

Biemond Cursus

Neuromusculaire Ziekten

vrijdag 10 april 2026

en

vrijdag 4 december 2026

Postbus 20050 · 3502 LB Utrecht · vereniging@neurologie.nl · www.neurologie.nl



De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) betracht transparantie met betrekking tot relaties met de farmaceutische industrie. In dat kader is aan alle auteurs verzocht eventuele belangenverstrengeling (conflicts of interest) onderaan de syllabustekst te vermelden. Er is sprake van belangenverstrengeling wanneer een auteur financiële of persoonlijke relaties heeft die invloed zouden kunnen hebben op zijn of haar handelingen. Financiële relaties (zoals een dienstverband, consulentschap, aandelenbezit, honoraria, optreden als deskundige tegen vergoeding) zijn de meest voorkomende vormen van belangenverstrengeling. De auteur is verantwoordelijk voor de openbaarmaking van alle financiële en persoonlijke relaties tussen hem of haar en anderen die mogelijk de inhoud van de voordracht of de tekst van de syllabus beïnvloeden.

Niets uit deze syllabus mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de NVN.

Hoewel aan de samenstelling van deze syllabus de grootst mogelijke zorg is besteed, kan de NVN niet aansprakelijk worden gesteld voor eventuele fouten, noch kunnen aan de inhoud rechten worden ontleend.

De syllabus is tot stand gekomen onder verantwoordelijkheid van de auteurs zoals vermeld in de inhoudsopgave.

Copyright: Nederlandse Vereniging voor Neurologie
ISBN/EAN: 978-90-76756-54-7

Inhoudsopgave

5 **Inflammatoire polyneuropathieën**
Prof. dr. B.C. Jacobs, neuroloog-immunoloog

17 **Spierzwakte bij kinderen**
Dr. E.H. Niks, neuroloog-kinderneuroloog

29 **Acute spierzwakte**
Dr. S. Lassche, neuroloog

43 **Inspanningsgebonden spierklachten**
Prof. dr. N.C. Voermans, neuroloog

55 **Echo of EMG?**
Dr. J.A. Telleman, neuroloog

67 **Proximale spierzwakte**
Dr. L. ten Dam, neuroloog

81 **Spierkramp**
Dr. A.J. van der Kooi, neuroloog

91 **Myasthenia gravis**
Dr. M.R. Tannemaat, neuroloog



Inflammatoire polyneuropathieën

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

Inleiding

Vroegtijdige herkenning van inflammatoire polyneuropathieën is cruciaal, want vaak gaat het om behandelbare aandoeningen. De behandeling is gericht op het voorkomen van verdere zenuwbeschadiging die niet altijd reversibel is, dus *time is nerve*. De diagnose kan worden bemoeilijkt door de zeldzaamheid, atypische presentatie en uitgebreide differentiaaldiagnose. Alarmsymptomen kunnen echter vroeg in het ziektebeloop al wijzen op een ontsteking (tabel 1) [1]. Andere aanwijzingen hiervoor zijn een verhoogd liquoreiwit (zonder pleiocytose), demyelinisatie of (multi)focale afwijkingen bij het electromyografisch (EMG) onderzoek, en verdikte zenuwen bij beeldvorming, specifieke antistoffen en een objectieve respons op immunotherapie.

De typische kenmerken van een ontsteking (zoals infiltratie van ontstekingscellen) ontbreken vaak bij deze aandoeningen en het is daarom beter om te spreken van 'immuun-gemedieerde' polyneuropathieën. Bovendien wordt een ontsteking ook gevonden bij polyneuropathieën met een andere oorzaak, zoals bij infecties, diabetes of erfelijke polyneuropathie. Deze syllabusbijdrage richt zich vanwege nieuwe ontwikkelingen op enkele immuun-gemedieerde polyneuropathieën.

Tabel 1 Veelvoorkomende alarmsymptomen bij polyneuropathie die kunnen wijzen op ontsteking als oorzaak

Alarmsymptomen*	Inflammatoire polyneuropathie
Snelle progressie (weken-maanden)	GBS, A-CIDP, AN, MMN, vasculitis, PNS-NP, SZ-NP
Asymmetrie	Vasculitis-NP, MMN, multifocale CIDP, SZ-NP
Motoor (puur/predominant)	Motore GBS, motore CIDP, MMN
Ataxie	MFS, IgM-PP-PNP, PNS, CIDP, AN
Niet-lengte-afhankelijke verdeling	GBS, CIDP, IgM-PP-PNP, PNS-NP, SZ-NP
Vroege autonome stoornissen	GBS, SZ-NP, IgM-PP-PNP, AN
Ernstige pijn	GBS, vasculitis-NP, PNS-NP, SZ-NP

**Sluiten aan bij alarmsymptomen van de CBO-richtlijn Polyneuropathie (2019) [1].*
GBS: Guillain-Barré syndroom; MFS: Miller Fisher syndroom; A-CIDP: acute onset chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie; AN: auto-immuun nodopathie; MMN: multifocale motore neuropathie; vasculitis-NP: vasculitis-gerelateerde neuropathie; PNS-NP: paraneoplastische syndroom-gerelateerde neuropathie; SZ-NP: systeemziekte-gerelateerde polyneuropathie (onder andere in het kader van sarcoïdose, Sjögren, amyloïdose, cryoglobulinemie, POEMS, IgG4-gerelateerde ziekten); IgM-PP-PNP: IgM paraproteïne-gerelateerde polyneuropathie (waaronder anti-MAG IgM polyneuropathie).

Guillain-Barré syndroom

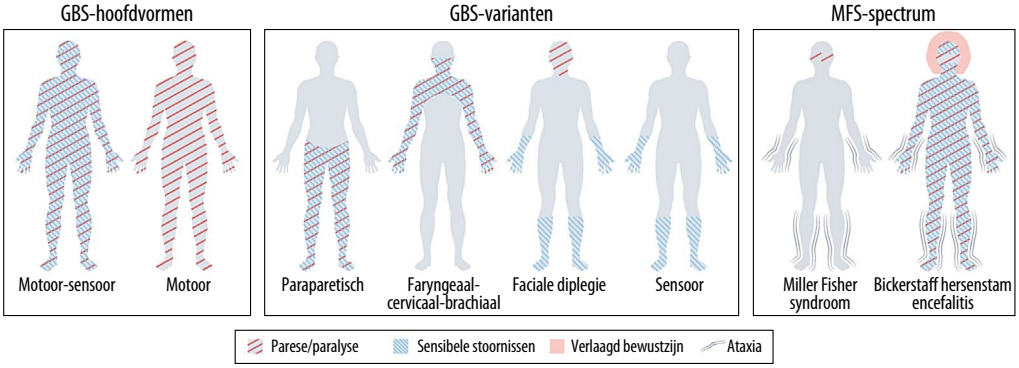
Kliniek

Recent zijn er internationale richtlijnen opgesteld voor de diagnose en behandeling van het Guillain-Barré syndroom (GBS) [2-4]. Ten opzichte van de CBO-richtlijn GBS uit 2011 is er een aantal aanpassingen doorgevoerd. Voor het stellen van de diagnose was de aanwezigheid nodig van een progressieve symmetrische verlamming van de benen en/of armen en

bijbehorende verlaagde of afwezige reflexen. Daaraan is nu toegevoegd dat de progressieve fase niet langer dan vier weken mag duren, al bereiken de meeste patiënten het dieptepunt al binnen twee weken.

De klinische presentatie van GBS is zeer divers. In de nieuwe richtlijn worden er naast motore-sensore en motore GBS (de meest voorkomende vormen van GBS) ook diverse klinische varianten en het Miller Fisher syndroom (MFS) onderscheiden (figuur 1). In de praktijk zijn die varianten soms incompleet of overlappen ze met andere vormen. Zo ontbreekt er bij MFS vaak één uit de trias van ofthalmoplegie, ataxie en areflexie. MFS kan ook gepaard gaan met uitval van andere hersenzenuwen (faciale diplegie, slikstoornissen) of uitbreiding van de parese naar de ledematen of ademhalingspieren (MFS-GBS overlapsyndroom).

Figuur 1 Klinische presentaties en varianten van GBS [3,4]



Gebaseerd op de consensusrichtlijn (2019) en EAN/PNS-richtlijn (2023). MFS: Miller Fisher syndroom.

Aanvullend onderzoek

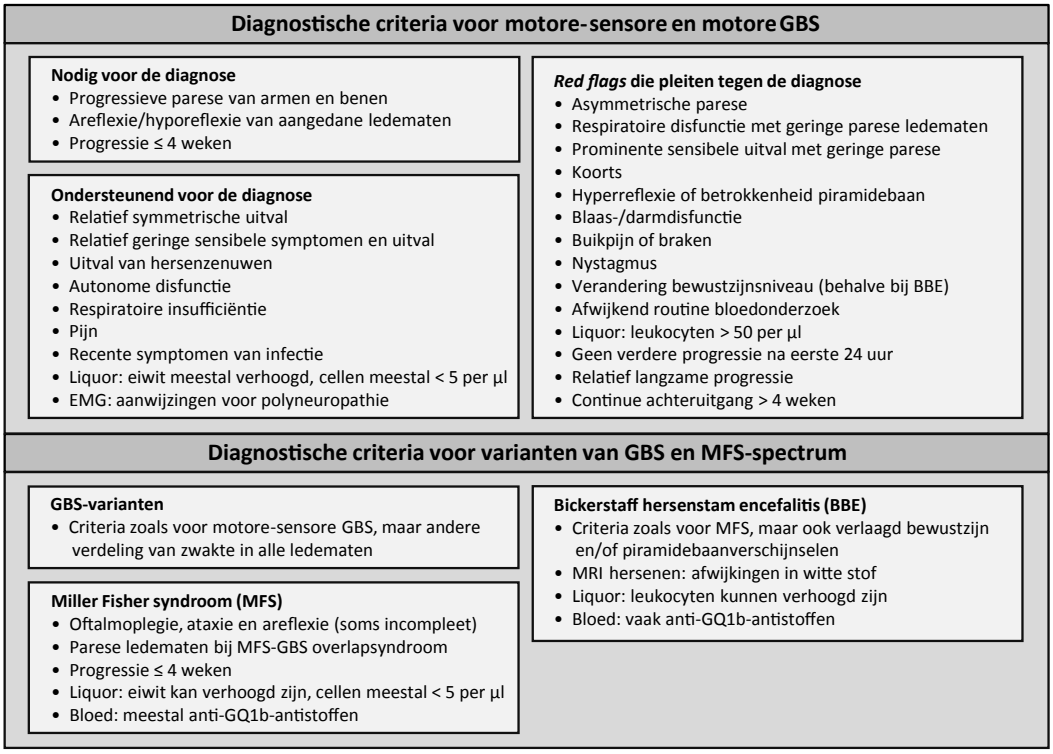
Aanvullend onderzoek voor de diagnose richt zich vooral op de liquor en het EMG (figuur 2). Klassiek is de 'albuminocytologische dissociatie' in de liquor, maar in de praktijk is het liquoreiwit bij 30-50% van de patiënten niet verhoogd, vooral niet vroeg in het beloop [2]. Bovendien is het liquorcelgetal bij ± 15% licht verhoogd (< 50/µL) [2]. Bij verdenking op GBS is liquoronderzoek vooral van belang om andere oorzaken (met pleiocytose) uit te sluiten.

De diagnose kan worden ondersteund door het vinden van aanwijzingen voor een poly(radiculo)neuropathie in het EMG-onderzoek van motore en sensibele zenuwen [4]. De nervus suralis blijft meestal gespaard [4]. Voorheen werd er onderscheid gemaakt tussen axonale en demyeliniserende subtypen (AMAN, AIDP), in de veronderstelling dat de pathogenese zou verschillen. Voor de praktijk is dit onderscheid niet essentieel omdat het subtype tijdens het beloop kan veranderen en er geen consequenties zijn voor de behandeling.

Aanvullend laboratoriumonderzoek is vooral gericht op het uitsluiten van andere oorzaken. Anti-ganglioside antistoffen spelen een belangrijke rol in de pathogenese van GBS, maar de diagnostische waarde is beperkt [2]. Een uitzondering vormen de anti-GQ1b-antistoffen, die

worden aangetoond bij ± 90% van de patiënten met MFS en het MFS-GBS overlapsyndroom [2,4]. Antistoffen tegen GM1 of GD1a zijn geassocieerd met motore GBS, maar dragen alleen in uitzonderlijke situaties bij aan de diagnose [2,4].

Figuur 2 Diagnostische criteria voor GBS [4]



Gebaseerd op de EAN/PNS-richtlijn (2023).

Differentiaaldiagnose

In Nederland zijn de meest voorkomende GBS-mimics: chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), myelitis en vitaminedeficiënties (met name van thiamine, of van B12 onder andere door lachgasgebruik). Twijfels over de diagnose ontstaan vooral bij de klinische varianten, een normaal eiwitgehalte of geringe pleiocytose in de liquor, of het uitblijven van verbetering na behandeling. De diagnose wordt vaak laat gesteld bij jonge kinderen vanwege de aspecifieke klinische presentatie met pijn, waardoor er een risico is op onverwachte respiratoire insufficiëntie [5]. Een belangrijke differentiaaldiagnose bij kinderen is een (virale) *acute flaccid myelitis* [6].

Behandeling

Twee (even) effectieve behandelingen voor GBS zijn intraveneuze immunoglobulinen (IVIg, 0,4 g/kg/dag voor 5 dagen) en plasmaferese (4-5 sessies in 1-2 weken) [3,4]. Deze behandelingen zijn geïndiceerd als de patiënt binnen vier weken na het begin van de zwakte

niet meer zelfstandig kan lopen of slikken, bij dreigende respiratoire insufficiëntie, ernstige autonome disfunctie of bij snelle progressie [3,4]. De behandeling wordt bij voorkeur zo snel mogelijk gestart. Bij minder ernstig aangedane patiënten met het begin van zwakte binnen twee weken is te overwegen om te behandelen met beperkte plasmaferese (twee sessies). Het wordt afgeraden om IVIg te combineren met corticosteroïden [4].

GBS kent een monofasisch ziektebeloop en de meeste patiënten zullen stabiliseren en daarna verbeteren [2]. Toch gaat ± 25% tijdens de behandeling verder achteruit, maar dat is geen reden om de behandeling aan te passen. Een tweede IVIg-kuur geeft bij patiënten met een ongunstige prognose geen verbetering en leidt zelfs tot een hoger risico op cardiovasculaire complicaties [7]. Er is geen bewijs voor de effectiviteit van plasmaferese na IVIg [4].

Patiënten met GBS kunnen na de behandeling ook initieel stabiliseren of verbeteren en dan alsnog achteruitgaan door een *treatment related fluctuation* (TRF). Ongeveer 10% krijgt een TRF en in dat geval wordt wel geadviseerd om de behandeling te herhalen [3,4]. TRF's kunnen herhaaldelijk voorkomen, maar bij meer dan twee episodes of een episode na acht weken is CIDP meer waarschijnlijk.

Er zijn gevalideerde modellen beschikbaar voor het voorspellen van het risico op beademing in de eerste week (mEGRIS) [8] en het risico op niet zelfstandig kunnen lopen (mEGOS) [9]. Online tools voor gebruik in de praktijk zijn beschikbaar, onder andere op https://qxmd.com/calculate/.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

Recent is er een internationale richtlijn ontwikkeld voor de diagnose en behandeling van CIDP [10]. Deze richtlijn doet meer recht aan de klinische diversiteit van CIDP, al is het stellen van de diagnose er niet eenvoudiger op geworden. De belangrijkste aanpassingen zijn: een nieuwe indeling in typische CIDP en varianten, een onderverdeling in CIDP en *possible* CIDP mede op basis van het EMG en ondersteunende criteria, en het onderscheiden van auto-immuun nodopathie als aparte ziekte-entiteit.

Typische CIDP en varianten

In geval van een typische CIDP is er een progressieve (of *relapsing-remitting*) symmetrische parese van zowel proximale als distale spieren van de armen en benen in combinatie met sensibele stoornissen in ten minste twee ledematen (figuur 3) [10]. Daarnaast zijn er verlaagde of afwezige reflexen in alle ledematen en duurt de ziekteprogressie ten minste acht weken [10]. Uitval van hersenzenuwen of respiratoire insufficiëntie zijn zeer uitzonderlijk.

Naast de typische vorm van CIDP worden er op basis van de kliniek en het EMG vier varianten onderscheiden: distale, (multi)focale, motore en sensore CIDP (figuur 3) [10]. De uitval verschilt per variant en de reflexen van de niet-aangedane spieren kunnen normaal zijn. Voor alle varianten geldt dat de progressie langer duurt dan acht weken.

