

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND  
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN 2025**

**“Spoedzorg voor spierziekten”**

**Vrijdag 10 januari 2025**

**Hybride**

**Samengesteld door:**

Dr. Jonne Doorduin  
Hélène Krijger Msc.  
Dr. Marc Jansen  
Dr. Erik Niks  
Prof. Dr. Nicol Voermans  
Dr. Marc Snoeck  
Dr. Janneke Schilder  
Drs. Ries van den Biggelaar

**Symposiumcommissie**

Dr. Joost Raaphorst  
Dr. Erik Niks  
Dr. Mayienne Bakkers  
Dr. Nadine van der Beek  
Dr. Anne Bruijnes  
Dr. Stephan Goedee  
Dr. Saskia Lassche  
Dr. Annerieke van Groenestijn  
Dr. Karlien Mul



**SPIERZIEKTEN CENTRUM  
NEDERLAND**



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

**Network**  
Neuromuscular  
Diseases (ERN EURO-NMD)

Met dank aan de sponsoren

**argenx**

**CSL Behring**

**PROTHYA**  
BIOSOLUTIONS  
Creating Value, Sustaining Life

**ucb** Inspired by patients.  
Driven by science.

**sanofi**

**PTC**  
THERAPEUTICS

**Takeda**

*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
SPIEREN TRAINEN OP DE IC: EEN GOED IDEE?	7
ACUTE ZWAKTE BIJ KINDEREN	11
SPIEREN OVER HUN TOEREN – RABDOMYOLYSE EN MALIGNIE HYPERTHERMIE	17
ADEMHALINGSPROBLEMEN BIJ SPIERZIEKTEN: GEEN LUCHTIG ONDERWERP	25

## **PROGRAMMA 10 januari**

08.45 Ontvangst en registratie

**Voorzitter van het ochtendprogramma is Saskia Lassche**

09.25 **Opening**  
Saskia Lassche, neuroloog Zuyderland MC

09.30 **Update Spierziekten Centrum Nederland**  
Esther Brusse, voorzitter Spierziekten Centrum Nederland, neuroloog Erasmus MC

09.40 **Spieren trainen op de IC: een goed idee?**  
Jonne Doorduyn, technisch geneeskundige Radboudumc  
Hélène Krijger, fysiotherapeut Amsterdam UMC

10.10 **Nieuwsflits van expertisecentrum**  
Video

10.20 **Acute zwakte bij kinderen**  
Marc Jansen, kinderarts immunoloog-reumatoloog UMCU  
Erik Niks, kinderneuroloog LUMC

10.50 **Pauze**

11.20 **Nieuwsflits van expertisecentrum**  
Video

11.30 **Spieren over hun toeren – rhabdomyolyse en maligne hyperthermie**  
Nicol Voermans, neuroloog Radboudumc  
Marc Snoeck, anesthesioloog CWZ

12.00 **Nieuwsflits van expertisecentrum**  
Video

12.10 **Lunch**

**Voorzitter van het middagprogramma is Joost Raaphorst, neuroloog Amsterdam UMC**

- 13.10 **Samenvatting NMZ symposium donderdag**  
Remko Goossens, postdoctoraal onderzoeker LUMC
- 13.40 **Uitreiking Annual NL-NMD thesis Awards en voordracht prijswinnaars**
- 14.10 **Nieuwsflits van het expertisecentrum**  
Video
- 14.20 **Pauze**
- 14.50 **Ademhalingsproblemen bij spierziekten: geen luchtig onderwerp**  
Janneke Schilder, revalidatiearts Amsterdam UMC  
Ries van den Biggelaar, longarts Erasmus MC
- 15.20 **Quiz**  
Wesley Reintjes, neuroloog Radboudumc  
Loes van Boxmeer, neuroloog UMCU
- 15.55 **Sluiting**
- 16.00 Borrel

## **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)

## **Spiere trainen op de IC: een goed idee?**

Jonne Doorduyn, technisch geneeskundige Radboudumc

Hélène Krijger, fysiotherapeut Amsterdam UMC

Deze presentatie richt zich op het belang van vroegmobilisatie en ademspiertraining bij patiënten op de Intensive Care (IC) met IC verworven spierzwakte. Tijdens de presentatie wordt een casus van een jonge dame met Anti-NXP2- positieve dermatomyositis besproken. Hierbij heeft mevrouw ernstige IC-verworven spierzwakte, respiratoire insufficiënte, maar tevens ook nog multifactoriële lage belastbaarheid en een zwaar gecompliceerd beloop: o.a. nefrotisch syndroom. Mevrouw heeft 2 jonge kinderen o.a. een 4 maanden oude dochter. Het is soms een enorme uitdaging van verschillende problemen en verschillende betrokken disciplines, waarbij samenwerking en afstemming zeer belangrijk zijn. De casus illustreert niet alleen de potentiële voordelen maar ook de complexiteit van het toepassen van vroegmobilisatie en ademspiertraining in een kwetsbare populatie.

IC-verworven spierzwakte, waaronder die van de ademhalingspijeren, is een veelvoorkomende complicatie bij kritisch zieke patiënten, gekenmerkt door diffuse spierzwakte die zich ontwikkelt tijdens een verblijf op de IC. De oorzaken van IC-verworven spierzwakte zijn multifactorieel. Inactiviteit speelt een belangrijke rol, maar ook systemische ontstekingsreacties, hyperglykemie en het gebruik van sedativa of corticosteroiden dragen bij aan spieratrofie en functieverlies (1). De prevalentie wordt geschat op 25-50% bij patiënten met een langdurige IC-opname (1). Daarnaast veroorzaakt mechanische beademing ook specifiek schade aan de ademspieren, in het bijzonder het diafragma. Te veel ondersteuning van de beademingsmachine kan leiden tot atrofie van de ademspieren door inactiviteit, terwijl te weinig ondersteuning van de beademingsmachine kan leiden tot overbelasting en beschadiging van spiervezels van het diafragma (2). (Adem)spierzwakte op de IC kan leiden tot verminderde lichamelijke functionaliteit, langere tijd nodig voor ontwennen van de beademing (weaning) en het leidt vaak tot een langere hersteltijd en slechtere prognose (3-6).

De behandeling van IC-verworven (adem)spierzwakte bestaat voornamelijk uit preventieve strategieën, zoals het voorkomen van hyperglykemie, toediening van vroege parenterale voeding en minimale sedatie (1). Daarnaast is er substantieel bewijs voor vroegmobilisatie en zijn de risico's minimaal (7-15). Vroegmobilisatie betekent het zo snel mogelijk activeren en bewegen van patiënten tijdens hun verblijf op de IC, zelfs terwijl ze nog afhankelijk zijn van mechanische beademing of andere ondersteunende therapieën. In Nederland is er een behandelprotocol: fysiotherapie op de IC (16). Dit is de leidraad waarmee fysiotherapeuten aan de slag gaan.

Vanuit de fysiotherapie zijn er rode vlaggen voor het mobiliseren uit bed en actieve fysiotherapie bij een intensive care patiënt (16). Onderstaande criteria gelden als (relatieve) contra indicatie voor het mobiliseren uit bed en actieve fysiotherapie bij een IC patiënt. Er is altijd overleg met verpleging over de situatie op dat moment, zo nodig wordt er met de intensivist overlegd.

#### Criteria (16):

- Hartslag
  - Recent myocard ischemie
  - Hartfrequentie < 40 en > 130
- Bloeddruk : Map < 60mmHg en > 110 mmHg
- Saturatie  $\leq$  90%
- Beademingsparameters
  - $FiO_2 \geq 0.6$  (60%)
  - $PEEP \geq 10$ cm H<sub>2</sub>O
- Ademhalingsfrequentie: Ademhalingsfrequentie > 40 p/min
- Bewustzijnsniveau van patiënt: RASS score: -4, -5, 3, 4
- Dosis inotropica:
  - Hoge dosis inotrope: Dopamine  $\geq 10$  mcg/kg/min
- Temperatuur  $\geq 38,5$  graden Celsius of  $\leq 36$  graden Celsius
- Overige: Klinische blik, Zweten, Afwijkende gelaatskleur, Pijn, Vermoeidheid
- Chirurgische contra-indicaties (o.a. instabiele fracturen, botlap, open buik/horax)
- Aanwezigheid van lijnen die mobilisatie onveilig maken
- Neurologisch instabiel: ICP  $\geq 20$  cmH<sub>2</sub>O

Naast vroegmobilisatie kunnen de ademhalingsspieren worden getraind met ademspiertraining. Dit kan zowel inspiratoir (IMT) als expiratoir (EMT). Deze training kan worden ingezet bij patiënten bij wie een verminderde ademspierkracht gemeten wordt (conform normwaarden voor leeftijd en geslacht) (16). Er is geen eenduidig bewijs dat ademspiertraining een positief effect heeft op de beademingsduur, ligduur of overleving van IC patiënten (17-19). Een recent goed uitgevoerde RCT laat geen voordeel zien van ademspiertraining ten opzicht van een controle groep (17).

