weakness: Not only inclusion-body myositis*. Muscle Nerve, 2020. **62**(4): p. 445-454.
23. Kiernan, M.C. and M.R. Turner, *Lou Gehrig and the ALS split hand*. Neurology, 2015. **85**(22): p. 1995.
24. Menon, P., et al., *Split-hand plus sign in ALS: differential involvement of the flexor pollicis longus and intrinsic hand muscles*. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2013. **14**(4): p. 315-8.
25. Corcia, P., et al., *Split-hand and split-limb phenomena in amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, electrophysiology and clinical manifestations*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021. **92**(10): p. 1126-1130.
26. Singh, R.J., et al., *Reverse split hand syndrome: Dissociated intrinsic hand muscle atrophy pattern in Hirayama disease/brachial monomelic amyotrophy*. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2017. **18**(1-2): p. 10-16.
27. Gunther, R., et al., *Motor Unit Number Index (MUNIX) of hand muscles is a disease biomarker for adult spinal muscular atrophy*. Clin Neurophysiol, 2019. **130**(2): p. 315-319.
28. van Es, M.A., et al., *Amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet, 2017. **390**(10107): p. 2084-2098.
29. de Carvalho, M. and M. Swash, *Diagnosis and differential diagnosis of MND/ALS: IFCN handbook chapter*. Clin Neurophysiol Pract, 2024.
30. Morishima, R., et al., *Brachial multisegmental amyotrophy caused by cervical anterior horn cell disorder associated with a spinal CSF leak: a report of five cases*. J Neurol, 2019. **266**(11): p. 2679-2684.
31. Nations, S.P., et al., *Distal myasthenia gravis*. Neurology, 1999. **52**(3): p. 632-4.
32. Werner, P., et al., *Distal myasthenia gravis frequency and clinical course in a large prospective series*. Acta Neurol Scand, 2003. **108**(3): p. 209-11.
33. Goedee, H.S. and Y.A. Rajabally, *Evidence base for investigative and therapeutic modalities in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy*. Neurodegener Dis Manag, 2022. **12**(1): p. 35-47.
34. Herraets, I.J.T., et al., *Nerve ultrasound improves detection of treatment-responsive chronic inflammatory neuropathies*. Neurology, 2020.
35. Herraets, I.J.T., et al., *Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study*. Neurology, 2020.
36. Leeuwenberg, K.E., et al., *Ultrasound can differentiate inclusion body myositis from disease mimics*. Muscle Nerve, 2020. **61**(6): p. 783-788.

37. Greenberg, S.A., *Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis*. Nat Rev Rheumatol, 2019. **15**(5): p. 257-272.
38. de Carvalho, M., et al., *Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS*. Clin Neurophysiol, 2008. **119**(3): p. 497-503.
39. Shefner, J.M., et al., *A proposal for new diagnostic criteria for ALS*. Clin Neurophysiol, 2020. **131**(8): p. 1975-1978.
40. Costa, J., M. Swash, and M. de Carvalho, *Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review*. Arch Neurol, 2012. **69**(11): p. 1410-6.