Figuur 3 Diagnostische criteria voor CIDP [10]

Klinische en EMG-criteria voor typische CIDP en varianten

	Criteria	Typische CIDP	Distale CIDP	(Multi)focale CIDP	Motore CIDP	Sensore CIDP
Klinische criteria	Parese Areflexie/hyporeflexie	Symmetrisch Prox./dist. 4 ledematen	Symmetrisch Distaal 4 ledematen	Ledematen Multifocaal ≥ 2 Focaal 1	Symmetrisch Distaal 4 ledematen	Geen
	Sensore uitval	≥ 2 ledematen	≥ 2 ledematen	Gebied lokale zenuwen	Geen	Symmetrisch 4 ledematen
	Progressie > 8 weken	+	+	+	+	+
EMG-criteria	Motore zenuwgeleidings-criteria	+	+	+	+	Normaal
	Sensore zenuwgeleidings-afwijkingen/-criteria	Afwijkingen	Afwijkingen	Afwijkingen	Normaal	Criteria +

Criteria voor diagnostische categorieën CIDP en mogelijke ('possible') CIDP

Typische CIDP
CIDP
- Klinische criteria + EMG-criteria 2 mot. + 2 sens. zenuwen
- Mogelijke CIDP + 2 ondersteunende criteria

Mogelijke CIDP
- Klinische criteria + EMG-afwijkingen (niet -criteria) + 2 ondersteunende criteria (waarvan behandelrespons)

Varianten CIDP
- Criteria verschillen per variant (zie richtlijn) [10]

Ondersteunende criteria
- Objectieve respons op immuuntherapie
- Beeldvorming (echografie of MRI zenuwen)
- Liquoronderzoek: leukocyten kunnen verhoogd zijn
- Zenuwbiopsie

➢ Voor diagnose mogelijke CIDP en om diagnostische zekerheid te verhogen naar CIDP

Gebaseerd op de EAN/PNS-richtlijn (2021).

Aanvullend onderzoek en diagnose

De richtlijn maakt onderscheid tussen de zekere diagnose CIDP en de waarschijnlijkheids-diagnose possible CIDP [10]. De diagnose is primair gebaseerd op de klinische en EMG-criteria. Bij een typische CIDP moeten er voor een zekere diagnose geleidingsstoornissen worden aangetoond in twee motore en twee sensore zenuwen. Voor iedere variant van CIDP zijn er aparte EMG-criteria opgesteld. Ondersteunende criteria voor de diagnose zijn vooral van belang als een patiënt niet voldoet aan de EMG-criteria. Voor de diagnose CIDP moet in dat geval worden voldaan aan minstens twee van de ondersteunende criteria: 1) geobjectiveerde respons op de behandeling, 2) aanwijzingen voor verdikte zenuwen bij onderzoek met MRI of zenuwecho [11], 3) verhoogd liquoreiwit zonder verhoogd celaantal, en 4) segmentale demyelinisatie in een perifeer zenuwbiopt (alleen te overwegen in uitzonderlijke situaties). Liquoronderzoek of beeldvorming zijn niet nodig als de patiënt al voldoet aan de diagnostische criteria en er geen aanwijzingen zijn voor andere oorzaken. Bij volwassenen is het belangrijk om een paraproteïne uit te sluiten. De diagnose CIDP blijkt in de praktijk lastig en misdiagnoses komen vaak voor, ook in Nederland [12].

Behandeling

IVIg en corticosteroïden zijn bewezen effectieve behandelingen voor CIDP, en zowel patiënten met typische CIDP als patiënten met de varianten komen hiervoor in aanmerking

[10]. Plasmaferese is even effectief, maar wordt meestal pas als derde keus overwogen. Bij IVIg wordt gestart met een inductiebehandeling van 2,0 g/kg (in 3-5 dagen), bij onvoldoende herstel meestal gevolgd door enkele infusen van 0,4-1,0 g/kg om de 2-3 weken of een nieuwe behandeling met 2,0 g/kg.

Bij een goede respons wordt er eerst afgewacht en pas bij een achteruitgang gestart met een onderhoudsbehandeling van 0,4-1,0 g/kg in 3-4 weken, waarna verdere optimalisatie van het regime plaatsvindt. *End-of-dose*-effecten vlak voor de volgende kuur moeten worden voorkomen. Patiënten die verbeteren op IVIg zijn eventueel om te zetten naar een onderhoudsbehandeling met subcutane immunoglobulinen (SCIg) (1:1, maar soms zijn hogere doses SCIg nodig).

Corticosteroïden zijn in het algemeen even effectief als IVIg, zowel voor de inductie- als voor de onderhoudsbehandeling van CIDP. De keuze is gebaseerd op mogelijke contra-indicaties en voorkeuren van de patiënt en arts. Corticosteroïden zijn toe te dienen als dagelijkse dosis (bijvoorbeeld prednison of dexamethason p.o.) of als hoge dosis stootkuren (bijvoorbeeld dexamethason p.o. of methylpredisolon i.v.). Onbekend is welk van deze regimes het beste werkt voor CIDP. Patiënten met motore CIDP kunnen achteruitgaan na corticosteroïden. Daarom is bij hen IVIg de eerste keuze van behandeling [10].

Bij de overige patiënten is niet te voorspellen of ze beter reageren op IVIg of corticosteroïden. Het advies is om bij patiënten die niet reageren op de ene behandeling eerst de andere behandeling te proberen, en pas daarna een behandelcombinatie te starten, bijvoorbeeld met plasmaferese [10]. Bij onvoldoende respons is te overwegen om aanvullend te behandelen met rituximab, azathioprine, mycofenolaatmofetil, ciclosporine of cyclofosfamide, bij voorkeur na overleg met een CIDP-expertisecentrum. De neonatale Fc-receptorremmer efgartigimod blijkt effectief bij de behandeling van CIDP, al moet de effectiviteit op langere termijn nog worden vastgesteld [13].

CIDP kan na verloop van tijd in remissie gaan. Daarom is het advies om iedere 6-12 maanden te proberen om de behandeling af te bouwen en daarna eventueel te stoppen [10]. Pijn is een veelvoorkomende klacht bij patiënten met CIDP (en GBS) en kan verschillende oorzaken hebben. Voor de behandeling van neuropathische pijn, zie de CBO-richtlijn *Polyneuropathie* [1]. Veel pijn kan ook duiden op een andere oorzaak dan CIDP (zoals diabetes, vasculitis of systeemziekten).

Auto-immuun nodopathie

Patiënten met auto-immuun nodopathie (AN) krijgen meestal eerst de diagnose GBS of CIDP, maar AN heeft een andere pathofysiologie en vraagt om een andere behandeling [4,10]. AN wordt veroorzaakt door antistoffen tegen (para)nodale celadhesiemoleculen die belangrijk zijn voor de binding van Schwanncellen aan axonen bij de knoop van Ranvier [14]. Meestal gaat het om IgG4-antistoffen die geen complement activeren en geen ontsteking veroorzaken, maar door binding wel leiden tot zenuwdisfunctie [14]. De diagnose wordt gesteld door het aantonen van serum antistoffen tegen contactin-1, *contactin-associated protein-1* (Caspr1) en neurofascine (NF-155, NF-140/186) [14]. Deze kunnen worden bepaald

in het Erasmus MC. Patiënten met AN verbeteren vaak niet op IVIg of corticosteroïden, maar meestal wel op plasmaferese en B-celdepletie [14,15].

AN hoeft niet bij alle patiënten met de diagnose GBS of CIDP te worden uitgesloten. De GBS-richtlijn adviseert om te testen op (para)nodale antistoffen indien er onvoldoende verbetering is na de standaardbehandeling [4]. De CIDP-richtlijn adviseert om AN uit te sluiten bij een snel progressief beloop (acute onset < 8 weken), hersenzenuwuitval, respiratoire insufficiëntie, veel tremor of ataxie, vooral distale zwakte, het nefrotisch syndroom, een zeer hoog liquoreiwit en geen verbetering na de reguliere behandeling [10].

Multifocale motore neuropathie

Kliniek

Multifocale motore neuropathie (MMN) wordt gekenmerkt door een langzaam progressieve asymmetrische parese, vaak met een vlekkerig patroon dat past bij een aandoening van de perifere zenuwen [16]. De armen zijn over het algemeen eerder en meer aangedaan dan de benen. Aan de handen zijn de vingerextensoren, duimfunctie en vingerspreiders meer aangedaan dan de vingerflexoren. Later in het beloop kunnen ook atrofie en fasciculaties optreden en bij ± 20% ontstaan er subtiele sensibele symptomen (verminderde vibratiezin). Uitval van hersenzenuwen is beschreven maar ongebruikelijk. De reflexen kunnen verlaagd of normaal zijn.

Diagnose

Er bestaan oudere richtlijnen voor MMN, die ook exclusiecriteria voor voorhoornziekten bevatten [17,18]. Hierin staat het zenuwgeleidingsonderzoek als diagnostisch middel centraal, met name voor het aantonen van geleidingsblokkades op non-compressieplaatsen. Er zijn echter ook patiënten met alle kenmerken van MMN en een goede behandelrespons die geen geleidingsblokkade hebben, maar wel andere kenmerken van demyelinisatie. Beeldvorming wordt gebruikt om de diagnose bij moeilijke gevallen te ondersteunen. MRI van de plexus brachialis toont bij 30-50% T2-hyperintensiteit of verdikking van de zenuwen. Nederlands onderzoek heeft laten zien dat zenuwechografie voor het aantonen van verdikkingen van zenuwen in de bovenarm en plexus brachialis een goede sensitiviteit heeft [11]. De verwachting is dat zenuwechografie in de te reviseren richtlijn een belangrijkere rol zal krijgen bij de diagnostiek.

Bij 40-50% van de patiënten worden IgM-antistoffen aangetoond tegen GM1, die ook een rol spelen in de pathogenese van MMN [16]. Bij 5-10% wordt een IgM-paraproteïne gevonden [19]. De liquor is meestal normaal of toont een verhoogd eiwit (< 1 g/L).

Behandeling en prognose

Ongeveer 70-90% van de patiënten heeft een goede respons op een inductiebehandeling met IVIg (2,0 g/kg in 5 dagen) [16,20]. Anders dan bij CIDP is een remissie na behandeling met IVIg ongewoon. Een gepersonaliseerde onderhoudsbehandeling (0,4-1,0 g/kg per 1-4 weken) heeft als doel om een stabiele functie te waarborgen [18]. IVIg-responsieve patiënten zijn ook te behandelen met SCIg, maar corticosteroïden en plasmaferese zijn bewezen niet effectief. Als aanvullende behandeling wordt er soms gebruikgemaakt van rituximab of

cyclofosfamide. Ondanks de behandelmogelijkheden is het beloop niet gunstig door de accumulatie van axonale beschadiging, waardoor ook het behandeleffect afneemt [20].

Conclusie

Met de toenemende behandelopties voor inflammatoire polyneuropathie wordt het steeds belangrijker om de diagnose vroeg te stellen. Bij twijfel is het goed om vroegtijdig te verwijzen naar een neuromusculair expertisecentrum. Overleg bij specifieke vragen over CIDP met Amsterdam UMC, het UMCU of het Erasmus MC. Ervaringsdeskundigen kunnen patiënten steunen via Spierziekten Nederland en GBS/CIDP Foundation International.

Met dank aan dr. M.C.Y. de Wit, dr. K. Kuitwaard, prof. dr. P.A. van Doorn en prof. dr. W.L. van den Pol voor hun waardevolle commentaar op eerdere versies.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Federatie Medisch Specialisten. CBO-richtlijn Polyneuropathie [Internet]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie.

2 Leonhard SE, Papri N, Querol L, Rinaldi S, Shahrizaila N, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):97.

3 Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of GBS in ten steps. Nat Rev Neurol. 2019;15(11):671-683.

4 van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. EAN/PNS Guideline on diagnosis and treatment of GBS. Eur J Neurol. 2023;30(12):3646-3674.

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

6 Helfferich 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 GBS in children: A comparative study with evaluation of diagnostic criteria. Eur J Neurol. 2022;29(2):593-604.

7 Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, Steyerberg EW, van den Berg B, Doets AY, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with GBS with poor prognosis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2021;20(4):275-283.

8 Luijten LWG, Doets AY, Arends S, Dimachkie MM, Gorson KC, Islam B, et al. Modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score: a simplified clinical tool to predict the risk of mechanical ventilation in GBS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;94(4):300-308.

9 Doets AY, Lingsma HF, Walgaard C, Islam B, Papri N, Davidson A, et al. Predicting Outcome in GBS: International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. Neurology. 2022;98(5):e518-e532.

10 Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. EAN/PNS guideline on diagnosis and treatment of CIDP: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol. 2021;28(11):3556-3583.

11 Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, van Eijk RPA, Verhamme C, Saris CGJ, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: A multicenter validation study. Neurology. 2020;95(12):e1745-e1753.

12 Broers MC, Bunschoten C, Drenthen J, Beck TAO, Brusse E, Lingsma HF, et al. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of CIDP. Eur J Neurol. 2021;28(6):2065-2073.

13 Allen JA, Lin J, Basta I, Dysgaard T, Eggers C, Guptill JT, et al. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with CIDP. Lancet Neurol. 2024;23(10):1013-1024.

14 Querol L, Dalakas MC. Discovery of Autoimmune Nodopathies and Impact of IgG4 Antibodies in Autoimmune Neurology. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2025;12(1):e200365.

15 Broers MC, Wieske L, Erdag E, Gürlek C, Bunschoten C, van Doorn PA, 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.

16 Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al. MMN: diagnosis, pathogenesis, treatment strategies. Nat Rev Neurol. 2011;8(1):48-58.

17 Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV; American Association of Electrodiagnostic Medicine. Consensus Criteria for Diagnosis of MMN. Muscle Nerve. 2003;27(1):117-121.

18 Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Periphal Nerv Syst. 2010;15(4):295-301.
19 Vlam L, Piepers S, Sutedja NA, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, Stam M, et al. Association of IgM Monoclonal Gammopathy With Progressive Muscular Atrophy and MMN. J Neurol. 2015;262(3):666-673.
20 Cats E, van der Pol WL, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, van den Berg-Vos RM, et al. Correlates of Outcome and Response to IVIg in 88 Patients With MMN. Neurology. 2010;75(9):818-825.

Ruimte voor aantekeningen



Spierzwakte bij kinderen

Dr. E.H. Niks, neuroloog-kinderneuroloog
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Inleiding

Spierzwakte bij kinderen vormt een diagnostische uitdaging. Neuromusculaire aandoeningen hebben een geschatte prevalentie van 7-80 per 100.000 kinderen. Ongeveer 80% heeft een genetische oorzaak, de overige 20% betreft vooral inflammatoire aandoeningen en gevolgen van toxiciteit [1]. Vroege herkenning is essentieel voor de behandeling en counseling. Dit vereist een aanpak waarbij observatie, klinisch redeneren en patroonherkenning centraal staan [2]. In deze syllabusbijdrage worden drie fenotypen onderscheiden: de zuigeling met spierzwakte, het kind met een grof-motorische ontwikkelingsachterstand en het kind met een verworven spierzwakte (tabel 1).

Tabel 1 Differentiaaldiagnose per besproken fenotype

Zuigeling met spierzwakte	Kind met grof-motorische ontwikkelingsachterstand	Kind met verworven spierzwakte
Spinale musculaire atrofie (SMA) type 0 of 1	Duchenne spierdystrofie/ernstige Becker spierdystrofie	(Sub)acute polyradiculoneuropathie (Guillain-Barré syndroom)
Infantiele ziekte van Pompe	Limb-girdle spierdystrofie (LGMD; diverse subtypen)	Myasthenia gravis
Congenitale myotone dystrofie	Erfelijke polyneuropathie (CMT)	Juveniele dermatomyositis
Congenitale spierdystrofie (o.a. Ullrich)	Congenitale myopathie	Necrotiserende myopathie
Congenitale myopathie	Congenitale myasthenie	*Acute flaccid myelitis* (AFM)
Congenitale myasthenie	Spinale musculaire atrofie (SMA) type 2 en 3	
Neonatale myasthenia gravis	Myotone dystrofie type 1 (MD1)	
Mitochondriële myopathie	Metabole/mitochondriële myopathie	
Charcot-Marie-Tooth (CMT) type 3	Periodieke paralyse/niet-dystrofische myotonie	

Zuigeling met spierzwakte

Floppy infant

Een hypotone zuigeling wordt ook wel een *floppy infant* genoemd. De verminderde spiertonus bij passieve bewegingen kan door zeer veel verschillende aandoeningen worden veroorzaakt. Belangrijk is om onderscheid te maken tussen hypotonie, spierzwakte en hypermobiliteit (toegenomen gewrichtsbeweeglijkheid). Algemene kenmerken van hypotonie zijn onder andere een *head lag* bij de *pull-to-sit test*, de kikkerhouding waarbij de heupen in exorotatie liggen, geen axiale beweging tegen de zwaartekracht bij horizontale suspensie en *slipping through* bij verticale suspensie. Deze kenmerken zijn echter niet specifiek en kunnen voorkomen bij alle vormen van hypotonie [3].