De criteria die zijn vastgesteld om voor het starten van een MIP meting (16):

- Patiënt is wakker en kan opdrachten uitvoeren
- $PEEP \leq 10$  cmH<sub>2</sub>O
- Pressure support  $\leq 15$  cmH<sub>2</sub>O
- $FiO_2 < 0.60$
- Indien patiënt aan de beademing is: 1 min kunnen ademen zonder beademing ondersteuning, eventueel na preoxygenatie. Dient 3 teugen te kunnen volhouden.

Wanneer gestart wordt met ademspiertraining is het streven naar dagelijkse behandeling (5-7 dagen per week) (16)

- 6-8 herhalingen per set
- 3-5 sets per dag



- Borg score voor vermoeidheid en dyspneu van 0-10: trainen op borg score: 4-6
- Ophogen met training intensiteit van 5 % MIP , indien borg vermoeidheid < 5

Bij de mevrouw uit de casus zijn verschillende fysiotherapeutische behandelingen ingezet: bedfiets, spierstimulatie, geleid actief bewegen, rompbalanstraining en er is gebruik gemaakt van het opzitprotocol.

## Literatuur

1. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020; 46: 637-653.
2. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1441-1452.
3. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM, Canadian Critical Care Trials G. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293-1304.
4. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, Matecki S, Duguet A, Similowski T, Jaber S. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 213-219.
5. Beduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, Grelon F, Runge I, Nicolas T, Grange S, Barberet G, Guitard PG, Frat JP, Constan A, Chretien JM, Mancebo J, Mercat A, Richard JM, Brochard L, Group WS, the RNdd. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 772-783.
6. Dres M, Jung B, Molinari N, Manna F, Dube BP, Chanques G, Similowski T, Jaber S, Demoule A. Respective contribution of intensive care unit-acquired limb muscle and severe diaphragm weakness on weaning outcome and mortality: a post hoc analysis of two cohorts. *Crit Care* 2019; 23: 370.
7. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874-1882.
8. Morris PE, Berry MJ, Files DC, Thompson JC, Hauser J, Flores L, Dhar S, Chmelo E, Lovato J, Case LD, Bakhru RN, Sarwal A, Parry SM, Campbell P, Mote A, Winkelman C, Hite RD, Nicklas B, Chatterjee A, Young MP. Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2694-2702.
9. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, Heim M, Houle T, Kurth T, Latronico N, Lee J, Meyer MJ, Peponis T, Talmor D, Velmahos GC, Waak K, Walz JM, Zafonte R, Eikermann M, International Early S-gMRI. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1377-1388.
10. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med* 2017; 43: 171-183.
11. Investigators TS, the ACTG, Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Brickell K, Broadley T, Buhr H, Gabbe BJ, Gould DW, Harrold M, Higgins AM, Hurford S, Iwashyna TJ, Serpa Neto A, Nichol AD, Presneill JJ, Schaller SJ, Sivasuthan J, Tipping CJ, Webb S, Young PJ. Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 2022; 387: 1747-1758.

12. Paton M, Chan S, Tipping CJ, Stratton A, Serpa Neto A, Lane R, Young PJ, Romero L, Broadley T, Hodgson CL. The Effect of Mobilization at 6 Months after Critical Illness - Meta-Analysis. *NEJM Evid* 2023; 2: EVIDoa2200234.
13. Paton M, Chan S, Serpa Neto A, Tipping CJ, Stratton A, Lane R, Romero L, Broadley T, Hodgson CL. Association of active mobilisation variables with adverse events and mortality in patients requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2024; 12: 386-398.
14. Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, van der Schaaf M. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clinical rehabilitation* 2015; 29: 1051-1063.
15. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 1543-1554.
16. Sommers J, Dettling D, Van der Schaaf M. Behandelprotocol Fysiotherapie op de Intensive Care. *KNGF* 2021.
17. Van Hollebeke M, Poddighe D, Hoffman M, Clerckx B, Muller J, Louvaris Z, Hermans G, Gosselink R, Langer D. Similar Weaning Success Rate with High-Intensity and Sham Inspiratory Muscle Training: A Randomized Controlled Trial (IMweanT). *Am J Respir Crit Care Med* 2024.
18. Bissett B, Leditschke IA, Green M, Marzano V, Collins S, Van Haren F. Inspiratory muscle training for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. *Aust Crit Care* 2019; 32: 249-255.
19. Elkins M, Dentice R. Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic review. *Journal of physiotherapy* 2015; 61: 125-134.

## Acute zwakte bij kinderen

Bijdrage syllabus van het symposium Neuromusculaire Ziekten van het Spierziekten Centrum Nederland op 10 januari 2024

M.H.A. Jansen en E.H. Niks

Het optreden van acute zwakte bij kinderen is een diagnostische uitdaging de kinderarts en neuroloog. Hoewel een heel aantal oorzaken overlappen met die bij (jong)volwassenen is er een aantal specifieke aandoeningen die met name op de kinderleeftijd optreden zoals de acute flaccid myelitis (AFM) geassocieerd met het entero D68 virus. Daarnaast zijn er verschillen tussen kinderen en volwassenen in de frequentie van presenterende symptomen zoals de op de voorgrond staande pijn bij kinderen met het Guillain-Barré syndroom (GBS). Onderzoek in de acute setting is lastig door de ongerustheid bij ouders en de voor het kind indrukwekkende omgeving van een spoedeisende hulp. Tijd, aandacht en improvisatievermogen zijn belangrijk bij de anamnese en het onderzoek. Vraag naar het beloop van de klachten, de verdeling van zwakte, het bestaan van sensibele of autonomen verschijnselen, uitlokkende factoren en de familie anamnese.

Klinisch is met name bij jonge kinderen zwakte van de armen veel moeilijker met zekerheid vast te stellen dan dat van de benen. Als in een vroege fase van de neuromusculaire aandoening voornamelijk de benen zijn betrokken is het onderscheid met aandoeningen van het myelum dan ook lastig. MRI onderzoek is lastiger door de vaak noodzakelijke algehele anesthesie, maar is vaak van toegevoegde waarde, niet alleen bij het uitsluiten van een myelitis transversa, maar ook voor het aantonen van specifieke afwijkingen bij AFM of een (dermato)myositis. Ook voor het EMG is de drempel bij kinderen hoger dan bij volwassenen. Hierbij helpen wel recente ontwikkelingen in de behandeling van angst rondom ingrepen zoals het steeds meer beschikbaar komen van lachgassedatie. Tijdens de voordracht worden een aantal illustratieve casus besproken. Onderstaand staat een uitgebreider, maar zeker niet volledig overzicht van meer voorkomende aandoeningen, ingedeeld naar lokalisatie in het perifere zenuwstelsel.

## Voorhoorn

Enterovirussen kunnen leiden tot acute uitval van het motorisch neuron. Eén van de meest bekende, polio, komt door de komst van vaccinatie in de westerse wereld vrijwel niet meer voor. In de acute setting is er vooral zwakte van de ledematen en axiale en ademhalingspijnen, maar bulbaire zwakte kan ook voorkomen. Polio like (West Nile virus) komt met name voor bij ouderen en chronisch zieken, maar is ook beschreven bij kinderen. [Herring 2019] De combinatie met encephalitis en/of meningitis, kan het lastig maken welk aspect van het functieverlies wordt veroorzaakt door neuromusculaire zwakte. Bij kinderen is vanaf 2014 een vorm van acute flaccid myelitis (AFM) beschreven die veroorzaakt wordt door het enterovirus D68 dat binnen enkele dagen een snel progressieve en vaak asymmetrische spierzwakte geeft met betrokkenheid van de ademhaling en bulbaire spieren. Het herstel is helaas vaak onvolledig en sommige kinderen blijven afhankelijk van

ademhalingsondersteuning. [Knoester 2019] Bij de diagnostiek is het belangrijk te weten dat het virus met name aantoonbaar is in materiaal uit de luchtwegen dat vroeg in het beloop is afgenomen. Er is helaas geen bewezen behandeling hoewel IVIg wordt aangeraden.

### Zenuwwortels en perifere zenuwen

Het Guillain-Barré syndroom (GBS) is de meest voorkomende oorzaak van acute verlamming bij kinderen. Met name bij kinderen onder de 6 jaar is het percentage foutieve diagnoses bij debuut hoger en betrof dan bijvoorbeeld coxitis of meningitis. [Roodbol 2011] De uitlokkende infectie is veel minder vaak met een *Campylobacter jejuni* zoals bij volwassenen en betreft vaker de luchtwegen onder andere als gevolg van *Mycoplasma pneumoniae* betrokkenheid. Een belangrijk onderscheid tussen GBS en AFM is de veelal symmetrische zwakte bij GBS en het feit dat sensibele klachten ontbreken bij AFM. Ook de tijd tussen het begin van de symptomen en ziekenhuisopname bij AFM korter en de prognose veel slechter. [Helfferich 2022] Pijn bij presentatie van GBS op de kinderleeftijd komt veel voor en kan een belangrijk uitdaging geven bij het lichamelijk onderzoek. De kans op een recidiverende vorm van GBS is gelukkig heel laag, maar veel kinderen houden helaas last van vermoeidheid, pijn en tintelingen en de impact op het latere leven kan groot zijn. [Roodbol 2014] Varianten van GBS zijn de acute motorische axonale neuropathie (AMAN) en het Miller-Fisher syndroom dat gepaard gaat met vaak mildere zwakte, zwakte van de oogspieren en ataxie.

### Neuromusculaire overgang

Bij de gegeneraliseerde vorm van myasthenia gravis (MG) is er vrijwel altijd ook sprake van betrokkenheid van de extraoculaire spieren hetgeen leidt tot wisselende en asymmetrische ptosis en/of diplopie. Hoewel bij kinderen vaker dan bij volwassenen antistoffen afwezig zijn geeft zogenaamde seronegatieve myasthenie over het algemeen een mildere zwakte waarbij er meer tijd is voor uitgebreide analyse. Seroconversie is mogelijk en herhaling van de bepaling van antistoffen zinvol. Myasthenia gravis met MuSK antilichamen wordt ook bij kinderen gekenmerkt door frequente betrokkenheid van de bulbaire spieren en axiale zwakte. Dit geeft in de acute situatie ernstige slikproblemen en respiratoire insufficiëntie en kan snel progressief verlopen. De behandeling volgt in grote lijnen die van volwassenen, maar de risk-benefit balans van chronische immuunsuppressie vereist speciale aandacht. [O'Connell 2020] De congenitale myasthenie syndromen leiden tot meer chronische spierzwakte, vaak al aanwezig bij de geboorte met daarbovenop wisselingen. Plotse exacerbaties zijn bekend bij sommige vormen waaronder de rapsyne mutaties en ChaT deficiënties. Iatrogeen kan toediening van pyridostigmine bij Dok7 mutaties tot plotse verslechtering leiden. Dit is reden om af te zien van een neostigminetest bij de verdenking op een congenitale myasthenie als er geen genetische diagnose bekend is.

De afgifte van acetylcholine in de neuromusculaire overgang wordt ook verstoord door toxines zoals dat van de *Clostridium botulinum* bacterie in het geval van Botulisme. Besmetting treedt op via inname van besmet voedsel of stoffen uit de omgeving. Klassiek is de overdracht via honing. Zwakte

is met name bulbaire en kan dus leiden tot respiratoire complicaties, maar kan ook afdalen naar de ledematen. Er zijn verwijde pupillen (mydriasis), oogbewegingsstoornissen, urine retentie en darmmotiliteitsstoornissen. [Goldberg 2023]

## Spier

Acute spierzwakte kan optreden in het kader van decompensatie van onderliggende metabole aandoeningen waaronder stoornissen in het koolhydraat- en vetzuurmetabolisme bijvoorbeeld uitgelokt door overmatige inspanning. Hierbij kan rhabdomyolyse optreden dat acute behandeling met intraveneuze vochttoeslag vereist om nierschade te voorkomen. Belangrijk is te realiseren dat dit ook een presenterend symptoom kan zijn van een niet eerder gediagnosticeerde genetische aandoening. De periodieke paralyse zijn genetische aandoeningen waarbij de diagnose vaak al in de familie bekend is door autosomaal dominante overerving, maar ook de novo mutaties kan betreffen. Daarnaast kunnen aangedane ouders heel milde symptomen hebben waardoor de diagnose nog niet is gesteld. Zwakte is met name proximaal met sparen van de ademhaling en de oculobulbaire spieren. Bij de hypokaliëmie periodieke paralyse ontwikkelt de vooral zwakte zich in minuten tot uren en wordt uitgelokt door onder andere rust na overmatige inspanning, koolhydraatrijk eten en kou. Aanvallen treden ook vaak op in de vroege ochtend of bij het ontwaken. De behandeling bestaat bij milde symptomen uit orale kalium inname. Intraveneuze behandeling en opname is zelden nodig. Het merendeel van de patiënten heeft een mutatie in het CACNA1S of SCN4A gen. Mutaties in SCN4A kunnen ook aanleiding geven tot hyperkaliëmie periodieke paralyse waarbij naast de eerder genoemde triggers als kou en inspanning ook kalium inname en vasten kan leiden tot plotse zwakte. Het Andersen-Tawil syndroom wordt naast de periodieke paralyse gekenmerkt door uiterlijke kenmerken waaronder kleine lengte, brede neusbrug, laagstaande oren en syndactylie. Het is belangrijk hierbij een ECG te maken om een verlengd QT interval te diagnosticeren. Infectieuze myositis bij kinderen kan het gevolg zijn van respiratoire infecties zoals influenza A en B of enterovirus. Hierbij is het CK meestal sterk verhoogd. De prognose is gunstig vooropgesteld dat een eventuele rhabdomyolyse adequaat wordt behandeld.

Juvenile dermatomyositis (JDM) is een zeldzame, systemische auto-immuunziekte bij kinderen. JDM behoort tot de idiopathische inflammatoire myopathiën, een heterogene groep van ziekten gekenmerkt door chronische spierontsteking. In een recente Nederlandse cohortstudie wordt de incidentie van JDM geschat op 2.85 gevallen per miljoen kinderen per jaar en de mediane leeftijd bij diagnose is 6-7 jaar. Snelle herkenning en multidisciplinaire behandeling en monitoring zijn cruciaal voor een optimale uitkomst.

Kenmerkend zijn huidafwijkingen (zoals Gottronse papels) en proximale spierzwakte, vooral van schouder- en bekkengordel. Ook pharynxspieren, ademhalingsspieren, myocard en musculatuur van het maag-darmkanaal kunnen bij het ziekteproces betrokken zijn. Andere organen, met name de longen, kunnen ook aangedaan zijn. Een zeldzame amyopathische vorm komt voor, waarbij spierzwakte ontbreekt. JDM onderscheidt zich van polymyositis omdat hier de typische

huidafwijkingen ontbreken; deze laatste vorm wordt vaker gezien als onderdeel van systemische auto-immuunziekten zoals mixed connective tissue disease.

JDM wordt beschouwd als een vasculopathie met ischemie als gevolg. Histologisch worden vasculopathie, perifasciculaire atrofie en complementactivatie (C5-9) gevonden. Genetische predisposities omvatten HLA-DRB1\*0301 en polymorfismen in TNF- $\alpha$  en IL-1. Er is waarschijnlijk sprake van een antistofgemedeerde afweerreactie gezien er bij de meerderheid van de patiënten met JDM myositis-specifieke (MSA) of myositis-geassocieerde antistoffen (MAA) worden aangetoond. Deze antistoffen zijn geassocieerd met klinische fenotypen, zoals calcinosis cutis bij NXP2-positieve patiënten en ernstige interstitiële longziekte bij MDA-5. De laatste pathofysiologische inzichten tonen een belangrijke rol voor ontregeling van het type 1 interferon pathway in het ontstaan en het onderhouden van de ziekteactiviteit in JDM.