Centrale versus perifere hypotonie

Bij ongeveer 70-80% van de zuigelingen met hypotonie is er een centrale oorzaak, terwijl 20-30% een neuromusculaire aandoening heeft [4]. De aanwezigheid van spierzwakte naast hypotonie pleit voor een perifere oorzaak. Combinatielijden komt ook voor, bijvoorbeeld bij congenitale myotone dystrofie of een cerebrale parese ten gevolge van perinatale hypoxie door ademhalingsinsufficiëntie bij neuromusculaire aandoeningen.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Bij de anamnese en het lichamelijk onderzoek verdienen met name de antenatale periode en de familieanamnese aandacht. Het klinisch vaststellen van spierzwakte bij een zuigeling vraagt om zorgvuldige observatie van spontane en uitgelokte motoriek. Een zuigeling met spierzwakte beweegt weinig en heft de ledematen niet of nauwelijks van de onderlaag, ook niet na aanraking, stimulatie of zelfs een pijnprikkel. Daarnaast is het patroon van de spierzwakte van belang. Zo heeft een kind met spinale musculaire atrofie (SMA) doorgaans meer proximale dan distale spierzwakte, waarbij de benen bovendien meer zijn aangedaan dan de armen. Bij een kind met Charcot-Marie-Tooth type 3 (CMT3, voorheen hereditaire motorische en sensorische neuropathie, HMSN) is de spierzwakte juist meer uitgesproken distaal. Tabel 2 geeft een overzicht van mogelijke bevindingen bij een hypotone zuigeling met spierzwakte en specifieke oorzaken.

Diagnostiek en behandeling

Een lichte creatinekinase (CK) verhoging wijst vaak op een myopathie, terwijl een toename van meer dan tien keer de normaalwaarde suggereert dat er sprake is van een spierdystrofie. Overigens is de CK vaak licht verhoogd als gevolg van de partus; de meting moet dan opnieuw plaatsvinden. Electromyografisch (EMG) onderzoek kan een ernstige polyneuropathie of voorhoornlijden aantonen. *Whole exome* of *genome sequencing* (WES/WGS) voor spieraandoeningen of mitochondriële ziekten biedt tegenwoordig vaak de oplossing. Indien hiermee geen diagnose wordt gesteld, is een spierbiopt geïndiceerd.

Vanwege de beschikbare behandelmogelijkheden wordt altijd diagnostiek naar zowel de ziekte van Pompe als SMA verricht. Bij verdenking op de ziekte van Pompe gaat het om het bepalen van de α-glucosidase-activiteit of het analyseren van het GAA-gen. De behandeling bestaat uit enzymvervangende therapie [5].

Diagnostiek naar SMA zit sinds 1 juni 2022 in de hielprikscreening. Multiplex ligatie-afhankelijke probe-amplificatie (MLPA) onderzoekt de aanwezigheid van een homozygote deletie van exon 7 in het SMN1-gen en het aantal SMN2-kopieën, belangrijk voor het te verwachten fenotype. Omdat WES geen SMN1-deletie opspoort en 1-5% van de kinderen met SMA niet door de hielprikscreening wordt gedetecteerd, is bij een klinische verdenking gericht Sanger-sequentieonderzoek aangewezen [6]. Voor de behandeling bestaan er drie medicamenteuze therapieën: het antisense oligonucleotide nusinersen, met herhaalde intrathecale toediening; AAV-gemedieerde gentherapie met onasemnogeen abeparvovec, door eenmalige intraveneuze toediening; en *splicing modifier* risdiplam, een chronische behandeling met een orale suspensie [7].

Tabel 2 Bevindingen bij een hypotone zuigeling met spierzwakte en mogelijke oorzaken die hierbij passen

Categorie	Kenmerken/observaties	Oorzaak
Antenataal	• Polyhydramnion • Verminderde kindbewegingen	Congenitale myopathie, myotone dystrofie, SMA
Ademhalingsproblemen	• Noodzaak tot ademhalingsondersteuning • Paradoxale buikademhaling • Klokvormige thorax	SMA, congenitale myopathie, neonatale myasthenia gravis of diafragmaparalyse
Bulbaire zwakte en voedingsproblemen	• Niet krachtig kunnen zuigen of slikken • Langzaam drinken • Verslikken of aspireren van voeding/sputum • Zacht huilen • Onvolledig gesloten ogen tijdens slaap • Transpireren tijdens drinken	SMA, neonatale myasthenia gravis, myotone dystrofie, ziekte van Pompe
Familieanamnese/ onderzoek ouders	• Myasthenia gravis (ptosis en spierzwakte) of myotone dystrofie bij moeder • Spierziekten in de familie • Consanguïniteit	Neonatale of congenitale vorm van myasthenie mogelijk Verhoogd risico autosomaal recessieve aandoening
Spierzwakte	• Verminderde of geen anti-zwaartekrachtbewegingen • Niet kunnen draaien van het hoofd in rugligging (axiale zwakte)	SMA, congenitale myopathie of spierdystrofie
Organen	• Cardiale souffle • Organomegalie (hepatomegalie of cardiomegalie) • Cryptorchisme	Ziekte van Pompe, mitochondriële of metabole myopathie, myotone dystrofie, X-linked myotubulaire myopathie
Gewrichten	• Contracturen van ≥ 2 gewrichten • *Rigid spine* • Hypermobiliteit	Arthrogryposis, congenitale spierdystrofie, congenitale myopathie
Sensibiliteit	• Sensibiliteit intact • Verminderd reageren op aanraking	Myopathie of aandoening van de neuromusculaire overgang Neuropathie (CMT type 3, congenitale neuropathie)
Bijzondere kenmerken	• Tongfasciculaties en atrofie • Houdingstremor van de vingers • (Pseudo)hypertrofie	SMA Ziekte van Pompe

Kind met grof-motorische ontwikkelingsachterstand

Anamnese

Domeinen

Belangrijk is om vast te stellen of de ontwikkelingsachterstand uitsluitend motorisch is of dat er een algemene ontwikkelingsachterstand is waarbij meerdere domeinen betrokken zijn. Hoewel een geïsoleerd motorisch probleem vaak in de richting van een neuromusculaire aandoening wijst, moet in ogenschouw worden genomen dat ook cognitieve problemen kunnen voorkomen bij spierziekten, waaronder Duchenne spierdystrofie, myotone dystrofie en sommige mitochondriële encefalomyopathieën.

Spierzwakte

Een relevante vraag is op welke leeftijd de zwakte begon, en of deze stabiel, langzaam progressief of wisselend is. Bepaalde spiergroepen kunnen al langere tijd ongemerkt aangedaan zijn; zo kan een kind subtiele gelaatszwakte hebben, waarbij het niet lukt een ballon op te blazen of te fluiten. Laat lopen, traag lopen, niet kunnen rennen of springen en frequent vallen kunnen passen bij proximale beenzwakte. Struikelen over kleine drempels of een sloffend looppatroon zijn typische aanwijzingen voor distale beenzwakte. Aanwijzingen voor proximale armzwakte zijn moeite met activiteiten zoals gooien, tillen en klimmen. Distale armzwakte is anamnestisch lastiger te detecteren. Moeite met schrijven, tekenen en het hanteren van kleine voorwerpen zijn ook vaak symptomen van een algemene ontwikkelingsachterstand. Nachtelijke hypoventilatie uit zich in niet uitgerust wakker worden, een tekort aan energie overdag, ochtendhoofdpijn en soms levendige dromen.

Overige clues

Het beloop in de tijd is richtinggevend: veel neuromusculaire aandoeningen verlopen langzaam progressief of stabiel. Bij jongere kinderen kan ogenschijnlijke vooruitgang optreden door natuurlijke motorische rijping. Inspanningsgebonden zwakte past bij een myasthene aandoening of mitochondriële myopathie, terwijl inspanningsgebonden pijn zich kan voordoen bij de ziekte van McArdle of vetzuuroxidatiestoornissen. Fluctuerende zwakte die wordt beïnvloed door stress, voeding of temperatuur past bij periodieke paralyse en niet-dystrofische myotonieën.

Lichamelijk onderzoek

Uitvoering

Het onderzoek begint al voor de formele inspectie: observeer het kind zodra het samen met de ouder(s) binnenkomt en laat het, waar mogelijk, zelfstandig lopen. Mimiek en oogbewegingen zijn vaak al tijdens de anamnese te beoordelen. Het lichamelijk onderzoek kan het best beginnen als het kind nog op schoot zit. Door distaal te starten, bijvoorbeeld aan de benen, wordt vertrouwen opgebouwd. Vermijd forceren, zowel bij het onderzoek zelf als bij het uitkleden. Soms is het zinvoller om, terwijl het kind nog aangekleed is, via spelelementen de armkracht te beoordelen, bijvoorbeeld door te trekken aan een reflexhamer, en het kind eerst nog te laten rennen en springen. Uiteindelijk is het echter essentieel om elk kind zonder kleren te onderzoeken: bepaalde afwijkingen, zoals scapulaire zwakte bij facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) en sommige vormen van limb-girdle spierdystrofie (LGMD), worden anders over het hoofd gezien. Het onderzoek van de hersenzenuwen, met de nadruk op tong en mondholte, gebeurt bij voorkeur als laatste.

Uiteraard wordt ook gelet op atrofie (zoals bij SMA), (pseudo)hypertrofie van de kuiten (spierdystrofie), 'bodybuilderhabitus' (kanalopathieën) en myotonie (myotone dystrofie type 1 en niet-dystrofische myotonieën). Bij myotone dystrofie op de kinderleeftijd is de klassieke myotonie echter niet obligaat.

Patroonherkenning

Proximale zwakte uit zich in niet boven het hoofd kunnen klappen met gestrekte armen, niet kunnen springen, hoppen of rennen, een waggelgang, een positief Trendelenburg-teken, of het Gowers-fenomeen bij overeind komen. Bij jonge kinderen met CMT kan de zwakte proximale kenmerken hebben, met een waggelgang, in tegenstelling tot de typische distale zwakte bij volwassenen [8].

Distale zwakte kan blijken uit verminderde knijpkracht en het niet kunnen lopen op hakken of tenen, wat past bij erfelijke polyneuropathieën en bepaalde myopathieën. Axiale spierzwakte en diafragmaproblemen manifesteren zich met toegenomen lordose, moeite met het optillen van het hoofd en met het komen tot zit vanuit lig, afstaande schouderbladen en een paradoxaal adempatroon (intrekken van de buik bij inademing).

Zwakte van de externe oogspieren en gelaatspieren kan zichtbaar zijn als ptosis, gestoorde oogbewegingen, verminderde oogsluiting of het niet kunnen opblazen van de wangen. Dit kan passen bij congenitale myopathieën, myasthene syndromen of mitochondriële myopathieën.

Specifieke huidafwijkingen, zoals keratosis pilaris, keloïdvorming of een zachte, fluweelachtige huid kunnen wijzen op collageen-6-gerelateerde aandoeningen. De gewrichten moeten systematisch worden beoordeeld op hypermobiliteit en contracturen; vooral de combinatie hiervan kan duiden op een genetische spierziekte.

De wervelkolom moet worden onderzocht op scoliose of een *rigid spine* door het kind in zit of stand voorover te laten buigen.

Aanvullend onderzoek en behandeling

Creatinekinase

Een CK-waarde > 10.000 wijst in de richting van een spierdystrofie. Bij myasthene syndromen en genetische neuropathieën is de CK meestal normaal. Hierbij is belangrijk dat de referentiewaarden in veel laboratoria (bovengrens van 170 U/l) niet overeenkomen met de verdeling in de gezonde populatie [9]. Bedenk verder dat verhoogde waarden voor ASAT en ALAT ook afkomstig van spierweefsel kunnen zijn in plaats van van de lever. Het meten van de CK biedt in deze gevallen uitkomst.

EMG

Bij een normaal of licht verhoogd CK-gehalte en afwezigheid van oculaire of bulbaire zwakte kan aanvullend een EMG worden uitgevoerd. Dit onderzoek kan onderscheid maken tussen spierziekten, aandoeningen van de neuromusculaire overgang en perifere neuropathieën. Hoewel het EMG belastend kan zijn, levert ook een beperkt onderzoek bij kinderen waardevolle informatie op, omdat afwijkingen in vrijwel alle spieren of zenuwen zichtbaar zijn.

Genetisch onderzoek

Genetisch onderzoek wordt steeds vroeger en uitgebreider in het diagnostisch proces ingezet. Indien de initiële onderzoeken een duidelijke verdenking op een specifieke diagnose opleveren, kan gericht genetisch onderzoek plaatsvinden. Bij jongens met een vermoedelijke spierdystrofie wordt bijvoorbeeld het DMD-gen onderzocht. Voor andere spierdystrofieën, congenitale myopathieën, myasthene syndromen en polyneuropathieën zijn genpanels beschikbaar op basis van exome sequencing, vaak aangevuld met specifieke analyses. Hierbij is het belangrijk op te merken dat sommige aandoeningen, zoals myotone dystrofie, FSHD type 1 en SMA, niet via WES zijn op te sporen.

Imaging en spierbiopt

MRI en spierechografie geven aanvullende informatie over het patroon van aangedane spieren en helpen bij de keuze van een spier voor biopt. Een spierbiopt kan uiteindelijk nodig zijn om de diagnose te bevestigen of om een genetisch gevonden variant van onduidelijke betekenis nader te duiden.

Behandeling

De behandeling van genetische spierziekten is overwegend ondersteunend en multidisciplinair, met uitzondering van de ziekte van Pompe en SMA. Afhankelijk van de specifieke aandoening moet ook regelmatig controle plaatsvinden van de hartfunctie en de ademhaling. Bij kinderen met Duchenne spierdystrofie worden corticosteroïden vanaf de leeftijd van circa 5 jaar voorgeschreven om de achteruitgang van de spierfunctie te vertragen. Daarnaast vindt onderzoek plaats naar specifieke therapieën, waaronder RNA- of DNA-modificatie. De behandeling van congenitale myasthene syndromen is afhankelijk van het onderliggende genetische defect. Zie de websites van de expertisecentra voor diverse richtlijnen [10-18].

Kind met een verworven spierzwakte

Kinderen met een verworven spierzwakte kunnen zich zowel poliklinisch als op de spoedeisende hulp presenteren. Het patroon van de zwakte en het beloop in de tijd geven de belangrijkste aanwijzingen voor de onderliggende diagnose.

Guillain-Barré syndroom (GBS)

Bij GBS presenteren kinderen zich vaak met een opstijgende zwakte, waarbij ook sensibele stoornissen kunnen optreden. Bij kinderen < 6 jaar is dit vaak moeilijk herkenbaar en kan de zwakte meer proximale spieren betreffen. Pijn komt bij kinderen vaak voor, wat onderzoek en herkenning bemoeilijkt. Er moet actief worden getest op radiculaire prikkeling en met name de peesreflexen. Belangrijk is alert te zijn op snelle achteruitgang van de ademkracht, die te meten is door het kind in één ademteug te laten tellen. GBS is een klinische diagnose, ondersteund door EMG en liquoronderzoek. De behandeling bestaat uit intraveneuze immuunglobulinen (IVIg). Daarnaast moet aandacht worden besteed aan pijn, urineretentie en obstipatie.

Acute flaccid myelitis (AFM)

Bij *acute flaccid myelitis* ontstaat de zwakte doorgaans snel, meestal binnen tien dagen na een doorgemaakt infectie, met name van de bovenste luchtwegen. De zwakte begint vaak

in één ledemaat en kan zich uitbreiden naar andere ledematen, gezichts-, orofaryngeale, nek- en ademhalingsspieren en blijft vaker asymmetrisch dan bij GBS. Peesreflexen zijn verminderd of afwezig, en soms komen autonome instabiliteit of sensorische problemen zoals pijn en paresthesieën voor. Bij AFM is snelle herkenning essentieel. Dit kan door middel van een MRI van het myelum, waarbij met name afwijkingen in de grijze stof worden gezien met of zonder aankleuring van de wortels en het onderscheid met myelitis transversa kan worden gemaakt; liquoronderzoek waarin vaak een pleiocytose wordt gevonden; en virale diagnostiek, met name gericht op de aanwezigheid van de enterovirussen D68 en A71 in de luchtwegen of faeces. Voor AFM is geen bewezen effectieve medische therapie beschikbaar [19]. In de klinische praktijk wordt met name IVIg toegepast.

Myasthenia gravis (MG)

Kinderen met myasthenia gravis vallen op door wisselende en inspanningsgebonden zwakte, toenemend bij langdurige inspanning. Het gaat om een mengbeeld van ptosis, oogbewegingsstoornissen, bulbaire en vooral proximale zwakte. Congenitale myasthene syndromen, veroorzaakt door mutaties in genen betrokken bij de opbouw of signaaloverdracht in de neuromusculaire overgang, onderscheiden zich van myasthenia gravis door minder wisselende spierzwakte en een ptosis die vaker symmetrisch is. Aanvullend onderzoek is gericht op auto-antistoffen tegen de acetylcholinereceptor (AChR), *muscle-specific kinase* (MuSK) en zelden tegen het presynaptische calciumkanaal (VGCC). Bij kinderen jonger dan 6 jaar kunnen auto-antistoffen vroeg in het ziektebeloop afwezig zijn; herhaling van het onderzoek is daarom aan te bevelen. Bij gegeneraliseerde AChR-MG is vanaf 5 jaar een thymectomie te overwegen [20]. De bij volwassenen goedgekeurde behandeling met monoklonale antilichamen tegen de FcRn-receptor om de halfwaardetijd van circulerend IgG te verlagen, wordt bij kinderen momenteel onderzocht.