JDM presenteert zich met huidafwijkingen (heliotroop erytheem, Gottronse papels) en symmetrische proximale spierzwakte. De ziekte kan acuut of sluipend beginnen, waarbij de diagnose vaak pas laat wordt gesteld. Algemene symptomen zijn lusteloosheid, vermoeidheid en gedragsveranderingen. Spierzwakte manifesteert zich door vaker vallen, onhandigheid en moeite met uiteenlopende activiteiten, zoals traplopen, het oprapen van voorwerpen, het hoofd optillen vanuit liggende houding, omhoogkomen vanuit zittende of liggende houding (teken van Gower), aan- en uitkleden, en de armen boven het hoofd heffen. Slikklachten en onduidelijke spraak kunnen een voorteken zijn van respiratoire insufficiëntie. Soms zijn de aangedane spieren pijnlijk, als gevolg van ontsteking van de fasci. Ook gewrichtsklachten komen voor, hoewel artritis zeldzaam is. De huidafwijkingen kunnen voorafgaan aan spierklachten. Bij lichamelijk onderzoek wordt meestal symmetrische proximale spierzwakte van armen, benen, nek- en rompmusculatuur gevonden, maar de distale spieren kunnen ook betrokken zijn. De spieren zijn vaak pijnlijk bij rek en palpatie. Er kunnen contracturen aanwezig zijn. Peesreflexen blijven intact. Aan de huid zijn een V-vormig exantheem op hals en nek, kenmerkend heliotroop exantheem met periorbitaal oedeem, en Gottronse papels op strekzijden van vingers te zien. Vasculitis uit zich in teleangiëctasieën, splinterbloedinkjes en ulceracae op drukpunten. Bij een deel van de kinderen met JDM ontstaan calcificaties in huid of spieren.

De diagnose wordt gesteld op basis van kliniek, huidafwijkingen en myositis. Een spierbiopsie is niet nodig bij typische presentatie, wel als de huidsymptomen ontbreken. Bloedonderzoek toont verhoogde spierenzymen (CK, LDH), alhoewel het CK vals-normaal kan zijn bij ernstige en langdurig bestaande myositis. Bij vrijwel alle JDM patiënten zijn de IFN type I (en II) biomarkers verhoogd bij diagnose. Beeldvorming (MRI) toont inflammatie in spieren en fascies. Myositis-antistoffen (zoals anti-MDA-5) worden gebruikt voor subtypering en risicoschatting.

De behandeling richt zich op remissie-inductie met corticosteroïden (methylprednisolon pulses gevolgd door prednisolon oraal) in combinatie met met steroïdsparende immunosuppressieve therapie (DMARDs), meestal methotrexaat dan wel ciclosporine, mycofenolaat of tacrolimus. Intraveneuze gammaglobulinen kunnen toegevoegd worden aan de behandeling bij onvoldoende respons. Bij refractaire ziekte of een relapse kan gebruik gemaakt worden van B-cel depletende therapieën (Rituximab) of Janus Kinase (JAK)-STAT remmers. Daarnaast is fysiotherapie essentieel voor herstel van spierfunctie en preventie van contracturen.

De mortaliteit is 3-10% (al lijkt dit percentage de laatste jaren door snellere en betere behandeling verder te dalen) en wordt vooral veroorzaakt door complicaties in de acute fase zoals pneumonitis en respiratoire insufficiëntie. De meeste kinderen bereiken inactieve ziekte maar in ongeveer de helft van de gevallen is er sprake van relapses of refractaire ziekte. Chronische contracturen en calcificaties kunnen de kwaliteit van leven verminderen. De meeste patiënten bereiken een redelijke functionele uitkomst, maar langdurige restverschijnselen zoals verminderde inspanningstolerantie komen frequent voor. Bovendien geeft met name de langdurige behandeling met glucocorticoïden chronische toxiciteit. Snelle diagnose en adequate behandeling gericht op het bereiken van inactieve ziekte verbeteren de prognose aanzienlijk.

### **Functionele neurologische stoornissen**

Functionele neurologische stoornissen (FNS) kunnen zich bij kinderen zeer plots ontwikkelen. In de acute setting is een directe aanleiding of uitlokkende factor(en) zeker niet altijd voor de hand liggend. In een groot cohort onderzoek in een Schots referentiecentrum kwam zwakte van de ledematen voor bij 11% van de kinderen met de uiteindelijke diagnose FNS. [Yong 2023] Veel kinderen hadden meer dan één somatisch symptoom waarbij hoofdpijn en vermoeidheid het meeste voorkwamen. Klinisch zijn er discrepanties bij onderzoek en anamnese. Let hierbij op verschillen in spontane bewegingen en die waarom gevraagd worden, compensatie strategieën bij pogingen tot opstaan en lopen die juist bijzonder veel kracht of coördinatie vereisen en de normale spierrekkingsreflexen.

### **Referenties**

Cannon SC. Periodic paralysis. *Handb Clin Neurol.* 2024;203:39-58. doi: 10.1016/B978-0-323-90820-7.00002-1. PMID: 39174253; PMCID: PMC11556526.

Goldberg, B., Danino, D., Levinsky, Y., Levy, I., Straussberg, R., Dabaja-Younis, H., Guri, A., Almagor, Y., Tasher, D., Elad, D., Baider, Z., Blum, S., & Scheuerman, O. (2023). Infant Botulism, Israel, 2007-2021. *Emerging infectious diseases*, 29(2), 235–241.

Herring R, Desai N, Parnes M, Jarjour I. Pediatric West Nile Virus-Associated Neuroinvasive Disease: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2019;92:16-25.

Helfferrich J, Roodbol J, de Wit MC, Brouwer OF, Jacobs BC; 2016 Enterovirus D68 Acute Flaccid Myelitis Working Group and the Dutch Pediatric GBS Study Group. Acute flaccid myelitis and Guillain-Barré syndrome in children: A comparative study with evaluation of diagnostic criteria. *Eur J Neurol.* 2022 Feb;29(2):593-604.

Knoester M, Helfferrich J, Poelman R, Van Leer-Buter C, Brouwer OF, Niesters HGM; 2016 EV-D68 AFM Working Group. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68-associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016: A Case Series and Epidemiologic Overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jan;38(1):16-21.

McCann LJ, Livermore P, Wilkinson MGL, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis. Where are we now? Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb;40(2):394-403.

O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020 Jul 24;11:743.

Roodbol J, de Wit MC, Aarsen FK, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. J Peripher Nerv Syst. 2014 Jun;19(2):121-6.

Roodbol J, de Wit MC, Walgaard C, de Hoog M, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC. Recognizing Guillain-Barre syndrome in preschool children. Neurology. 2011 Mar 1;76(9):807-10.

Yong K, Chin RFM, Shetty J, Hogg K, Burgess K, Lindsay M, McLellan A, Stone J, KamathTallur K; Edinburgh Paediatric FND Study Group. Functional neurological disorder in children and young people: Incidence, clinical features, and prognosis. Dev Med Child Neurol. 2023 Sep;65(9):1238-1246.

Personalised medicine in juvenile dermatomyositis: From novel insights in disease mechanisms to changes in clinical practice. Veldkamp SR, van Wijk F, van Royen-Kerkhof A, Jansen MH. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2024 Sep;38(3):101976. doi: 10.1016/j.berh.2024.101976.



## **Spiereen over hun toeren – rbdomyolyse en maligne hyperthermie**

Nicol Voermans, neuroloog Radboudumc

Marc Snoeck, anesthesioloog CWZ

Radboudumc-CWZ Expertisecentrum voor Maligne hyperthermie

In deze presentatie zullen Marc Snoeck, anesthesioloog en Nicol Voermans, neuroloog u een praktisch overzicht geven over inspanningsgebonden rbdomyolyse en maligne hyperthermie.

### **Inspanningsgebonden rbdomyolyse (ERM):**

ERM is een acute aandoening veroorzaakt door spierafbraak na intense inspanning, waarbij stoffen zoals creatinekinase (CK) vrijkomen in het bloed. Dit kan leiden tot complicaties zoals nierfalen, vooral bij CK-waarden >10.000 U/L. Symptomen variëren van spierpijn tot myoglobinurie, en de diagnose wordt bevestigd bij CK >5 keer de normaalwaarde. ERM ontstaat door een verstoring van calciumregulatie in spiercellen, waarbij triggers zoals hitte, medicatie en genetische aanleg een rol spelen. Behandeling omvat snelle hydratatie bij ernstige gevallen (>10.000 U/L), opname bij CK >40.000 U/L en geleidelijke hervatting van fysieke activiteit. Preventie richt zich op het vermijden van extreme omstandigheden en een stapsgewijze trainingsopbouw.

### **Maligne hyperthermie (MH):**

'MH' is een zeldzame, farmacogenetische aandoening door mutaties, overwegend in het *RYR1*-gen. Toediening van uitlokkende anesthetica aan gepredisponeerde individuen kan leiden tot een MH-reactie door ongecontroleerde calciumuitstroom in skeletspiercellen. Symptomen hiervan zijn: een hypermetabolisme (tachycardie, hoog EtCO<sub>2</sub> met tachypneu en stijging van de lichaamstemperatuur), metabole acidose, spierstijfheid en rbdomyolyse. Zonder behandeling kan een MH-reactie dodelijk zijn. Acute therapie bestaat uit intraveneuze toediening van dantroleen, agressieve koeling en metabole correctie. Een verhoogde gevoeligheid voor MH (MHsusceptibility of MHS) kan worden aangetoond d.m.v. de invitro contractuur test op vers gebiopteerd spierweefsel of via genoomdiagnostiek. MHSusceptibility erft autosomaal dominant over. Het Radboudumc-CWZ MH Expertisecentrum heeft binnen Nederland een adviserende rol naar collegae van alle disciplines, voert diagnostisch onderzoek uit en beantwoordt vragen over de behandeling van patiënten en hun familieleden én is aanspreekpunt voor de patiëntvereniging Spierziekten Nederland; 'MH' werd vroeger vaak (ten onrechte) geassocieerd met spierziekten.

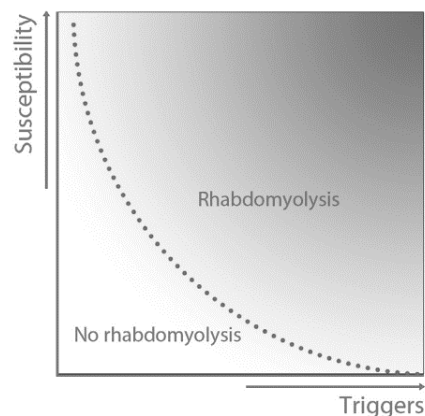
## Rabdomyolyse

### Definitie

Inspanningsgebonden rabdomyolyse (exertionele rabdomyolyse = ERM) is een acute aandoening gekenmerkt door de afbraak van spierweefsel na intensieve fysieke activiteit, waarbij intracellulaire stoffen zoals creatinekinase (CK) en myoglobine in de bloedbaan vrijkomen. Dit kan leiden tot ernstige complicaties, waaronder acuut nierfalen bij zeer hoge CK-waarden (>10.000 U/L). De piek in CK-waarde wordt typisch bereikt binnen 12 tot 36 uur na inspanning en kan enkele dagen aanhouden. Diagnostisch wordt ERM bevestigd bij een CK-waarde >5 keer boven de normale limiet, met of zonder klassieke symptomen zoals myalgieën en myoglobinurie.

### Pathofysiologie

ERM wordt vooral veroorzaakt door een verstoring in de calciumregulatie binnen de spiercellen. Herhaalde contracties onder extreme omstandigheden kunnen leiden tot een verhoogde intracellulaire calciumconcentratie, wat proteolytische enzymen activeert en structurele schade aan de spiercellen veroorzaakt. Het risico neemt toe door factoren zoals hoge temperatuur, gebruik van bepaalde geneesmiddelen (bijvoorbeeld statines), en genetische aanleg, zoals mitochondriële myopathieën. Het samenspel van exogene triggers en individuele predispositie kan de drempel voor rabdomyolyse verder verlagen (fig.1).



*Figuur 1:* De wisselwerking tussen verhoogde gevoeligheid (susceptibility) en blootstelling aan uitlokkende factoren (triggers), waarbij rabdomyolyse kan ontstaan.

### Klinische Beoordeling en Behandeling

Een systematische aanpak wordt geadviseerd:

Spoeisende behandeling: Bij ernstige symptomen en een CK-waarde >10.000 U/L dient agressieve hydratatie onmiddellijk te starten om nierfalen te voorkomen.

Opname en monitoring: Patiënten met CK-waarden >40.000 U/L of tekenen van niercomplicaties vereisen klinische opname. Behandeling bestaat uit intraveneuze rehydratie en monitoring van elektrolyten, met mogelijk correctieve maatregelen voor hyperkaliëmie en metabole acidose.

Genetisch onderzoek: Herhaalde episodes of een familiale voorgeschiedenis kunnen een indicatie zijn voor genetische testen om onderliggende spierafwijkingen te identificeren.

Herinstructie van fysieke activiteit: Na normalisatie van CK-waarden wordt fysieke activiteit geleidelijk hervat. Patiënten dienen eerst laag-intensieve oefeningen te doen en risicovolle activiteiten, zoals intensieve excentrische training, te vermijden om recidiverende schade te voorkomen.

### **Preventie**

Voor patiënten met ERM-anamnese worden de volgende preventieve maatregelen aanbevolen:

- Vermijden van inspanning onder extreme omstandigheden (bijv. warmte, vochtige omgevingen).
- Aandacht voor hydratatie voor, tijdens en na inspanning.
- Verlagen van de intensiteit van oefeningen en verhogen van de duur geleidelijk, met specifieke nadruk op warming-up routines.
- Regelmatige CK-controle bij eerste tekenen van spierpijn of -zwakte, vooral bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor rhabdomyolyse

### **Recente ENMC workshop (#276, 15-17 maart 2024: ENMC recommendations on optimal diagnostic pathway and management strategy for patients with exertional rhabdomyolysis worldwide)**

Het doel van de workshop was het definiëren van een optimaal diagnostisch traject en een behandelstrategie voor patiënten met ERM. ERM is de ongecontroleerde afbraak van skeletspieren als gevolg van inspanning, wat een potentieel levensbedreigende aandoening is vanwege het risico op ernstig nierfalen. Niettemin is de exacte definitie van de aandoening onderwerp van discussie, wat wereldwijd resulteert in zeer verschillende diagnostische en behandelingsbenaderingen.

Er werd overeenstemming bereikt over het onderstaande schema (fig.2). Dit omvat de consensus om pas over rhabdomyolyse te spreken bij een CK gehalte van > 5000 U/l (als er geen exertionele trigger is) of > 10000 U/l (bij exertionele trigger).

### **Conclusie**

ERM vereist een multidisciplinaire benadering en zorgvuldige monitoring om ernstige complicaties te voorkomen. Voor neurologen en revalidatieartsen is vroegtijdige herkenning en een op maat gemaakte revalidatieaanpak cruciaal om de hersteltijd te optimaliseren en het risico op toekomstige episodes te minimaliseren.

*Figure 2 op volgende pagina:* Stroomschema voor screening en behandeling van volwassen patiënten met rhabdomyolyse. CK: creatinekinase; SLE: systemische lupus erythematoses; ULN: bovengrens van normaalwaarden.