Juveniele dermatomyositis

Juveniele dermatomyositis presenteert zich meestal met spierzwakte, huidafwijkingen van de oogleden en knokkels, geïrriteerd gedrag, vermoeidheid en soms bloed bij de ontlasting of bij braken. Bij onderzoek kunnen typische huidafwijkingen te zien zijn, zoals heliotroop erytheem, Gottronse papels, verwijde capillaire lussen bij de vingernagels, verdikte nagelriemen en ruwe palmaire huid. De spierzwakte is meestal proximaal meer uitgesproken. In de gewrichten kunnen contracturen aanwezig zijn, wat bijvoorbeeld een tenengang kan veroorzaken. De diagnose wordt meestal klinisch gesteld, ondersteund door CK-bepaling en het myositis-blot. CK is vroeg in het beloop vaak normaal en is bij 60% van de kinderen 2-10 keer verhoogd [21]. De behandeling bestaat uit langdurige therapie met steroïden in combinatie met andere immunosuppressiva.

Necrotiserende myopathie

Necrotiserende myopathie kenmerkt zich door progressieve spierzwakte gedurende weken, meestal proximaal en symmetrisch, maar asymmetrisch is ook mogelijk. Vaak zijn slik- en nekzwakte aanwezig, evenals cardiale afwijkingen. Bij immuungemedieerde necrotiserende myopathie is de CK vaak sterk verhoogd. Auto-antistoffen worden bepaald met het myositis-blot, maar specifieke antilichamen zoals anti-HMGCR moeten apart worden aangevraagd. MRI van de spieren laat een verhoogd T2-signaal zien zonder vervetting. Net als bij juveniele dermatomyositis bestaat de behandeling uit langdurige immuunsuppressie.

Conclusie

Het herkennen van spierziekten bij kinderen is een uitdaging. Het nauwkeurig beschrijven van het klinische fenotype is essentieel, omdat steeds meer aandoeningen behandelbaar zijn en een snelle diagnose van invloed is op de prognose, de counseling, het familieonderzoek en de begeleiding van het kind en het gezin. Genpanels en WES zijn belangrijke hulpmiddelen in aanvullend onderzoek, maar kunnen vals-negatieve uitslagen geven bij specifieke aandoeningen.

Met dank aan dr. Merelijne Verschoof en dr. Femke Klouwer voor hun bijdrage aan de tekst.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Veenhuis S, Erasmus C, Niks E, Cuppen I. Neuromusculaire aandoeningen. Kinderneurologie van symptoom naar diagnose. Utrecht: BSL Media & Learning; 2025.
2 Hoogendijk JE, de Visser M, van Doorn PA, Niks EH. Neuromuscular Disease: A Case-Based Approach. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2025.
3 Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol. 2008;15(1):10-20.
4 Laugel V, Cossee M, Matis J, de Saint-Martin A, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. Eur J Pediatr. 2008;167(5):517-23.
5 Parenti G, Fecarotta S, Alagia M, Attaianese F, Verde A, Tarallo A, et al. The European reference network for metabolic diseases (MetabERN) clinical pathway recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):408.
6 Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet A. 2010;152A(7):1608-16.
7 Antonaci L, Pera MC, Mercuri E. New therapies for spinal muscular atrophy: where we stand and what is next. Eur J Pediatr. 2023;182(7):2935-42.
8 McDonald CM, Joyce NC. Neuromuscular disease management and rehabilitation, part II: specialty care and therapeutics. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(4):xiii-xvii.
9 Aleksovska K, Kyriakides T, Angelini C, Argov Z, Claeys KG, de Visser M, et al. What Are the Normal Serum Creatine Kinase Values for Skeletal Muscle? A Worldwide Systematic Review. Eur J Neurol. 2025;32(6):e70240.
10 Duchenne-Becker Expertisecentrum [Internet]. Available from: https://duchenneexpertisecentrum.nl.
11 LGMD expertisecentrum [Internet]. Available from: https://lgmdexpertisecentrum.nl.
12 FSHD expertisecentrum [Internet]. Available from: https://fshdexpertisecentrum.nl.
13 Congenitale myopathie expertisecentrum [Internet]. Available from: https://congenitalemyopathieexpertisecentrum.nl.
14 Myotone dystrofie expertisecentrum [Internet]. Available from: https://mdexpertisecentrum.nl.
15 Myasthenieën expertisecentrum [Internet]. Available from: https://mgexpertisecentrum.nl.
16 GBS expertisecentrum [Internet]. Available from: https://gbsexpertisecentrum.nl.
17 Myositis expertisecentrum [Internet]. Available from: https://myositisexpertisecentrum.nl/het-expertisecentrum.
18 AFM Working Group. Diagnostic Approaches [Internet]. Available from: https://acuteflaccidmyelitis.org/healthcare-providers/diagnostic-approaches.
19 Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC, Neuteboom RF, Meiners LC, Niesters HG, et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. Eur J Pediatr. 2019;178(9):1305-15.
20 Spierziekten Centrum Nederland. Consensus richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis [Internet]. Available from: https://www.spierziektencentrum.nl/guideline/myasthenia-gravis-autoimmuun-consensus-richtlijn/.
21 Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39(4):877-904.

Ruimte voor aantekeningen



Acute spierzwakte

Dr. S. Lassche, neuroloog
Zuyderland Medisch Centrum, Sittard-Geleen en Heerlen

Inleiding

Neuromusculaire ziekten vormen een diverse groep van circa 600 aandoeningen. Hoewel de meeste individuele aandoeningen zeldzaam zijn, leven er in Nederland relatief veel mensen met een spierziekte. Naar schatting gaat het om 200.000 personen.

In Nederland bezoekt een patiënt met een neuromusculaire ziekte gemiddeld eens per twee jaar de SEH [1]. In andere landen worden vergelijkbare cijfers gevonden [2,3]. De redenen voor SEH-bezoek bij patiënten met een neuromusculaire ziekte zijn grofweg in vier even vaak voorkomende groepen te verdelen:

- Debuut of exacerbatie van de neuromusculaire ziekte
- Respiratoire problemen zoals pneumonie en respiratoire insufficiëntie
- Valincidenten
- Overige problemen, waaronder cardiale en gastro-intestinale problematiek en CVA

Ongeveer 60% van deze SEH-bezoeken leidt tot ziekenhuisopname. Ongeveer 14% van de patiënten die de SEH bezoekt, overlijdt op de SEH of tijdens de klinische opname [1].

Bij veel acute neuromusculaire problemen zijn er behandelmogelijkheden die progressie en/of overlijden kunnen voorkomen. In de acute setting op de SEH zijn echter niet alle diagnostische middelen voorhanden. Deze bijdrage is gewijd aan het herkennen en behandelen van levensbedreigende acute spierzwakte op de SEH, met de middelen die daar beschikbaar zijn.

Acute spierzwakte

Acute of subacute spierzwakte bij neuromusculaire ziekten ontstaat meestal binnen dagen tot weken. Bij kwetsbare patiënten met pre-existente bulbaire of respiratoire problemen kan ook binnen uren een levensbedreigende situatie ontstaan.

Snel progressieve spierzwakte kan zich op verschillende manieren uiten. Neurologisch onderzoek op de SEH is cruciaal om inzicht te krijgen in de ernst, uitgebreidheid en urgentie, en helpt om tijdig levensbedreigende complicaties te herkennen.

Hoewel veel patiënten met een acute presentatie van een spierziekte al een bekende diagnose hebben (bijvoorbeeld ALS, myasthenia gravis), presenteert een aanzienlijk deel zich zonder voorafgaande diagnose. Dit is meestal zo bij het Guillain-Barré syndroom (GBS) en bij myositis, maar kan ook voorkomen bij langzaam progressieve aandoeningen zoals myotone dystrofie of de ziekte van Pompe. Juist in deze groep helpt een systematische beoordeling van de zwakte om snel een gerichte differentiaaldiagnose op te stellen.

Neurologisch onderzoek bij acute neuromusculaire problemen

Bij de beoordeling van de patiënt met acute spierzwakte is het van belang om – net als bij andere patiënten met acute neurologische problemen – de ABCDE-systematiek aan te houden.

Airway – orofaryngeale zwakte

Orofaryngeale (bulbaire) zwakte uit zich in dysartrie, dysfagie en (een verhoogd risico op) aspiratie. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op acute hoge luchtwegobstructie

door bijvoorbeeld een sputumplug of aspiratie. Daarnaast kan orofaryngeale zwakte een bovenste-luchtwegobstructie veroorzaken door verlies van de stabiliteit en doorgankelijkheid van de luchtweg. In combinatie met problemen met slikken of hoesten kan dit leiden tot aspiratiepneumonie en hypoxisch respiratoir falen. Hierbij kan de functie van de ademhalingsspieren en meting van de vitale capaciteit (nog) relatief goed zijn.

Orofaryngeale zwakte komt voor bij veel neuromusculaire aandoeningen, waaronder ALS, GBS, myasthenia gravis, hereditaire en verworven myopathieën.

Spraak

- Is er sprake van dysartrie?
  - Nasale spraak past bij zwakte van het palatum.
  - Borrelende/gorgelende spraak duidt op verminderd klaren van secreties en een verhoogd risico op aspiratie.
- Is er sprake van vermoeibaarheid gedurende de anamnese?
  - Fluctuerende spraak is suggestief voor myasthenia gravis.

Slikken

- Zijn er problemen met wegslikken van speeksel of meermaals moeten slikken om voedsel weg te krijgen?
- Is er sprake van verslikken, hoesten na de maaltijd, regurgitatie van voedsel?
- Merkt iemand dat drinken in de neus terechtkomt in plaats van in de slokdarm?

Breathing – respiratoire zwakte

Respiratoire zwakte uit zich in dyspneu, orthopnoe en verminderde hoestkracht. Daarnaast kunnen er klachten zijn die passen bij nachtelijke hypoventilatie: ochtendhoofdpijn, vermoeidheid en overmatige slaperigheid. Respiratoire insufficiëntie is de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met een neuromusculaire ziekte die zich presenteren op de SEH [1].

Bij respiratoire insufficiëntie bij spierziekten ontstaat initieel hypercapnie en pas in tweede instantie hypoxemie. Er kunnen zich dus al respiratoire zwakte en (dreigende) insufficiëntie voordoen als de saturatie nog goed is. Verricht daarom een arteriële bloedgasanalyse bij patiënten met verdenking op respiratoire zwakte of insufficiëntie, ook als de saturatie goed is.

Overweeg ook laagdrempelig om een bloedgas te herhalen bij snelle achteruitgang van de klinische situatie. Een patiënt met actieve inzet van hulpademhalingsspieren kan nog net in staat zijn om een normaal pCO_2 te houden, maar kan later door uitputting alsnog hypercapnisch worden. In een veneus bloedgas kan een hypercapnie alleen uitgesloten worden bij een normale $pCO_2 \leq 6{,}0$. Respiratoire insufficiëntie is dus niet aan te tonen met een veneus bloedgas.

Bij een hypercapnie > 45 mmHg/6,0 kPa en pH < 7,35 is er sprake van acuut hypercapnisch respiratoir falen en is er meestal ook een verlaagde pO_2 < 60 mmHg/8,0kPa. Bij een hypercapnie met een normale pH en metabole compensatie gaat het om chronische respiratoire insufficiëntie.

Bij nieuw ontstane respiratoire insufficiëntie zoals bij myasthene crise kan de bloedgas lange tijd normaal zijn ondanks de aanwezigheid van zwakte. De klinische beoordeling van de patiënt is daarom zeer belangrijk om respiratoire zwakte te herkennen.

Ademfrequentie

- Verhoogde ademfrequentie? Bij zwakte van de ademhalingsspieren neemt het teugvolume af en stijgt de ademfrequentie ter compensatie. Ook kan de ademhaling oppervlakkiger worden en kan er sprake zijn van neusvleugelen.

Hulpademhalingsspieren

- Inzet van hulpademhalingsspieren?
  - Normale ademhaling wordt verzorgd door het diafragma, met bijdragen van de buikspieren en externe intercostale spieren.
  - Hulpademhalingsspieren voor inspiratie zijn m. sternocleidomastoideus, mm. scalenii, m. platysma, m. serratus anterior en m. trapezius.
  - Hulpademhalingsspieren voor expiratie zijn de buikspieren en interne intercostale spieren.
  - Door uitputting kan de ademarbeid van de hulpademhalingsspieren verminderd zijn.
- Paradoxale ademhaling?
  - Bij normale ademhaling zet het abdomen uit bij inspiratie doordat het diafragma naar beneden beweegt.
  - Bij paradoxale ademhaling trekt het abdomen naar binnen bij inspiratie door zwakte van het diafragma.
- Mogelijkheid tot hoesten en 'sniffen'?
  - Verminderde hoestkracht wijst op zwakte van de intercostale spieren (expiratoire kracht).
  - Niet kunnen 'sniffen', oftewel snel en krachtig inademen door de neus met gesloten mond, wijst op zwakte van het diafragma (inspiratoire kracht).
- Orthopnoe? Kortademigheid bij plat liggen is een teken van zwakte van het diafragma.

Spraak

- Kan de patiënt zinnen afmaken?
- Laat de patiënt zo ver mogelijk rustig hardop tellen op één ademteug. Hij of zij moet tot voorbij de twintig kunnen tellen. Tellen tot tien of minder is verdacht voor respiratoire zwakte. Let goed op of de patiënt tussendoor een kleine hap lucht neemt; veel mensen realiseren zich niet dat ze een ademteug nemen en tellen gewoon door.

Vitale parameters

- Bloedgas. Verricht bij neuromusculaire patiënten met een verdenking op respiratoire insufficiëntie altijd een bloedgas om in te schatten of er sprake is van hypercapnie, ook als de saturatie (nog) goed is.
- Vitale capaciteit (VC). Laagdrempelig intuberen of overplaatsen naar de IC bij VC < 15-20 ml/kg lichaamsgewicht = 1000-1500 ml. Een verschil van > 20% tussen zittende en liggende VC duidt ook op respiratoire zwakte.
- Hypercapnie uit zich met dyspnoe, angst, hoofdpijn, somnolentie, onrust, tachycardie,

hypertensie en bij ernstige hypercapnie met asterixis, myoclonus, insulten en bewustzijnsdaling.
- Hypoxemie uit zich met somnolentie, bewustzijnsdaling, agitatie, tachypneu en uiteindelijk bradypneu, oppervlakkige ademhaling, cyanose en agonale ademhaling.

Circulation – cardiale en autonome problemen

Verschillende neuromusculaire aandoeningen kunnen het hart beïnvloeden. De patiënt met een ritmestoornis of cardiomyopathie als gevolg van myotone dystrofie of een andere erfelijke spierziekte zal over het algemeen niet primair voor de neuroloog ingestuurd worden.

Cardiale problemen om rekening mee te houden op de SEH betreffen vooral autonome problemen in het kader van GBS of in zeldzame gevallen bij acute presentaties van het Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS). Bij GBS kan ernstige autonome instabiliteit optreden, variërend van tachycardie tot bradycardie en zelfs asystolie.

Bij myositis kan er ook betrokkenheid zijn van de hartspier. Een verhoogd troponine bij myositis is reden om de cardioloog te consulteren en de patiënt op te nemen aan de monitor. Bepaling van troponine I is voor deze vraagstelling betrouwbaarder dan troponine T, maar is niet altijd beschikbaar.

Een relatief nieuwe maar belangrijke neuromusculaire spoedindicatie is het triple M syndroom na behandeling met immuuncheckpointremmers. Dit omvat myasthenia gravis, myositis en cardiomyositis en is ook een indicatie voor opname met ritmemonitoring. Pyridostigmine kan bradycardie en AV-blokkade veroorzaken; geef deze patiënten daarom alleen pyridostigmine in overleg met de cardioloog.

Disability

Bij de beoordeling van patiënten op de SEH hebben we normaal gesproken vooral aandacht voor aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, zoals een herseninfarct. Hierdoor is het routine neurologisch onderzoek dat plaatsvindt bij de opvang van een patiënt op de SEH vooral gericht op het herkennen van centraal bepaalde zwakte.

Bij een patiënt met een neuromusculaire ziekte is het van belang het neurologisch onderzoek aan te passen vanwege de patronen van zwakte die hierbij gezien worden. Spieren die vaak vergeten worden om te testen zijn nekflexie en -extensie, schouderabductie en heupabductie.

Krachtonderzoek

- Oculaire zwakte: oogbewegingen, diplopie, ptosis. Asymmetrische oculaire zwakte is een sterke aanwijzing voor myasthenia gravis, maar kan ook voorkomen bij sommige vormen van acute inflammatoire polyneuropathie.
- Faciale zwakte: bilaterale faciale zwakte wordt vaak gezien bij GBS.
- Nekspieren: beoordeel nekflexie in rugligging op een plat bed zonder kussen, beoordeel nekextensie in buikligging. Naast diagnostische informatie geeft het beoordelen van de nekflexoren, trapezius en sternocleidomastoideus ook een indruk van de kracht van hulpademhalingsspieren.