### Rhabdomyolysis due to non-exertional trigger:

Elevation of muscle enzymes (CK > 5,000U/l) and ≥ 1 of:

- Muscle-related symptoms (myalgia/swelling/weakness)
- Myoglobinuria

### Exertional rhabdomyolysis:

Elevation of muscle enzymes (CK > 10,000U/l) and ≥ 1 of:

- Muscle-related symptoms (myalgia/swelling/weakness)
- Myoglobinuria

YES

NO

Physiological response to strenuous exercise

### Assess risk of acute renal failure:

- Use McMahon Risk score for renal failure
- Risk Score: very low risk of renal failure
- Risk score ≥ 4: follow-up

### Screen for other causes:

- Metabolic imbalances or endocrinological disorders
- Substance abuse or medication use (e.g., statins)
- Sickle cell anemia
- Heat stress
- Autoimmune diseases (e.g. SLE, inflammatory myopathy)

≤ 3

≥ 4

NO

YES

Specific treatment/counselling

Very low risk of renal failure

Low - moderate – high risk of renal failure

YES

YES

Specific follow-up or treatment

### Features suggestive of genetic predisposition:

- R:** Recurrent episodes of exertional rhabdomyolysis.
- H:** HyperCKemia persists 8 weeks after the event
- A:** Accustomed physical exercise / trigger: the intensity of the exercise / trigger cannot explain the rhabdomyolysis
- B:** Blood CK > 50 × ULN (> 10,000 ULN)
- D:** Drugs/medication/supplements and other exogenous and endogenous factors cannot sufficiently explain the rhabdomyolysis severity
- O:** Other family members affected/Other exertional symptoms (cramps, myalgia)

YES

### Diagnostic work-up

Genetic testing (single gene, panel, WES)

- In case of inconclusive results add ≥ 1 of:
- Muscle MRI
- Muscle biopsy (>8 weeks after episode)
- Acylcarnitine Profile
- Exercise tests

### **Maligne hyperthermie**

Maligne hyperthermie (MH) is eigenlijk een verouderde term die verwees naar een potentieel dodelijke complicatie van narcose waarbij patiënten hoge koorts ontwikkelden. Inmiddels spreken we over '*MH-susceptibility*', een verhoogde gevoeligheid voor MH. MH is een potentieel dodelijke aandoening waarbij genetisch gepredisponeerde individuen een hypermetabole reactie ontwikkelen na toediening van depolariserende spierverslappers, zoals succinylcholine en/of vluchtige inhalatie-anesthetica. Een MH-reactie kan op ieder moment tijdens of kort na algehele anesthesie met uitlokkende medicatie optreden. Voor neurologen en revalidatieartsen is inzicht in MH van belang vanwege de neurologische implicaties, de systemische effecten die tijdens en na de crisis kunnen optreden, en de mogelijkheid dat patiënten met specifieke neuromusculaire aandoeningen een verhoogd risico lopen.

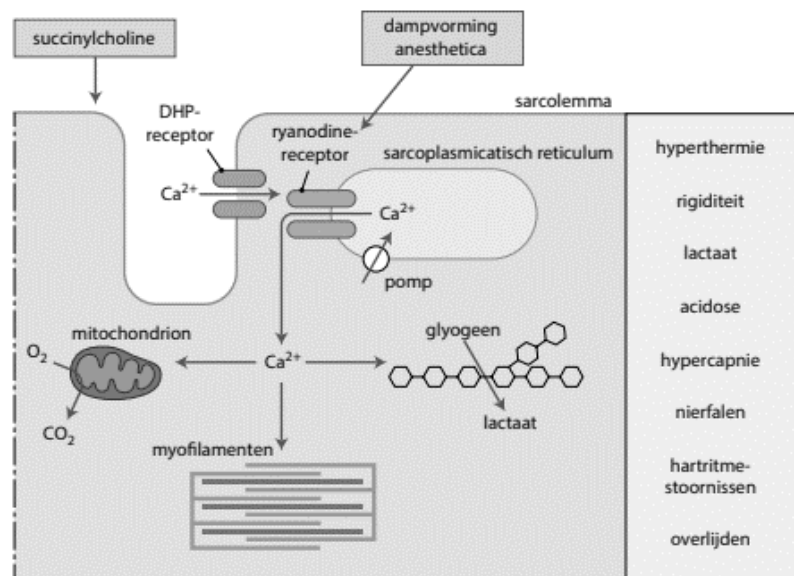
### **Oorzaken en Pathofysiologie**

Een verhoogde gevoeligheid voor MH wordt veroorzaakt door genetische mutaties, meestal in het RYR1-gen, dat codeert voor de ryanodine receptor in skeletspiercellen. Ruim 10% van wereldwijd aangetoonde aangetoonde RYR1 mutaties leidt tot een ontregeling van calcium-ionen in de spiercellen na toediening van uitlokkende medicijnen. Dit resulteert in een verhoogd spiermetabolisme (leidend tot een snel stijgende CO<sub>2</sub> productie en O<sub>2</sub> consumptie), tachycardie, hartritmestoornissen and spierrigiditeit. Als een MH-reactie niet (op tijd) wordt herkend en behandeld evalueert het tot een fulminante reactie met snelle stijging van de lichaamstemperatuur, rabdomyolyse en multi-organafalen.

### **Klinische Presentatie**

MH kan zich op elk moment tijdens algehele anesthesie of in de vroege postoperatieve periode manifesteren. Er zijn geen unieke klinische kenmerken van een MH-reactie, symptomen zijn onder andere (fig.3)

- Onverklaarde stijging van de lichaamstemperatuur (soms wel 1°C per 5 minuten),
- Tachycardie,
- Tachypneu,
- Hypercapnie (verhoogde CO<sub>2</sub> in het bloed),
- Spierstijfheid,
- Metabole acidose,
- Pigmenturie.



*Figuur 3:* Schematische weergave van een MH-reactie: Succinylcholine en/of dampvormige anestetica induceren direct of indirect de opening van het RyR1-kanaal. Bij specifieke RYR1-mutaties is dit kanaal abnormaal gevoelig en functioneel afwijkend, wat leidt tot een massale uitstroom van calciumionen vanuit het sarcoplasmatisch reticulum naar het cytoplasma. De verhoogde calciumconcentratie versterkt dit proces verder door "calcium-induced calcium release". Het gevolg is een abnormale stijging van de intracellulaire calciumconcentratie, wat resulteert in een snelle toename van het spiermetabolisme en rigiditeit. Klinische kenmerken zijn rechts weergegeven.

### Diagnostiek

Het vermoeden van MH wordt vaak klinisch gesteld door een combinatie van de bovenstaande symptomen. Een verhoogde gevoeligheid voor MH (MH-susceptibility: MHS) wordt aangetoond met de *invitro* halothaan-caffèïne contractuurtest (IVCT) of genoomdiagnostiek bij patiënten na een MH-reactie en hun familieleden. Veel MHS individuen zijn in het dagelijks leven klachtenvrij. Echter, een aanzienlijk aantal vertoont neuromusculaire klachten en geeft zeker bij navraag andersoortige klachten aan. Bij patiënten die spierzwakte of andere neuromusculaire symptomen vertonen, kan een neurologische evaluatie zinvol zijn, vooral wanneer familieleden eerder een complicatie bij algehele anesthesie hebben doorgemaakt.

### Behandeling

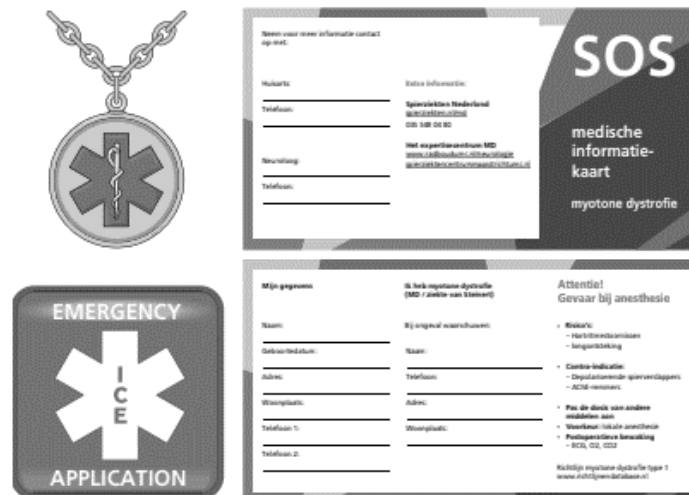
De acute behandeling van een MH-reactie bestaat uit snelle toediening van dantroleen, een spierverslapper die calciumuitstoot uit het sarcoplasmatisch reticulum remt. Naast dantroleen vereist de behandeling agressieve koeling, ondersteuning van de ademhaling en circulatie, en correctie van metabole afwijkingen. Omdat MH snel dodelijk kan zijn zonder behandeling, is vroege herkenning cruciaal.