- Schouderabductie en heupabductie: proximaal krachtsverlies kan over het hoofd gezien worden bij alleen het beoordelen van een biceps, triceps en iliopsoas. Test de deltoideus zittend; bij liggend testen is onvoldoende te beoordelen of iemand de zwaartekracht kan overwinnen. Test heupabductie in zijligging.
- Handmusculatuur: bij patiënten met respiratoire insufficiëntie bij een nog onbekende spierziekte kan een korte beoordeling van de kracht van de handspieren veel diagnostische informatie geven, zoals een 'split hand' bij ALS [11].

Naast het onderzoek van de spierkracht geeft ook het overige neurologisch onderzoek belangrijke aanwijzingen. De waarde van het onderzoek van de sensibiliteit en reflexen spreekt voor zich. Onderzoek van de pupillen kan wijde pupillen met trage of zelfs afwezige pupilreacties laten zien als uiting van autonome stoornissen bij LEMS. Onderzoek van de coördinatie kan een sensore ataxie aan het licht brengen, zoals bij een snel progressieve paraneoplastische sensore polyneuropathie of bij anti-MAG polyneuropathie.

Exposure/environment

Uitgebreider lichamelijk onderzoek kan belangrijke aanwijzingen geven voor de oorzaak van acute spierzwakte. Het belangrijkste is onderzoek van de huid. Bij dermatomyositis kan er sprake zijn van pathognomische afwijkingen: heliotrope rash (periorbitaal oedeem en erytheem), Gottronse papels of het teken van Gottron [8].

Aanvullend onderzoek op de SEH

Laboratoriumonderzoek

Net als bij het neurologisch onderzoek zijn de routine laboratorium ordersets op de SEH dikwijls gericht op beroerte of epilepsie. Hierin ontbreken vaak bepalingen die relevant zijn bij neuromusculaire ziekten, zoals creatinekinase (CK). Tabel 1 geeft een overzicht van laboratoriumonderzoek dat geïndiceerd is bij verschillende categorieën patiënten met acute zwakte.

Tabel 1 Laboratoriumonderzoek bij acute spierzwakte

Reden van komst	Laboratoriumonderzoek	Opmerkingen/overig diagnostisch onderzoek
GBS/snel progressieve polyneuropathie	Bezinking, **CRP** **Hemoglobine, leukocyten, trombocyten** **Natrium, kalium**, calcium, magnesium, **fosfaat** Ureum, **kreatinine** **ALAT, gamma-GT** **Glucose**, HbA1c Vitamine B1, B6, B12 + eventueel methylmalonzuur, foliumzuur TSH + eventueel fT4 **Creatinekinase (CK)*** M-proteïne	Bij GBS: lumbaalpunctie Bij snel progressieve polyneuropathie is er vaak een indicatie voor uitgebreider en gericht laboratorium-onderzoek, afhankelijk van de differentiaaldiagnose.

Vervolg tabel 1

Reden van komst	Laboratoriumonderzoek	Opmerkingen/overig diagnostisch onderzoek
Myositis/snel progressieve zwakte	Bezinking, CRP Hemoglobine, leukocyten, trombocyten + differentiatie Natrium, kalium, calcium, magnesium, fosfaat Ureum, kreatinine ASAT, ALAT, gamma-GT, alkalisch fosfatase, LDH Glucose, HbA1c TSH + eventueel fT4 Vitamine D Ferritine ANA Creatinekinase (CK) Troponine I of T Myositis lijnblot inclusief anti-HMGCR	
Exacerbatie van myasthenia gravis/myasthene crise	Bloedbeeld Natrium, kalium Ureum, kreatinine ALAT CRP TSH + eventueel fT4	Bij debuut: anti-AChR, anti-MUSK Analyse onderliggende infectie: X thorax, urine-sediment

** Dikgedrukt = minimaal geïndiceerd bij klassiek GBS. Overige bepalingen wanneer er een bredere differentiaaldiagnose is zoals bij snel progressieve polyneuropathie.*

Differentiaaldiagnose van acute zwakte op de SEH

Er zijn 600 verschillende spierziekten met een veelheid aan mogelijke acute complicaties, maar het merendeel van de pathologie op de SEH wordt veroorzaakt door een kleine groep aandoeningen. De belangrijkste en meest voorkomende neuromusculaire noodsituaties om te herkennen op de SEH zijn:

- GBS en (andere vormen van) snel progressieve polyneuropathie
- Exacerbatie van myasthenia gravis en (dreigende) myasthene crise
- Acuut-op-chronische respiratoire insufficiëntie bij ALS en spierziekten
- Idiopathische inflammatoire myopathie (myositis) en rabdomyolyse
- Elektrolytstoornissen en toxiciteit

Op basis van anamnese, neurologisch onderzoek en het hierboven genoemde laboratoriumonderzoek is het goed mogelijk om op de SEH in te schatten of een van bovenstaande situaties van toepassing is.

Het hebben van een plan van aanpak voor deze veelvoorkomende problemen geeft ook vertrouwen bij zeldzamere neuromusculaire noodsituaties op de SEH, zoals diafragmazwakte

bij neuralgische amyotrofie, botulisme, acuut debuut van LEMS, poliomyelitis, acute intermitterende porfyrie, of laryngospasme bij de ziekte van Kennedy. Het bespreken van deze zeldzamere situaties is niet haalbaar in deze syllabus. Een goed naslagwerk is het boek *Emergencies in Neuromuscular Disorders* van prof. dr. Marianne de Visser en dr. Maxwell Damian [5].

Handelen op de SEH

Het is helaas niet haalbaar om in deze bijdrage een compleet overzicht te geven van adviezen voor specifieke situaties. Zie hiervoor de andere teksten in deze syllabus en de relevante literatuur en richtlijnen [5-10]. Hieronder volgt een aantal algemene zaken om over na te denken bij de neuromusculaire patiënt met acute zwakte op de SEH.

Monitoring

Over het algemeen is het bij patiënten in een van de hierboven genoemde neuromusculaire noodsituaties verstandig om ze op te nemen op een bewaakte afdeling zoals een MC, of de IC als daar een indicatie voor is. IC-indicaties zijn: respiratoire insufficiëntie, ernstige autonome stoornissen (bij GBS) of zeer snel progressieve zwakte met dreigende respiratoire insufficiëntie.

Bij GBS zijn er duidelijke protocollen om het risico op respiratoire insufficiëntie in te schatten met de EGRIS-score en te monitoren met herhaalde metingen van de VC. Zie de bijdrage van prof. dr. Bart Jacobs over GBS in deze syllabus en de internationale richtlijn GBS [6].

Bij een exacerbatie van myasthenia gravis of myasthene crise geeft de landelijke richtlijn myasthenia gravis duidelijke adviezen voor monitoring [7]. Controleer elke twee uur de pols, bloeddruk en ademhaling in de uren dat de patiënt wakker is. Heb ook aandacht voor de slikfunctie.

Bij myositis is het belangrijk om niet alleen te kijken naar de mate en ernst van de progressie van de skeletspierzwakte, maar ook naar eventuele cardiale en pulmonale comorbiditeit (interstitiële longziekte (ILD)). Monitor bij myositis met gestegen troponines het hartritme vanwege het risico op acute ritmestoornissen door inflammatie in het geleidingssysteem van het hart. Kies afhankelijk van lokale afspraken, ernst, mate van progressie en mate van systemische betrokkenheid voor opname op een verpleegafdeling, bewaakt bed (BCU/CCU/MC) of IC.

Bij acute zwakte door elektrolytstoornissen, zoals een ernstige hypokaliëmie en bij nierprotectieve behandeling bij rabdomyolyse, is de internist vaak hoofdbehandelaar en zal deze afhankelijk van de ernst van de elektrolytstoornis al dan niet kiezen voor monitoring.

Medicatie bij acute spierzwakte

Te overwegen medicamenteuze behandelingen bij acute spierzwakte zijn intraveneuze immunoglobulines (bij GBS, myasthenia gravis en myositis), plasmaferese (bij myasthenia gravis en GBS), corticosteroïden (bij myasthenia gravis en myositis), pyridostigmine (bij myasthenia gravis) en vitaminesuppletie (bij snel progressieve polyneuropathie door vitaminedeficiënties).

Intraveneuze immunoglobulines (IVIg) en plasmaferese

IVIg is geïndiceerd bij ernstig GBS (*GBS disability score* ≥ 3), exacerbatie van myasthenia gravis of myasthene crise, en bij myositis met ernstige dysfagie of zeer snelle progressie. De dosering bij al deze aandoeningen is 0,4 gram/kg/dag gedurende vijf dagen.

Bij GBS is IVIg gelijkwaardig aan plasmaferese; in de praktijk wordt meestal voor IVIg gekozen [6].

In geval van myasthenia gravis wordt op basis van expert consensus onderscheid gemaakt tussen een exacerbatie en myasthene crise. Bij een exacerbatie is IVIg eerste keus en plasmaferese tweede keus. Bij een myasthene crise is plasmaferese eerste keus en IVIg tweede keus. In de praktijk zal de keuze tussen deze twee middelen ook afhankelijk zijn van comorbiditeit en beschikbaarheid [7].

Corticosteroïden

Corticosteroïden zijn geïndiceerd bij myasthenia gravis, maar kunnen bij deze aandoening ook een paradoxale 'prednison-dip' veroorzaken in de eerste week na starten. Bij patiënten die geïntubeerd zijn of op de IC bewaakt worden, kan direct met prednison gestart worden. Bij respiratoir kwetsbare patiënten is het te overwegen om te starten met IVIg of plasmaferese, en pas in tweede instantie corticosteroïden toe te dienen.

Corticosteroïden zijn geïndiceerd bij myositis, maar kunnen de diagnostiek vertroebelen doordat ze een spierbiopt minder betrouwbaar maken. Bij veel patiënten is het verantwoord om het starten van corticosteroïden uit te stellen tot na afname van een spierbiopt. Overweeg bij ernstig zieke of zeer snel progressieve patiënten om wel te starten, maar daarna zo snel mogelijk (binnen een week) het spierbiopt af te nemen.

Corticosteroïden zijn *niet* geïndiceerd bij GBS.

Pyridostigmine

Bij geïntubeerde patiënten met een myasthene crise is het advies om pyridostigmine te stoppen, omdat dit de speekselvloed en slijmvorming kan verergeren. Herstart pyridostigmine rondom detubatie.

Een overdosering pyridostigmine kan een cholinerge crise veroorzaken, wat zich ook kan uiten met acute zwakte maar daarnaast gekenmerkt wordt door muscarinerge verschijnselen zoals toename van speeksel- en traanproductie, toename van mictie-aandrang, diarree, buikkrampen en braken. Zie de landelijke richtlijn voor adviezen bij een cholinerge crise [7].

Vitaminesuppletie

Overweeg laagdrempelig vitaminesuppletie bij patiënten met acute zwakte door een snel progressieve polyneuropathie en risicofactoren voor het ontwikkelen van een vitaminedeficiëntie, zoals status na gastric bypassoperatie, eerdere vitaminedeficiënties of problematisch alcoholgebruik. Vooral bij thiaminedeficiëntie staat krachtsverlies op de voorgrond en kan het beloop erg lijken op GBS.

Als er uit de eerste uitslagen een verlaagd foliumzuur en/of vitamine B12 komt, suppleer ik bij een snel progressieve polyneuropathie vaak ook thiamine, totdat de vitamine B1-uitslag bekend is. De initiële behandeling van polyneuropathie door thiaminedeficiëntie is gelijk aan die bij verdenking op een Wernicke encephalopathie.

Overige medicatie

Houd er bij myasthenia gravis rekening mee dat veel medicatie de zwakte kan verergeren. Dit geldt ook voor middelen die in de kliniek veel gebruikt worden, zoals diverse antibiotica, bètablokkers, haloperidol en oxycodon. Voor een volledig overzicht, zie de landelijke richtlijn [7].

Toediening van vocht bij rabdomyolyse

Maak gebruik van de McMahon-risicoscore om te beoordelen of er bij rabdomyolyse een indicatie is voor nierprotectieve behandeling door middel van toediening van vocht [9].

Beademing

Consulteer tijdig de intensivist voor overleg voor overname naar de IC voor monitoring en eventuele beademing.

Niet-invasieve beademing (NIV) kan intubatie voorkomen bij patiënten met respiratoire zwakte en verhoogde ademarbeid, als herstel mogelijk is door de ademarbeid te verminderen – bijvoorbeeld bij myasthenia gravis en progressieve spierziekten zoals ALS en hereditaire myopathieën. Bij voorkeur wordt er bij deze patiënten gestart met NIV voor het ontstaan van hypercapnie [10].

Bij GBS wordt bij voorkeur gekozen voor electieve intubatie bij ernstige en snel progressieve zwakte, bulbaire zwakte en/of respiratoire zwakte. Redenen hiervoor zijn het verwachte beloop (progressie met een lang nadir totdat herstel optreedt, waardoor temporiseren met NIV niet zinvol is) en een hoger risico op complicaties bij spoedintubatie [10].

In geval van een bekende progressieve spierziekte met pre-existente respiratoire zwakte wordt regelmatig gevraagd om een inschatting te maken van de prognose en kans op ontwennen van de beademing na eventuele intubatie. Dat is in de acute situatie een lastige inschatting, waarbij de aard en ernst van de pre-existente spierziekte, de mate van progressie, algehele klinische conditie en comorbiditeit meegewogen moeten worden in samenspraak met de intensivist.

Bij veel aandoeningen is het risico op permanente afhankelijkheid van de beademing groot. Aan de andere kant is het belangrijk te realiseren dat er verschillende spierziekten zijn die zich al vroeg uiten met respiratoire insufficiëntie, zoals de ziekte van Pompe, waarbij iemand met adequate behandeling nog langdurig zelfstandig kan functioneren met behoud van kwaliteit van leven. Wees in de acute situatie dus ook niet te terughoudend met mechanische ventilatie, zeker niet bij langzaam progressieve spierziekten.

Tot slot

Neuromusculaire noodsituaties zijn voor patiënten emotioneel zeer belastend, vooral bij snel progressieve aandoeningen zoals GBS of myasthene crise. Angst, depressie en PTSS kunnen nog lang na de opname aanwezig blijven. Hoewel de SEH-opvang terecht gericht is op snelle diagnostiek en behandeling, is het belangrijk oog te houden voor de impact op de patiënt en diens naasten.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Kusmic S, Stoop D, Janssens RHJ, Krekels D, Merry AHH, Beekman R, et al. Emergency Department Utilization and Hospitalization in Neuromuscular Disorders. Submitted.

2 Jang MS, Yoo SH, Kim MS, Cho B, Kim KH, Shin J, et al. Healthcare Utilization and Supportive Care Timing in South Korean People Living With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Single-Center Retrospective Study. J Clin Neurol. 2024;20(2):166.

3 Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. J Clin Neuromus Dis. 2019 Jun;20(4):173-81.

4 Cabrera Serrano M, Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. Arch Neurol. 2010;67(9):1089-94.

5 Damien M, de Visser M, editors. Emergencies in Neuromuscular Disorders. Berlijn: Springer; 2023.

6 Van Doorn PA, van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. Eur J Neurol. 2023 Dec;30(12):3646-3674.

7 Spierziekten Centrum Nederland. Richtlijn Auto-immuun Myasthenia Gravis versie 2.0 [Internet]; c2025 [cited 2025 Dec 1]. Available from : https://www.spierziektencentrum.nl/guideline/myasthenia-gravis-autoimmuun-consensus-richtlijn/.

8 Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn myositis, module Immunosuppression and immunomodulation in IIM [Internet]; c2024 [cited 2025 Dec 1]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/myositis_2023/module_immunosuppression_and_immunomodulation_in_iim.html.

9 McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. JAMA Intern Med. 2013 Oct 28;173(19):1821-8.

10 Rabinstein AA. Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. Curr Opin Crit Care. 2016 Apr;22(2):94-9.

11 Wilbourn AJ. The "split hand syndrome". Muscle Nerve. 2000;23:138.

Ruimte voor aantekeningen



Inspanningsgebonden spierklachten

Prof. dr. N.C. Voermans, neuroloog
Radboudumc, Nijmegen

Inleiding

Inspanningsgebonden spierklachten zijn symptomen die tijdens of kort na fysieke activiteit optreden, in tegenstelling tot klachten die onafhankelijk van inspanning bestaan. Het betreft klachten die ontstaan bij een inspanningsintensiteit of -duur die bij iemand van vergelijkbare leeftijd en conditie geen vergelijkbare klachten zou geven.