## Rol van neurologen en revalidatie Artsen

Neurologen moeten bedacht zijn op een verhoogd risico bij patiënten met bepaalde neuromusculaire aandoeningen, zoals centraal kern-myopathie of andere myopathieën die geassocieerd kunnen zijn met RYR1-mutaties. Revalidatieartsen spelen een rol in de lange-termijnzorg voor patiënten die traag herstellen van een MH-reactie, met name bij complicaties zoals spierzwakte of schade door rhabdomyolyse. Verder is het belangrijk voor beide specialismen om patiënten met een verhoogd risico op MH, en dus ook hun familieleden, te identificeren en samen met anesthesisten een aangepast anesthesieplan op te stellen, waarin triggers worden vermeden. Het Radboudumc-CWZ Expertisecentrum voor Maligne Hyperthermie kan hierbij adviseren

## Preventie en Advies

Familieleden van patiënten met MH wordt geadviseerd om getest te worden om een verhoogd risico te identificeren. Het geven van voorlichting aan patiënten en hun families is cruciaal, evenals het duidelijk markeren van hun medische dossiers en het gebruik van een medische ID (zoals een MH-waarschuwingskaart) bij operatieve ingrepen (fig.4).



Figuur 4: Voorbeeld van een alarmpenning, ICE app en SOS-kaartje van Spierziekten Nederland. Op de website van de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland is hierover meer informatie te vinden: [www.spierziekten.nl/leven-met/anesthesie/](http://www.spierziekten.nl/leven-met/anesthesie/). (Overgenomen uit Nervus 2018;2;43-50.)

## **Bronnen**

### ***Rhabdomyolyse***

- N. Kruijt, L.R. van den Bersselaar, C.C.W.G. Bongers, M.H. van Rijswijk, M.M.J. Snoeck, N.C. Voermans. INTERDISCIPLINAIRE SYNERGIE Inspanningsgebonden rhabdomyolyse. *Nervus* 2018;2;48-55.
- Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle & Nerve* 2015;51(6):793-810.
- Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscular Disorders* 2013;23(7):540-8.
- The etiology of rhabdomyolysis: an interaction between genetic susceptibility and external triggers.
- Kruijt N, van den Bersselaar LR, Kamsteeg EJ, Verbeeck W, Snoeck MMJ, Everaerd DS, Abdo WF, Jansen DRM, Erasmus CE, Jungbluth H, Voermans NC. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):647-659.
- Quinlivan R, Jungbluth H. Myopathic causes of exercise intolerance with rhabdomyolysis. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2012;54(10):886-91.
- McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Internal Medicine* 2013;173(19):1821-8.

### ***Maligne hyperthermie:***

- N.C. Voermans, E.J. Kamsteeg, B.G.M. van Engelen, M.M.J. Snoeck. FARMACOTHERAPIE Onder narcose met een spierziekte. *Nervus* 2018;2;43-50.
- van den Bersselaar LR, Jungbluth H, Kruijt N, Kamsteeg EJ, Fernandez-Garcia MA, Treves S, Riaz S, Malagon I, van Eijk LT, van Alfen N, van Engelen BGM, Scheffer GJ, Snoeck MMJ, Voermans NC. Neuromuscular symptoms in patients with RYR1-related malignant hyperthermia and rhabdomyolysis. *Brain Commun.* 2022 Nov 10;4(6):fcac292.
- van den Bersselaar LR, Heytens L, Silva HCA, Reimann J, Tasca G, Díaz-Cambronero Ó, Løkken N, Hellblom A, Hopkins PM, Rueffert H, Bastian B, Vilchez JJ, Gillies R, Johannsen S, Veyckemans F, Muenster T, Klein A, Litman R, Jungbluth H, Riaz S, Voermans NC, Snoeck MMJ. European Neuromuscular Centre consensus statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders. *Eur J Neurol.* 2022 Dec;29(12):3486-3507.
- van den Bersselaar LR, Riaz S, Snoeck M, Jungbluth H, Voermans NC; Anaesthesia and Neuromuscular Disorders Working Group. 259th ENMC international workshop: Anaesthesia and neuromuscular disorders 11 December, 2020 and 28-29 May, 2021. *Neuromuscul Disord.* 2022 Jan;32(1):86-97.
- Anaesthesia and neuromuscular disorders: what a neurologist needs to know. van den Bersselaar LR, Snoeck MMJ, Gubbels M, Riaz S, Kamsteeg EJ, Jungbluth H, Voermans NC. *Pract Neurol.* 2020 Oct 27;practneurol-2020-002633.



## **Ademhalingsproblemen bij spierziekten: geen luchtig onderwerp**

Janneke Schilder, revalidatiearts AUMC, Amsterdam

Ries van den Biggelaar, longarts en medisch hoofd Centrum voor thuisbeademing. ErasmusMC Rotterdam

### **Inleiding**

Falen van de ademhaling is een belangrijke oorzaak van vroegtijdig overlijden bij NMA patiënten, en kan daarmee een beladen onderwerp zijn voor zowel patiënt als zorgverlener. Echter, in het licht van vroegtijdige zorgplanning, is het van belang om het gesprek hierover niet uit de weg te gaan, en tijdig te spreken over gevolgen voor de patiënt en de mogelijke behandelopties. Zo kan er vroegtijdig worden vastgelegd welke doelen en wensen er zijn voor patiënten en diens naasten, en welke behandelingen wel of niet zijn gewenst, zodat beslissen in spoedsituaties zoveel mogelijk wordt voorkomen.

Maar wat kun je als zorgverlener in de spreekkamer bespreken? Welke problemen mbt de ademhaling zijn te verwachten, wat zijn mogelijke behandelopties, en wat heeft dit voor gevolgen voor de patiënt, diens naasten en de zorg? Hieronder een kort overzicht.

### **Mechanismen van ademhalingsproblemen bij NMA**

Ademhalingsproblemen bij spierziekten zijn doorgaans het gevolg van:

Inspiratoir falen: Zwakte van de ademhalingsspieren, resulterend in een onvermogen om adequate ventilatie te handhaven, met name tijdens de REM-slaap.

Expiratoir falen: Zwakte van de buik- en intercostale spieren, wat leidt tot een verminderd vermogen om slijm op te hoesten, met risico op atelectase en infecties.

Bulbaire zwakte: Moeite met afsluiten van de glottis, waardoor slikproblemen en verhoogde kans op aspiratie ontstaan.

### **Vaststellen van ademhalingsproblemen bij NMA**

Of, en in welke mate, bovenstaande problemen een rol spelen, kan in de spreekkamer met anamnese, lichamelijk onderzoek en een handspirometer in een groot deel van de patiënten vrij goed worden ingeschat.

Bij respiratoir falen bestaat er een onvermogen om adequate ventilatie te handhaven en treden de eerste problemen op gedurende de REM-slaap, als alle andere spieren behalve het

diafragma zijn uitgeschakeld en er geen compensatie voor diafragmazwakte kan plaatsvinden. Vraag bij uw patiënt naar symptomen die kunnen passen bij nachtelijke hypoventilatie, zoals: orthopneu, oftewel benauwdheid bij plat liggen; onrustige slaap; nachtzweeten; ochtendhoofdpijn; nachtelijke dyspnoe; hypersomnolentie; concentratiestoornissen (Bron: richtlijn VSCA). Het kan opvallen dat uw patiënt geen volzinnen meer kan spreken, of tussen zinnen door naar adem lijkt te happen. Bij onderzoek kan een snelle, oppervlakkige ademhaling en gebruik van de hulpademhalingspiers geobserveerd worden. Aanvullend kan de vitale capaciteit (VC) worden bepaald om de ernst van het ademhalingsfalen vast te stellen en het beloop in de tijd te vervolgen. Een daling van  $\geq 20\%$  tussen zittende en liggende houding is indicatief voor diafragmazwakte. Een VC van  $< 50\%$  is doorgaans een teken dat PEG plaatsing niet meer veilig kunnen plaatsvinden. Een bloedgasanalyse kan inzicht bieden voor patiënten die langzaam achteruit gaan en waarbij klachten langere tijd kunnen uitblijven. En bij patiënten met forse bulbaire zwakte kan een VC meting niet haalbaar zijn. Een andere belangrijke vitale functie is hoesten, welke bij NMZ onder druk staat. Vraag na bij uw patiënt of de hoest nog krachtig genoeg is om slijm op te hoesten, en hoe vaak luchtweginfecties optreden. De hoeststroomsterkte kan worden bepaald met een handspirometer.