De beoordeling van patiënten met inspanningsgebonden spierklachten is uitdagend, vooral vanwege de noodzaak onderscheid te maken tussen klachten door externe of verworven oorzaken, zoals deconditionering, pulmonale of cardiovasculaire comorbiditeit, infecties of medicatie, en primaire metabole spierziekten. De centrale verwijsvraag luidt dan ook vaak: is er sprake van een metabole myopathie? Terwijl dit bij volwassenen doorgaans niet het geval is. Ondanks de brede beschikbaarheid van genetische diagnostiek blijft zorgvuldige klinische selectie essentieel: niet elke patiënt met inspanningsgebonden spierklachten heeft een metabool defect.

Deze syllabusbijdrage biedt een praktisch kader om te bepalen wanneer aanvullend onderzoek zinvol is. Eerst volgt een overzicht van de fysiologie tijdens inspanning. Daarna komen drie klinische thema's aan bod: inspanningsgebonden spierklachten, hyperCKemie en rabdomyolyse, en myopathieën die zich met inspanningsgebonden spierklachten presenteren. Ten slotte worden handvatten gegeven voor de diagnostiek. Personen met permanente spierzwakte die bij inspanning toename van klachten ervaren, vallen buiten het bestek van deze bijdrage.

Aan het einde van deze nascholingstekst:

- Ken je de belangrijkste aanwijzingen uit anamnese en lichamelijk onderzoek om te differentiëren tussen een neuromusculaire aandoening en onschuldige spierklachten.
- Weet je welk aanvullend onderzoek je moet doen bij inspanningsgebonden spierklachten.
- Ken je de belangrijkste oorzaken van inspanningsgebonden spierklachten.

Fysiologie tijdens inspanning

Fysiologie van zuurstoftransport en -verbruik tijdens inspanning

Bij het zuurstoftransport en -verbruik spelen longen, hart, bloedvaten en spieren een rol. Deze systemen werken samen om optimale zuurstof- en voedingsaanvoer naar de spieren te realiseren. Bij gezonde mensen wordt de VO_2max vooral beperkt door het hartminuutvolume. Aandoeningen of medicatie die deze systemen beïnvloeden, kunnen leiden tot verminderde inspanningstolerantie.

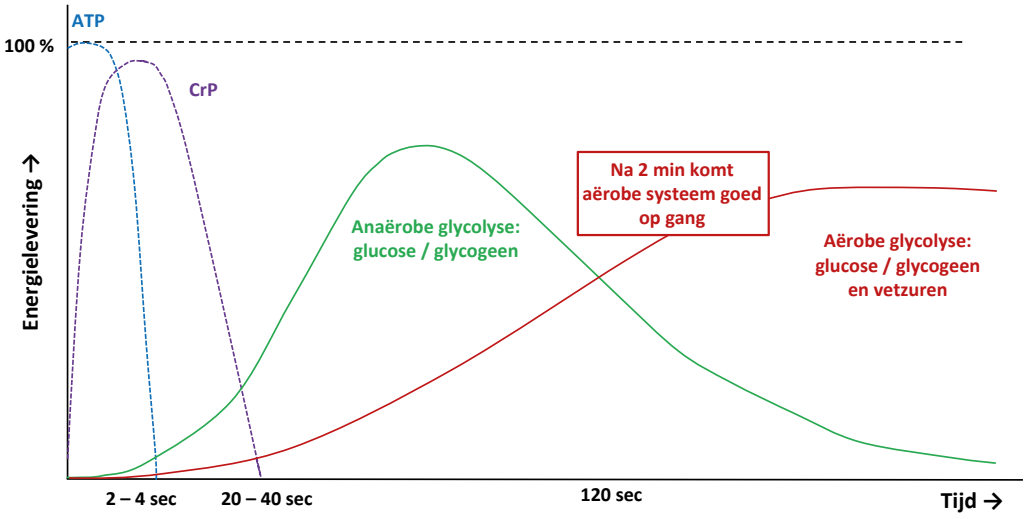
Fysiologie van spiermetabolisme tijdens inspanning

Tijdens inspanning stijgt de energiebehoefte van spieren acuut. Aanvankelijk leveren adenosinetrifosfaat (ATP, eerste 2-4 seconden) en creatinefosfaat (CrP, eerste 10-30 seconden) direct beschikbare energie, maar deze energiebronnen zijn snel uitgeput. Bij kortdurende, intensieve inspanning domineert anaerobe glycolyse, waarbij glycogeen via snelle glycogenolyse de belangrijkste glucosebron vormt. Dit levert snel energie op, maar deze verbranding is inefficiënt. Bij langdurige inspanning schakelt het lichaam over op efficiëntere, aerobe processen, waarbij glucose (2-60 minuten) en vetzuren (minuten tot uren) in de mitochondriën worden verbrand (figuur 1).

De verdeling van spiervezeltypen (type 1, type 2a en type 2b) beïnvloedt deze metabole respons. Type 1 spiervezels zijn klein, oxidatief, rood en hebben een hoog uithoudingsvermogen maar lage krachtproductie. Type 2a vezels hebben intermediaire eigenschappen en combineren kracht en uithoudingsvermogen. Type 2b (2x) vezels zijn groot, wit, weinig oxidatief, zeer krachtig en snel vermoeid. Ze zijn essentieel voor explosieve krachtactiviteiten.

Het zenuwstelsel reguleert samen met hormonale signalen de hartslag, doorbloeding, spieractivatie en het energiemetabolisme. Disfunctie binnen deze systemen kan leiden tot inspanningsintolerantie of afwijkende spierreacties, waardoor inzicht in deze regulatiemechanismen cruciaal is voor de correcte interpretatie van klachten en spierpathologie.

Figuur 1 Inzet van brandstoffen in spiermetabolisme



ATP: adenosinetrifosfaat; Crp: creatinefosfaat.

De overgang tussen deze systemen bepaalt de aard van inspanningsgebonden spierklachten bij metabole myopathieën:

- Glycogeenstapelingsziekten (GSD): klachten direct bij de start van de inspanning, omdat glycogeen niet beschikbaar is.
- Vetzuuroxidatiestoornissen: klachten bij langdurige inspanning of vasten, omdat vetzuren als bron voor aerobe glycolyse onvoldoende beschikbaar zijn.
- Mitochondriële ziekten: klachten vooral bij langdurige inspanning, omdat de oxidatieve fosforylering gestoord is. De benodigde brandstoffen zijn wel beschikbaar, maar kunnen onvoldoende benut worden. Kortdurende, explosieve inspanning (enkele seconden, zoals sprinten of kracht zetten) leunt primair op anaerobe systemen (ATP-CrP en glycolyse) en is vaak relatief beter behouden, hoewel herhaalde korte inspanningen alsnog klachten kunnen geven.

Drie klinische thema's

Inspanningsgebonden spierklachten

Inspanningsgebonden spierklachten zijn spiergerelateerde symptomen die tijdens of kort na fysieke activiteit optreden, in tegenstelling tot klachten die onafhankelijk van inspanning bestaan.

Tabel 1 Belangrijkste typen inspanningsgebonden spierklachten

Type spierklacht	Kenmerken	DD
Inspanningsintolerantie	• Vermoeidheid of krachtsverlies tijdens inspanning • Gevoel van falen van de spierfunctie tijdens inspanning	• Mismatch tussen belasting (inspanning) en belastbaarheid (trainingsniveau, leeftijd, comorbiditeit) • Neuromusculaire overgangsstoornissen • Gestoorde energieproductie zoals bij mitochondriële myopathie
Spierpijn tijdens inspanning (*exertional myalgia*)	• Ontstaat tijdens fysieke activiteit en wijst vaak op een tekort aan directe energievoorziening • Kan gepaard gaan met tijdelijke contracturen of krampen	• Glycogeenstapelingsziekten: GSD 5: ziekte van McArdle GSD 7: ziekte van Tarui
Spierpijn kort na inspanning (*post-exertional myalgia*)	• Ontstaat direct na het beëindigen van de inspanning	• Vetzuuroxidatiestoornissen: CPT2-deficiëntie VLCAD-deficiëntie • RYR1-gerelateerde myopathieën
Vertraagde spierpijn (*delayed-onset muscle soreness*, DOMS)	• Treedt 24-48 uur na intensieve of excentrische training op • Veroorzaakt door microtraumata en lokale ontsteking in gezonde individuen	• Fysiologisch
Spierkrampen	• Plotselinge, pijnlijke contracties, vaak in rust of na inspanning	• Vaak neurogeen • Bijwerking van medicatie • In combinatie met inspanningspijn en/of recidiverende CK-verhogingen: metabole myopathie • Fysiologisch na inspanning/bij dehydratie
Transiënte contracturen ('stille krampen')	• Langdurige, pijnlijke, EMG-stille contracties die optreden tijdens of na inspanning • Kunnen leiden tot compartimentsyndroom	• Metabole myopathieën: GSD 5: ziekte van McArdle GSD 7: ziekte van Tarui • Ziekte van Brody (ATP2A1-defect)

HyperCKemie

Creatinekinase (CK) is een enzym dat vrijkomt uit beschadigde spiervezels en dient als indirecte marker van sarcolemma-integriteit. HyperCKemie (CK > 1,5x de bovengrens) kan wijzen op spiercelverval, maar is weinig specifiek; normaalwaarden zijn afhankelijk van geslacht en etniciteit [1]. Bij inspanningsgerelateerde spierklachten kan een verhoogde CK het gevolg zijn van fysiologische belasting, acute spierschade (rabdomyolyse) of een onderliggende metabole of mitochondriële myopathie.

Dynamiek en hoogte van de CK-stijging geven diagnostische aanwijzingen: een matige, tijdelijke stijging na intensieve inspanning is fysiologisch, terwijl jonge leeftijd (≤ 25 jaar), persisterende waarden (> 3x de bovengrens, bij herhaalde metingen los van het inspanningsmoment of > 8 weken na de inspanning) of zeer hoge waarden (> 10x de bovengrens) pathologisch zijn [2]. Herhaalde of disproportionele stijgingen bij geringe inspanning kunnen wijzen op glycogeen- of vetzuurmetabolisme-stoornissen, mitochondriale ziekten of spierdystrofieën. Voor een juiste interpretatie is altijd de context nodig van kliniek, inspanningspatroon, medicatie en familiegeschiedenis.

HyperCKemie kan ook secundair optreden bij systemische aandoeningen. Endocriene stoornissen, vooral hypothyreoïdie, zijn de meest frequente oorzaak. Ook hyperthyreoïdie, diabetes, bijnierschors- of bijschildklieraandoeningen komen voor. Elektrolytstoornissen, systemische auto-immuunziekten (zoals SLE, vasculitis, sarcoïdose), infecties, sepsis, medicatie (statines, fibraten, antiretrovirale middelen), alcohol, immobilisatie, convulsies of koorts kunnen een tijdelijke CK-stijging veroorzaken. Systemische en iatrogene oorzaken moeten daarom eerst worden uitgesloten.

Diagnostisch begint men met een herhaalde CK-bepaling na minstens één week rust, waarbij alcohol en drugs vermeden worden. Bij een persistente verhoging kan medicatie tijdelijk worden gestaakt. Blijft hyperCKemie bestaan zonder verklaarbare oorzaak, dan volgt aanvullend onderzoek, afhankelijk van de anamnese en het neurologisch onderzoek. Een gestructureerde, stapsgewijze benadering voorkomt overmatige diagnostiek en helpt fysiologische variatie, benigne hyperCKemie en onderliggende neuromusculaire aandoeningen te onderscheiden.

Rabdomyolyse

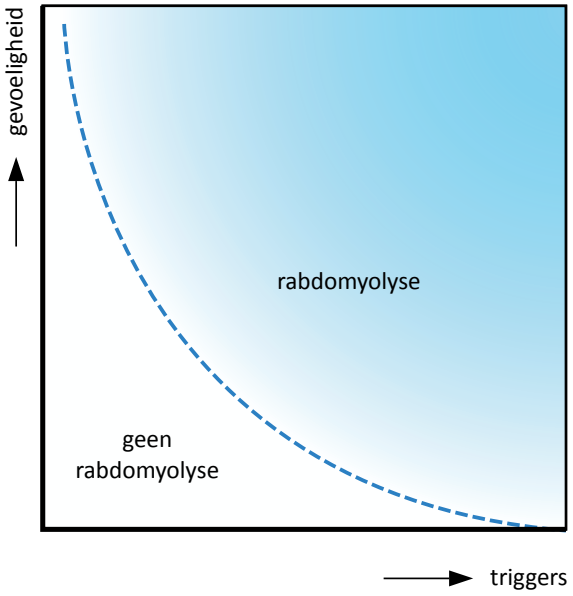
Rabdomyolyse wordt gekenmerkt door myalgie, spierzwakte en donkere urine, maar bij de meeste patiënten komt deze klassieke trias niet volledig voor. Typisch is een sterk verhoogd CK.

De diagnose rabdomyolyse wordt gesteld bij:
- ernstige spierzwelling, spierzwakte of spierpijn
- CK-piek > 10.000 IU/L (na inspanning) of > 5.000 IU/L (zonder inspanning)
- CK-piek 1-4 dagen na blootstelling aan uitlokkende factor
- CK normaliserend binnen 1-2 weken

Behandeling wordt gestart bij een hoog risico op acute nierbeschadiging (McMahon-score).

Rabdomyolyse ontstaat door een disbalans tussen uitlokkende factoren (*triggers*) en individuele gevoeligheid (*susceptibility*). Blootstelling aan meerdere triggers kan ook bij personen zonder verhoogde gevoeligheid een episode veroorzaken, terwijl mensen met een genetische aanleg soms geen symptomen ontwikkelen zonder voldoende uitlokkende factoren (figuur 2).

Figuur 2 Interactie tussen gevoeligheid en blootstelling aan uitlokkende factoren bij ontwikkeling van rabdomyolyse [3]



Voorbeelden van uitlokkende factoren die kunnen leiden tot rabdomyolyse zijn:
- overmatige inspanning (veel meer dan passend bij het actuele trainingsniveau)
- een grote drang of dwang om de inspanning te volbrengen (bijvoorbeeld wedstrijden, militaire trainingen)
- sporten als er al veel spierpijn is van eerdere trainingen
- excentrische spiercontracties (oefeningen waarbij de spier verlengt tijdens aanspannen, bijvoorbeeld neerwaartse beweging bij een *bench press, biceps curl* of *squat*)
- dehydratie voor, tijdens of na sporten
- vasten voorafgaand aan sporten
- sporten in een warme of vochtige omgeving of met te warme kleding aan (risico op hitteberoerte)
- bepaalde medicijnen
- sporten tijdens een episode van (virale) infectie
- (overmatig) alcohol-, cafeïne-, drugs- en/of dopinggebruik

In een aantal gevallen moet gedacht worden aan een onderliggende (erfelijke) oorzaak voor een verhoogde gevoeligheid voor rabdomyolyse. Het acroniem 'RHABDO' helpt bij de

selectie voor aanvullend (genetisch) onderzoek (waarna de follow-up zich richt op fysieke en psychologische gevolgen):

- **R**: **R**ecidiverende episodes van rabdomyolyse (bij terugkerende episodes van rabdomyolyse)
- **H**: **H**yperCKemia tot na acht weken na een episode (als het CK-gehalte lang na een episode verhoogd blijft)
- **A**: **A**anwijsbare uitlokkende factor onvoldoende verklarend (als er geen of een onvoldoende duidelijke uitlokkende factor is)
- **B**: **B**loed CK > 10.000 U/l (bij rabdomyolyse: als het CK-gehalte > 50x de bovengrens van normaal is)
- **D**: **D**rugs, medicijnen en supplementen onvoldoende verklarend (als medicijnen, drugs of supplementen de rabdomyolyse niet kunnen verklaren)
- **O**: **O**verige spierklachten of familieleden met rabdomyolyse of spierklachten (als er in de familie of voorgeschiedenis klachten passend bij een spierziekte gespeeld hebben of spelen)

Tijdens zijn 276ste internationale workshop formuleerde het European Neuro Muscular Centre (ENMC) aanbevelingen voor de aanpak van acute rabdomyolyse [3,5].

Myopathieën met inspanningsgebonden spierklachten

Metabole en mitochondriële myopathieën

Metabole myopathieën zijn zeldzame genetische spierziekten die ontstaan door defecten in het energiemetabolisme van koolhydraten, vetten of (zelden) eiwitten. Subgroepen zijn glycogeenstapelingsziekten (GSD 5, 7) en vetzuuroxidatiestoornissen (CPT2-, VLCAD-, SCAD/MCAD-deficiëntie). Vaak zijn de spierklachten episodisch, is de neurologie normaal en is de familiegeschiedenis negatief, wat diagnostische vertraging veroorzaakt.

Mitochondriële myopathieën

Bij mitochondriële myopathieën ligt het defect in de energieproductie zelf, vaak in de elektronentransportketen of oxidatieve fosforylering, waardoor ATP vooral bij inspanning onvoldoende is. Patiënten tonen inspanningsintolerantie, spierzwakte, myalgie en soms krampen, vaak met multisysteemverschijnselen zoals cardiomyopathie, gehoorverlies of neurologische klachten. Laboratoriumonderzoek kan verhoogde lactaat- of pyruvaatwaarden tonen; CK is meestal matig verhoogd.

Pseudometabole myopathieën

Naast klassieke metabole ziekten bestaan er myopathieën met een overlappend fenotype. Voorbeelden zijn RYR1-gerelateerde myopathieën, met defecten in het calciumkanaal, en inflammatoire myopathieën zoals myositis of sporadische inclusion body-myositis. Vroege stadia tonen vaak alleen inspanningsintolerantie en milde CK-verhoging, later domineren spierzwakte en atrofie. Standaard neurologisch onderzoek kan aanvankelijk normaal zijn. Herhaalde CK-bepalingen, EMG, beeldvorming en soms een spierbiopt zijn essentieel om pseudometabole aandoeningen van metabole ziekten te onderscheiden en een gerichte diagnostiek te kiezen.

Hoewel spierdystrofieën meestal progressieve spierzwakte veroorzaken, bestaan er vormen die aanvankelijk inspanningsgerelateerde klachten geven zonder objectief spierverlies. Dit komt voor bij milde dystrofieën, zoals bepaalde LGMD R9 (door mutaties in FKRP),

R12 (door mutaties in ANO5) en R13 (door mutaties in FKTN), en dystrofieën van het dystrofinecomplex (Duchenne en Becker spierdystrofie). Standaard neurologisch en routine functieonderzoek kunnen normaal zijn. Diagnostische aanwijzingen zijn verhoogde CK, abnormale inspanningstolerantie en soms subtiele afwijkingen op MRI of EMG. Vroege herkenning is cruciaal voor follow-up, genetische counseling en anticiperende begeleiding.

Diagnostiek

De aanpak van inspanningsgebonden klachten verloopt in drie stappen:

1. Beoordeel of een neuromusculaire oorzaak waarschijnlijk is, op basis van anamnese, neurologisch onderzoek en lichamelijk onderzoek.
2. Indien waarschijnlijk, bepaal de lokalisatie van het defect (voorhoorncellen, wortel, perifere zenuw, neuromusculaire overgang of spier) met aanvullend onderzoek zoals spierecho en MRI.
3. Onderzoek de specifieke etiologie, onderscheid makend tussen genetische en verworven (inflammatoire, toxische of systemische) oorzaken, ondersteund door aanvullend onderzoek (figuur 3).

Deze gestructureerde aanpak leidt tot efficiënt vervolgonderzoek en helpt gericht een diagnose te stellen. Neurologen zullen zich vooral op stap 1 en 2 concentreren, en verwijzen naar een expertisecentrum voor spierziekten indien stap 3 nodig is. Anamnese, lichamelijk en neurologisch onderzoek vormen de belangrijkste stap om te bepalen of een (neuro)musculaire oorzaak waarschijnlijk is.

Tabel 2 Aandachtspunten in anamnese, lichamelijk en neurologisch onderzoek bij inspanningsgebonden klachten

Anamnese	Lichamelijk onderzoek (aangevuld met voorgeschiedenis in anamnese)	Neurologisch onderzoek
• Aard van inspanningsgebonden spierklachten: zie tabel 2 • Tijdsrelatie met inspanning: zie tabel 2 • Beloop van klachten in tijd en in dag • Huidige lichamelijke activiteiten • Atletische voorgeschiedenis • Tractus anamnese: klachten die wijzen op pulmonale, cardiale of perifere circulatie- problemen • Overige voorgeschiedenis • Medicatie • Intoxicaties	• Kenmerken van een systemische oorzaak van inspanningsgebonden spierklachten • Aandacht voor hart, longen, perifere circulatie, endocriene stoornissen, autoimmuunaandoeningen	• Volledig neurologisch onderzoek • Let op positieve en negatieve symptomen • Positieve symptomen: fasciculaties, krampen, myotonie • Negatieve symptomen: spierzwakte, inspanningsintolerantie op inspanningstest, atrofie, hypotonie, verminderde sensibiliteit, verlaagde of afwezige reflexen

<u>Eerste stap, door algemeen neuroloog:</u>

- Anamnese, familiegeschiedenis
- Neurologisch onderzoek
- CK, overig laboratoriumonderzoek (herhaling na een week zonder sporten en alcohol en na staken van medicatie)

Bij patiënten met hyperCKemie is het belangrijk systemische oorzaken vroeg te herkennen. Initiële laboratoriumtesten omvatten TSH (± vrij T4), serum elektrolyten, nier- en leverfuncties, en bij aanwijzingen voor infectie of ontsteking CRP en volledig bloedbeeld. Deze screening helpt hyperCKemie door systemische aandoeningen te onderscheiden van primaire neuromusculaire ziekten en stuurt de verdere diagnostiek.

Tweede en derde stap, eventueel in expertisecentrum:

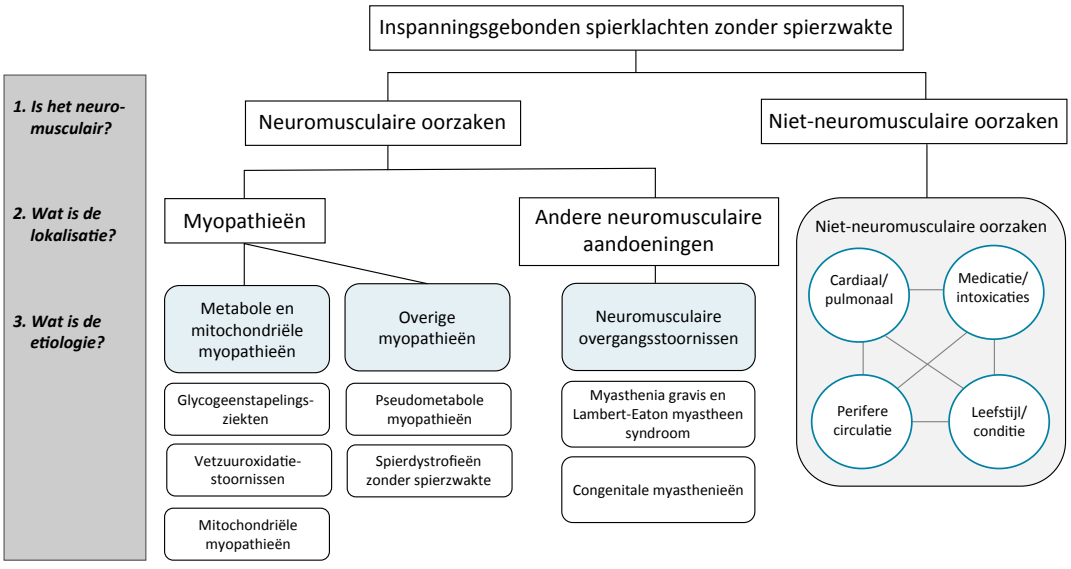
- EMG en/of spierecho
- Genetisch onderzoek (WES of panel)
- Metabole screening (plasma, urine)
- Spierbiopt (na herstel van rabdomyolyse)

Wanneer verworven oorzaken onwaarschijnlijk zijn, kan onderzoek naar een onderliggende myopathie plaatsvinden, vaak in een expertisecentrum (Spierziekten Centrum Nederland). Dit begint met herhaalde anamnese en neurologisch onderzoek, gevolgd door aanvullend onderzoek afhankelijk van de differentiaaldiagnose. Meestal omvat dit EMG, spierecho of spier-MRI, eventueel aangevuld met spierbiopt, metabool onderzoek of genetische analyse, waarbij uitgebreide genetische panels directe screening mogelijk maken.

Overig, inspanningstesten door sportarts:

Bij patiënten met inspanningsgerelateerde spierklachten zonder objectieve spierzwakte kunnen een verlaagde conditie of cardiorespiratoire beperkingen de oorzaak zijn. Inspanningstesten door een sportarts geven objectieve informatie over aerobe capaciteit, inspanningstolerantie en vermoeidheidsgrenzen, helpen spierpathologie van secundaire inspanningsintolerantie te onderscheiden en ondersteunen gerichte trainings- of revalidatieadviezen, vooral wanneer anamnese, laboratorium- en neurologisch onderzoek geen primaire neuromusculaire oorzaak tonen.

Figuur 3 Overzicht van de verschillende oorzaken van inspanningsgebonden spierklachten zonder spierzwakte



Conclusie

Slechts een minderheid van de patiënten met inspanningsgebonden klachten, hyperCKemie of rabdomyolyse heeft een metabole myopathie; de meeste hebben verworven of externe oorzaken. Deze bijdrage biedt handvatten om te differentiëren en te bepalen wie verwezen kan worden naar een expertisecentrum voor spierziekten.

Belangrijke diagnostische signalen voor een metabole myopathie zijn:

- spierpijn of krampen tijdens of direct na inspanning
- persisterende hyperCKemie na een rustperiode
- recidiverende rabdomyolyse, vooral bij een geringe trigger
- positieve familieanamnese
- biochemische of genetische afwijkingen passend bij een metabool defect

De systematische aanpak volgens de EFNS-aanbevelingen en recente literatuur [2,6,7] helpen clinici om gericht te bepalen wanneer aanvullend onderzoek geïndiceerd is en bij wie verwijzing naar een gespecialiseerd centrum zinvol is.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Aleksovska K, Kyriakides T, Angelini C, Argov Z, Claeys KG, de Visser M, et al. What Are the Normal Serum Creatine Kinase Values for Skeletal Muscle? A Worldwide Systematic Review. Eur J Neurol. 2025 Jun;32(6):e70240.

2 Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. Eur J Neurol. 2010 Jun 1;17(6):767-73.

3 Voermans NC, Bhai S, Laforet P, Vissing J. Diagnostic workup of rhabdomyolysis: Genetic testing should precede neurophysiological testing. Muscle Nerve. 2024 Oct;70(4):727-730.

4 Kruijt N, Laforet P, Vissing J, Bhai S, Stemmerik MG, Kleefeld F, et al; 276th ENMC workshop participants. 276th ENMC International Workshop: recommendations on optimal diagnostic pathway and management strategy for patients with acute rhabdomyolysis worldwide. 15th-17th March 2024, Hoofddorp, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2025 May;50:105344.

5 Kruijt N, van de Camp SAJH, Kramer JJ, van den Bersselaar LR, Schouten M, Gardeitchik T, et al. Rhabdomyolysis in the Era of Next-Generation Sequencing: Selecting Patients with a High Likelihood of a Genetic Susceptibility Using 'RHABDO' Features. Genes (Basel). 2025 Aug 25;16(9):995.

6 Tarnopolsky MA.Continuum (Minneap Minn). Metabolic Myopathies. 2022 Dec 1;28(6):1752-1777.

7 Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. Pract Neurol. 2018 Feb;18(1):14-26.

Ruimte voor aantekeningen



Echo of EMG?

Dr. J.A. Telleman, neuroloog
Medisch Spectrum Twente, Enschede

Inleiding

Electromyografie (EMG) is al jaren de hoeksteen van de diagnostiek bij neuropathieën. Zenuwecho is daar later als diagnosticum bijgekomen. In deze syllabusbijdrage komen de indicaties en toegevoegde waarde van echo bij zenuwaandoeningen aan bod, maar ook de beperkingen en valkuilen om deze techniek optimaal te kunnen benutten in de praktijk. De indicaties voor echo bij spieraandoeningen en ALS vallen buiten het bestek van deze tekst.

EMG versus echo

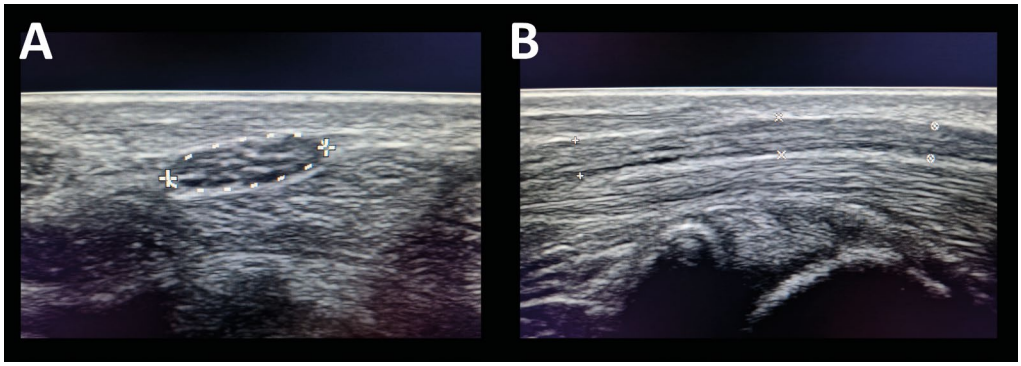
EMG en echo zijn complementaire diagnostische technieken met beide eigen indicaties [1]. Ze onderzoeken geheel verschillende aspecten van zenuwpathologie, net als EEG en MRI dat doen bij intracerebrale pathologie. Daarom kan nooit gesteld worden dat het ene diagnosticum in alle gevallen te prefereren is boven het andere. Van nog groter belang is dat het klinisch beeld binnen de diagnostiek naar neuropathieën altijd leidend moet zijn. EMG en echo moeten alleen binnen de juiste klinische kaders worden ingezet en in het kader van doelmatige zorg kan aanvullend onderzoek soms ook geheel achterwege blijven.

EMG verschaft informatie over de zenuwfunctie. Daarbij kan geleidingsonderzoek axonaal verval en demyelinisatie aantonen en geeft naaldmyografie additionele informatie over axonale schade en reïnnervatie. Zo informeert EMG over de prognose en het onderliggende pathofysiologische proces van neuropathieën. Echo daarentegen onderzoekt de zenuwanatomie. Met echo zijn structurele afwijkingen aan te tonen en kan de lokalisatie soms verbeteren. Hoge-frequentie-probes (> 12 MHz) kunnen zenuwen gedetailleerd afbeelden, waarbij individuele zenuwcomponenten (fascikels, peri-/epineurium) zichtbaar zijn. De noodzakelijke hoge frequenties voorkomen echter dat diepgelegen structuren, zoals de plexus lumbosacralis, kunnen worden gevisualiseerd. Daarnaast penetreren geluidsgolven niet door bot en osteosynthesemateriaal en is echo onderzoeker-afhankelijk. Maar bij voldoende expertise is de inter-observer-variabiliteit beperkt [2].

Zenuwecho: de basis

Een zenuw is in transversale richting herkenbaar als een ‘honingraat’, met donkere, hypo-echogene fascikels gelegen binnen het hyperechogene epi- en perineurium (figuur 1). In longitudinale richting heeft de zenuw een lamellair patroon. Zenuwverdikking is de vaakst geconstateerde afwijking bij zenuwaandoeningen. Hiervoor vindt meting van de zenuwoppervlakte plaats in het transversale vlak, waarbij binnen de hyperechogene rand gemeten moet worden en de echoprobe loodrecht op de zenuw moet zijn gepositioneerd. Ook fasciculaire structuur, vascularisatie en echogeniciteit van de zenuw kunnen worden beoordeeld, maar zenuwoppervlakte is momenteel de meest robuuste uitkomstmaat. Tevens zijn structurele afwijkingen te identificeren (beeld deze zowel transversaal als longitudinaal af) en kunnen omliggende structuren worden beoordeeld, zoals spieren, vaten en bot, wat belangrijke informatie kan verschaffen over de etiologie en lokalisatie van de zenuwpathologie.

Figuur 1 Normale echostructuur zenuw



Zenuwen hebben in transversale richting een honingraatstructuur (A). In longitudinale richting is er een lamellaire structuur (B).

Normaalwaarden

Detectie van zenuwverdikking vormt de basis van de meeste echoprotocollen, waarbij op vaste meetpunten een afkapwaarde is vastgesteld. In tabel 1 zijn normaalwaarden voor volwassenen voor frequent onderzochte zenuwen weergegeven. Zoals gezegd is de inter-observer-variabiliteit van zenuwechografie beperkt, waardoor algemeen toegankelijke normaalwaarden meestal in de dagelijkse praktijk zijn toe te passen zonder de noodzaak om eerst een eigen set referentiewaarden te verzamelen [2]. Er zijn echter meerdere kanttekeningen. Etniciteit, lengte en gewicht hebben invloed op de zenuwdikte en moeten daarom meegewogen worden bij de interpretatie, vooral in extreme gevallen (bijvoorbeeld zeer lange patiënten) [3]. Ook zijn afkapwaarden soms gebaseerd op normaalwaarden binnen de algemene populatie en in andere gevallen ziekte-specifiek. Daarnaast kan zenuwverdikking buiten de vaste meetpunten optreden en moet de zenuw dus over het gehele traject worden afgebeeld, in plaats van alleen op vaste meetpunten. Ten slotte dient de interpretatie altijd te gebeuren binnen de juiste klinische kaders. Bij axonale polyneuropathieën kan er bijvoorbeeld sprake zijn van milde zenuwverdikking op compressieplaatsen zonder bijpassende klachten van een drukneuropathie. Het rigoureus vasthouden aan afkapwaarden moet dan worden vermeden om foutieve diagnoses tegen te gaan.