### **Timing van (bespreken van) ademhalingsproblemen bij NMA**

Respiratoire insufficiëntie bij NMA kan acuut optreden, bijvoorbeeld door een acute hoge luchtwegobstructie (bijv een sputumplug), aspiratie of acute infectie. Dit komt frequenter voor bij patiënten met bulbaire zwakte en kan voorkomen zonder dat er respiratoir falen is. Behandeling is gericht op o.a. wegnemen van de obstructie, zuurstoftherapie en antibiotica bij infecties.

Chronische respiratoire insufficiëntie treedt op bij toenemende alveolaire hypoventilatie. Ademhalingsondersteuning in de thuissituatie kan hiervoor effectief en gewenst zijn. Dit is bij uitstek een onderwerp waar vroegtijdig over gesproken kan worden en wensen en verwachtingen kunnen worden vastgelegd.

Helaas komt het ook voor dat acute respiratoire insufficiëntie optreedt bij reeds bestaand maar nog beperkt inspiratoir falen, waardoor soms toch in de acute fase ademhalingsondersteuning moet worden opgestart, op de intensive care.

Wat de juiste timing is om bovenstaande problemen te bespreken, verschilt per ziektebeeld en patiënt, en is aan de inschatting van de behandelend arts die de patiënt doorgaans het beste kent.

Wat de juiste timing is voor een verwijzing naar een CTB, als dat door de patiënt gewenst wordt, is wel in de richtlijn vastgelegd en de volgende criteria worden gehanteerd voor NMA patiënten:

**Verwijs patiënten met neurologische of neuromusculaire ziekten naar een CTB:**

I. Electief bij **snel** progressieve neuromusculaire ziekten ALS en PSMA.

II. Overige NMA patiënten

Bij 1 of meer van de volgende bevindingen:

- $PCO_2 > 45$  mmHg (6,0 kPa)
- actueel bicarbonaat  $> 30$  mmol/l met respiratoire oorzaak voor metabole alkalose
- PCF  $< 300$  L/min
- VC  $< 50\%$
- recidiverende luchtweginfecties
- aspiratie

Bij klachten of tekenen van **nachtelijke hypoventilatie**:

- orthopneu
- enge dromen / nachtmerries
- onrustige slaap
- nachtzweeten
- ochtendhoofdpijn
- nachtelijke dyspnoe
- hypersomnolentie
- concentratiestoornissen

Bij tekenen van **respiratoire nood**:

- tachypnoe
- gebruik hulpademhalingspijpen

- paradoxe adembewegingen
- verkorte interpunctie (korte zinnen)
- desaturaties

## **Verwijzing naar het centrum voor thuisbeademing**

Thuisbeademing speelt een cruciale rol in de zorg voor patiënten met neuromusculaire aandoeningen (NMA) die lijden aan respiratoire insufficiëntie. Door de vooruitgang in technologie en zorgprotocollen kunnen patiënten steeds vaker buiten het ziekenhuis behandeld worden. Dit hoofdstuk biedt een overzicht van de belangrijkste aspecten van thuisbeademing, inclusief indicaties, technieken, zorgplanning en multidisciplinaire samenwerking.

### **Beademingstechnieken**

#### **1. Niet-invasieve beademing (NIV):**

Voordelen: Behoud van communicatie en comfort. Gemakkelijk te staken.

Indicaties: Nachtelijke hypoventilatie of vroege stadia van respiratoire insufficiëntie.

Hulpmiddelen: Neusmaskers, mond-neusmaskers en volledige gezichtsmaskers.

Thuis: relatief beperkte scholing voor professionals en mantelzorgers.

Denk aan mogelijkheden bij beperkte handfuncties; nachtelijk zorg? Beschikbaarheid van zorg?

Zorginstelling: samenwerkingsovereenkomst met CTB, geschoolde medewerkers?

Alarmsysteem vereiste aanwezig. (convenant veilig gebruik medische technologie)

#### **2. Invasieve beademing:**

Indicaties: Geavanceerde respiratoire insufficiëntie waarbij NIV onvoldoende is.

Techniek: Tracheostomale beademing met gebruik van gecuffte of ongecuffte canules.

Moeilijker te staken, neiging tot overbehandeling dient voorkomen te worden.

Thuis: uitgebreide scholing voor professionals en mantelzorgers.

Thuiszorg beperkt beschikbaar (toenemend probleem) Niet zeker of het thuis mogelijk is. alarmmogelijkheid. (intensive care in de thuissituatie) Geen onbewaakte momenten.

Zorginstelling: samenwerkingsovereenkomst met CTB, Beperkt aantal mogelijkheden qua zorginstellingen. Alarmsysteem vereiste aanwezig. (convenant veilig gebruik medische technologie)

### **Sputummobilisatie en Longvolumerecrutering**

Adequate sputummobilisatie is essentieel om luchtwegcomplicaties te voorkomen.

Technieken zoals:

Airstacken: Lucht stapelen met behulp van een ambu-ballon.

Mechanische hoestassistentie: Bijvoorbeeld via een hoestmachine, geïndiceerd bij PCF <160 L/min.

### **Multidisciplinaire Aanpak**

Een succesvolle implementatie van thuisbeademing vereist samenwerking tussen:

Verpleegkundigen: Voor dagelijkse zorg en training van patiënten en mantelzorgers.

Neurologen en revalidatieartsen: Deze specialisten spelen een cruciale rol in het tijdig herkennen van respiratoire insufficiëntie. Door regelmatige evaluatie van de ademhalingsfunctie kunnen zij bijdragen aan vroegtijdige interventie en verwijzing naar CTB-teams. Hun betrokkenheid is essentieel in zowel de diagnostische als de therapeutische fasen, evenals bij het opstellen van een langetermijnzorgplan.

Betrokken therapeuten van een revalidatieteam kunnen ondersteunen: in veel teams kan de fysiotherapeut ademhalingsoefeningen begeleiden en het airstacken vervolgen. Een ergotherapeut kan meedenken over adequate houding in zit en lig, en bedienen van apparatuur bij beperkte armhandfunctie.

CTB team: longartsen en verpleegkundig consulenten

### **Zorgplanning en Ethiek**

Vroegtijdige zorgplanning (advance care planning) is essentieel. Bespreek met patiënten:

- Wensen omtrent starten en stoppen van beademing.
- Kwaliteit van leven versus medische interventies.
- Mogelijke overgang naar palliatieve zorg.

Het betrekken van ethische overwegingen in besluitvorming is cruciaal, zeker in complexe situaties zoals het afzien van beademing of het verplaatsen naar een hospice. Transparante communicatie en gezamenlijke besluitvorming tussen de patiënt, familie en zorgteam zorgen voor een zorgtraject dat aansluit bij de waarden en behoeften van de patiënt.

### **Toekomstperspectieven**

De verschuiving van initiatie van chronische beademing naar de thuissituatie wordt ondersteund door verbeterde apparatuur en protocollen. Nieuwe technologieën, zoals telemonitoring en AI-gebaseerde analyse, beloven betere patiëntenzorg en efficiëntie. Reeds is de initiatie van beademing thuis al gemeengoed. Daarnaast kunnen innovaties zoals geïntegreerde apps voor zelfmonitoring de autonomie van patiënten vergroten.

### **Conclusie**

Thuisbeademing biedt patiënten met NMA een betere kwaliteit van leven en verhoogde autonomie. Door multidisciplinaire samenwerking, tijdige interventie en een gedegen zorgplan kunnen complicaties worden beperkt en kan de zorg steeds meer op maat worden geleverd. Het ontwikkelen van robuuste zorgpaden en het versterken van samenwerking tussen verschillende disciplines blijven speerpunten voor de toekomst.

### **Referenties**

[Patiëntenversie - Opgelucht.pdf](#)

VSCA en NVALT. Richtlijn chronische beademing, november 2021

[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische\\_beademing/startpagina\\_-\\_chronische\\_beademing.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_beademing/startpagina_-_chronische_beademing.html)

[Behandelrichtlijn-fysiotherapie-bij-ALS\\_2019-1.pdf](#)