Tabel 1 Aandoeningen die zich kunnen presenteren met proximale spierzwakte [2-4]

Zenuw	Meetpunt	Normaalwaarde
Medianus	Carpale tunnel	≤ 11 mm²
	Onderarm	≤ 9 mm²
	Elleboog, bovenarm	≤ 12 mm²
Ulnaris	Guyon, onderarm	≤ 7 mm²
	Sulcus, bovenarm	≤ 9 mm²
Radialis	Bovenarm, elleboog	≤ 7 mm²
	PIN, radialis superficialis	≤ 3 mm²
Plexus brachialis	C5	≤ 8 mm²
	C6, C7, C8, trunci	≤ 12 mm²
Peroneus	Proximaal van fibulakop, knieholte	≤ 9 mm²
	Fibulakop	≤ 11 mm²
	Peroneus superficialis	≤ 3 mm²
Tibialis	Knieholte	≤ 22 mm²
	Enkel	≤ 13 mm²
Suralis		≤ 3 mm²
Femoralis cutaneus lateralis		≤ 3 mm²

Indicaties

De lijst met indicaties voor een zenuwecho heeft zich snel uitgebreid. Echo wordt al lang toegepast bij drukneuropathieën, maar nu ook bij andere mono- en polyneuropathieën en aandoeningen zoals neuralgische amyotrofie (NA) en het *neurogeen thoracic outlet syndroom* [3]. Ook is echo in te zetten als hulpmiddel bij echogeleide injecties. In tabel 2 en 3 staan de meest voorkomende indicaties vermeld, waarbij per indicatie ook de mogelijke echografische afwijkingen en adviezen over inzet van echo (en EMG) staan.

Doelmatigheid is een steeds belangrijker thema binnen de zorg. Het toevoegen van echo aan de diagnostiek van zenuwaandoeningen brengt duidelijk voordelen met zich mee, maar ook het gevaar van overdiagnostiek. De noodzaak tot EMG, echo of beide moet daarom altijd goed afgewogen worden. Omdat het lastig is een gouden standaard te bepalen bij veel zenuwaandoeningen, is het ook moeilijk om de exacte toegevoegde waarde van echo vast te stellen (net als van EMG). De optimale doelmatige inzet bij veel zenuwaandoeningen is momenteel nog aan discussie onderhevig; hopelijk zal hier in de toekomst meer eenduidigheid in komen. Daarnaast is er in de toekomst idealiter één onderzoekskamer in te richten voor zowel echo- als EMG-diagnostiek, zodat beide technieken zo efficiënt mogelijk zijn in te zetten en de totale onderzoekstijd en hoeveelheid herhaalbezoeken zoveel mogelijk kunnen worden beperkt.

Tabel 2 Indicaties zenuwechografie: mononeuropathie

Indicatie	Echografische bevindingen*/**	Advies***
Carpaal tunnel syndroom	- Focale verdikking t.p.v. carpale tunnel (inlet/outlet) - Normaalvariant: bifide zenuw met/zonder persisterende a. mediana - Structurele afwijkingen: onvolledig gekliefd ligament, litteken na neurolyse, verdikt epineurium, trombose a. mediana, accessoire spier (palmaris longus, flexor digitorum superficialis), tenosynovitis - Proximale zenuwverdikking: denk o.a. aan inflammatoire polyneuropathie, lacertus-syndroom	- Richtlijn NVN CTS (2017) [4]: bij typisch CTS geen aanvullende diagnostiek noodzakelijk, indien diagnostiek: voorkeur eerst echo - EMG bij > 70 jaar, polyneuropathie, vaststellen axonale schade
Ulnaropathie t.p.v. sulcus	- Focale verdikking t.p.v. sulcus - Luxatie t.p.v. sulcus (klinische betekenis onduidelijk) - Structurele afwijkingen: vasculaire malformaties, accessoire spier (anconeus epitrochlearis), snapping triceps	- Richtlijn NVN Ulnaropathie (2011) [7]: echo indien EMG niet-conclusief is - AANEM metareview (2022) [8]: verricht EMG én echo
Ulnaropathie t.p.v. Guyon	- Focale verdikking t.p.v. Guyon - Structurele afwijkingen: intraneurale gangliocyste, trombose a. ulnaris	- Advies EMG én echo bij ontbreken van aanwijzingen voor lokale compressie
Radialis neuropathie	- Focale verdikking t.p.v. letsel - Wees alert op double crush letsel - Structurele afwijkingen: relatie met fractuur/schroef/plaatwerk, trombose a. radialis, hypertrofe lus van Henry	- Advies NVKNF [9]: EMG én echo
Peroneus neuropathie	- Focale verdikking t.p.v. fibulakop - Structurele afwijkingen: intraneurale gangliocyste, osteofyten, Bakerse cyste	- Advies NVKNF [9]: EMG én echo
Tarsaal tunnel syndroom	- Focale verdikking van tibialis of eindtakken t.p.v. enkel alleen is onvoldoende. Echo vooral gericht op vaststellen van onderliggende structurele afwijkingen - Structurele afwijkingen: vasculair (varices, tromboflebitis), ossaal (synostose, osteophyten, fractuur), musculair (accessoire spier), bindweefsel (tenosynovitis)	- Advies NVKNF [9]: echo - EMG slechts beperkte toegevoegde waarde
Meralgia paresthetica	- Focale verdikking n. femoralis cutaneus lateralis, meestal t.p.v. SIAS	- Bij typisch klinisch beeld geen aanvullende diagnostiek noodzakelijk - Verricht anders echo [1]. Aansluitend echogeleide injectie mogelijk - EMG of SSEP geen meerwaarde
Traumatische neuropathie	- Beoordeel continuïteit, neuromen, omgeving zenuw (hematoom, bot/callus, plaatmateriaal) - Wees alert op double crush letsel	- Bij open wond/scherp letsel: overleg direct met operateur over exploratie. Ook bij partiële uitval, gezien kans op partiële neurotmesis - Echo zo spoedig mogelijk, *time is nerve* - EMG 2-3 weken na trauma (axonale schade) en/of 4-6 weken (reïnnervatie)

* *In gepubliceerde protocollen wordt gebruikgemaakt van vaste meetpunten, maar er is regelmatig zenuwpathologie daarbuiten. Beeld daarom klinisch aangedane zenuwen altijd over het gehele traject af en meet deze ook waar ze het meest verdikt/afwijkend zijn. Beeld structurele afwijkingen zowel transversaal als longitudinaal af.*

** *Echografische kenmerken die specifiek of frequent voorkomen, staan per indicatie vermeld. Daarnaast kunnen de volgende echografische zenuwafwijkingen worden gevonden: ganglion/cyste, perifere zenuwschedetumoren (schwannoom, neurofibroom, plexiform neurofibroom, maligne perifere zenuwschedetumor, perineurioom, fibrolipomateus hamartoom, lipoom), neuromen (stompneuroom, neuroom in continuïteit) en vaatafwijkingen (AVM, (pseudo)aneurysma, veneus aneurysma, AV-fistel, hematoom).*

*** *Overweeg echo bij elke mononeuropathie, in ieder geval wanneer er sprake is van: 1) traumatisch zenuwletsel, 2) operatie in het traject van de aangedane zenuw, 3) niet-lokaliserend EMG, of 4) atypisch klinisch beloop.*

Tabel 3 Indicaties zenuwechografie: polyneuropathie en overige indicaties

Polyneuropathie			
Indicatie	**Zenuwtraject**	**Echografische bevindingen**	**Advies**
Chronische inflammatoire polyneuropathieën	- Vervolg beiderzijds gehele n. medianus, plexus brachialis en eventueel ulnaris gezien multifocale karakter - DUP-P [15]: bilateraal meten medianus en wortel C5	- Focale of diffuse zenuwverdikking buiten compressiepunten; voorkeurslocatie proximale armzenuwsegmenten - DUP-P afwijkend indien ≥ 1 verdikking (medianus 1/3 onderarm > 10 mm^2, medianus 1/2 bovenarm > 13 mm^2, C5 > 8 mm^2)	- EAN/PNS (2021) [14]: echo wanneer EMG aan *possible*, maar niet *definite* CIDP-criteria voldoet - Verricht echo bij een hoge klinische verdenking en negatief EMG [15]. Gezien de hogere sensitiviteit tot 25% extra detectie van behandelbare chronische inflammatoire polyneuropathieën mogelijk
Vasculitische polyneuropathie	- N. medianus, ulnaris, plexus brachialis, peroneus, tibialis, suralis	- Multifocale zenuwverdikking buiten compressiepunten - Sparing van plexus brachialis - Toegenomen vascularisatie t.p.v. zenuwverdikking	- Overweeg echo bij verdenking op vasculitische polyneuropathie wanneer EMG onderscheid met andere axonale polyneuropathieën niet goed kan maken - Overweeg echo voor selectie zenuwsegment voor biopsie
Lepra	Meest frequent aangedaan: - N. ulnaris, peroneus, medianus	- Focale zenuwverdikking proximaal (3-4 cm) van compressiepunten - Vascularisatie ter plaatse	- Verricht echo bij patiënten uit endemische gebieden met bij (mono)neuropathie passende klachten [3]. Wees alert op het typische echopatroon
Overige indicaties			
Neuralgische amyotrofie	Meest frequent aangedaan: - N. medianus (AIN), radialis (PIN), musculocutaneus, axillaris, suprascapularis, thoracicus longus, phrenicus, accessorius	- Focale zenuwverdikking klinisch aangedane zenuw - Proximale fasciculaire verdikking (bij kliniek van PIN, AIN) - Structurele afwijkingen: zenuwtorsie, zenuwconstrictie (incompleet/compleet)	- Klinisch beeld is leidend - Verricht echo bij ernstige neurologische uitvalsverschijnselen en uitblijvend spontaan herstel vanwege mogelijke chirurgische behandelopties [16]
Neurogeen TOS	- Plexus brachialis	- Structurele afwijkingen: *wedge-sickle sign*	- Overweeg echo bij verdenking op neurogeen TOS [3]
Mortons neuroom	- Interdigitale ruimte, meest frequent dig 3-4	- Hypo-echogene bolronde laesie in de *webspace*	- Verricht echo bij verdenking op Mortons neuroom [1]. Eventueel aansluitend echogeleide injectie

AIN: nervus interosseus anterior; CIDP: chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie; DUP-P: Dutch Ultrasound Protocol for Polyneuropathy; PIN: nervus interosseus posterior; TOS: thoracic outlet syndrome.

In algemene zin geldt dat echo in elk geval moet worden overwogen bij: 1) traumatisch zenuwletsel, 2) operatie in het traject van de aangedane zenuw, 3) niet-lokaliserend EMG, en/of 4) atypisch klinisch beloop. Hieronder komt de toegevoegde waarde van echo voor verschillende indicaties nader aan bod.

Carpaal tunnel syndroom

Bij het carpaal tunnel syndroom (CTS) zijn EMG en echo complementaire hulponderzoeken. Bij een typisch CTS kan volgens de NVN-richtlijn uit 2017 verdere diagnostiek achterwege blijven [4]. Wanneer toch aanvullende diagnostiek wordt ingezet, heeft echo de voorkeur, omdat dit patiëntvriendelijker is [4].

Echo heeft vooral toegevoegde waarde bij een atypisch beloop, een vermoeden op onderliggende structurele afwijkingen (zie tabel 2) of een niet-lokaliserend EMG [3]. Echo geeft echter geen informatie over de ernst van het letsel of axonaal verval en is bij ouderen vaker vals-negatief [1]. CTS wordt met echo primair gediagnosticeerd door detectie van de zenuwverdikking (sensitiviteit 89% (95% CI 77-95%), specificiteit 90% (95% CI 72-97%)) [4]. Over het algemeen wordt de zenuwverdikking gevonden bij de proximale ingang van de carpale tunnel, maar deze kan ook distaler gelokaliseerd zijn. Het vervolgen van de zenuw door de gehele carpale tunnel verhoogt de sensitiviteit met 15-20% (waarbij de specificiteit dan wel met 5-8% afneemt) [3,5]. Binnen de normale populatie is er bij 15-20% een bifide n. medianus, soms in combinatie met een persisterende arterie. Bij deze normaalvariant moet de afkapwaarde voor CTS (normaliter > 11 mm^2) worden verhoogd. Waarden van > 12 mm^2 en > 14 mm^2 worden gesuggereerd, maar deze specifieke afkapwaarde is nog onvoldoende gevalideerd [6].

Ulnaropathie

Ook bij ulnaropathie zijn EMG en echo complementair [3]. De NVN-richtlijn uit 2011 adviseert om bij elke verdenking op ulnaropathie EMG te overwegen ter lokalisatie [7]. Echo is te overwegen wanneer EMG de diagnose niet kan bevestigen of alleen een geleidingsvertraging over de sulcus toont zonder abnormale CMAP-reductie [7]. Recentere richtlijnen (onder andere AANEM 2022) suggereren een combinatie van echo en EMG, omdat het EMG niet-lokaliserend of fout-negatief kan zijn en echo structurele afwijkingen kan aantonen [1,8]. Met echo is zenuwverdikking ter plaatse van de sulcus, cubitale tunnel en het kanaal van Guyon te vinden. Mogelijke structurele afwijkingen staan vermeld in tabel 2. Vooral bij een ulnaropathie ter plaatse van Guyon moet men daarop bedacht zijn, met name als er geen aanwijzingen voor lokale compressie zijn [1].

Peroneus neuropathie

Bij een peroneus drukneuropathie kan EMG geleidingsvertraging ter plaatse van de fibulakop aantonen en is met naald-EMG een relevante differentiaaldiagnose als L5-radiculopathie te beoordelen. Echo kan onderliggende structurele afwijkingen aantonen. Hier moet vooral aan worden gedacht bij een atypisch klinisch beeld (prominente pijn, ontbreken van risicofactoren voor externe compressie, uitblijven van herstel na wegnemen externe compressie of langzaam progressief beloop). Een frequent voorkomende afwijking is de intraneurale gangliocyste, die zich via een intra-articulaire zenuwtak in het kniegewricht naar de n. peroneus uitbreidt en operatieve behandeling behoeft. De Nederlandse Vereniging

voor Klinische Neurofysiologie (NVKNF) pleit voor het verrichten van zowel EMG als echo, waarbij echter aangetekend wordt dat de exacte diagnostische waarde van de combinatie moeilijk nauwkeurig te bepalen is vanwege het ontbreken van een goede alternatieve gouden standaard [6,9].

Tarsaal tunnel syndroom

De oorzaak van het tarsaal tunnel syndroom is focale compressie van de n. tibialis of zijn eindtakken bij de enkel. EMG is technisch lastig, heeft een beperkte opbrengst en wordt daarom niet geadviseerd [1]. Echo kan lokale zenuwverdikking vaststellen, maar deze bevinding alleen is aspecifiek [3]; echo is vooral gericht op de detectie van zenuwverdikking in combinatie met structurele afwijkingen (tabel 2) die deze focale compressie veroorzaken [1].

Meralgia paresthetica

Meralgia paresthetica wordt veroorzaakt door focale compressie van de n. femoralis cutaneus lateralis. Bij een duidelijk klinisch beeld is geen aanvullend onderzoek nodig. EMG en *somatosensory evoked potential* (SSEP) hebben forse technische beperkingen en zijn daarom niet zinvol. Echo kan focale zenuwverdikking aantonen, meestal bij de spina iliaca anterior superior (SIAS); er zijn vrijwel nooit onderliggende structurele afwijkingen. Echo is aansluitend in te zetten bij een corticosteroïdinjectie. Met een echogeleide injectie is de kans op behandelsucces aanzienlijk hoger dan met een blinde injectie (80-85% versus 60%) [1].

Perifeer zenuwletsel

Perifeer zenuwletsel komt frequent voor na trauma of een operatieve ingreep [10]. Klinische rode vlaggen hiervoor zijn excessieve pijn, sensibiliteitsklachten in het voorzieningsgebied van een zenuw in het letselgebied, krachtsverlies niet passend bij een antalgische beperking, scherp letsel en bijkomend letsel van pezen en bloedvaten. Er zijn drie gradaties van zenuwletsel: neurapraxie, axonotmesis en neurotmesis. Vooral snelle detectie van neurotmesis is essentieel, aangezien daarbij nooit spontaan herstel optreedt en operatief ingrijpen noodzakelijk is. Hoe sneller wordt ingegrepen, hoe beter de prognose: *time is nerve* [6,10]. In geval van scherp letsel is direct overleg met de chirurg aangewezen, omdat directe hechting (de beste behandeloptie) alleen in de acute fase mogelijk is [11]. Dit geldt ook wanneer er nog zenuwfunctie aanwezig is, aangezien er ook partiële neurotmesis kan zijn [11].

EMG kan axonaal verval en reïnnervatie detecteren, maar omdat Wallerse degeneratie pas na 2 weken optreedt en reïnnervatie op zijn vroegst na 4-6 weken, is het niet mogelijk om hiermee in de acute fase neurotmesis vast te stellen. Echo kan wel direct de continuïteit van de zenuw beoordelen en geeft daarnaast aanvullende informatie over de aard van het letsel [6,10]. Ook de relatie met hematomen, littekens, ossale structuren en osteosynthesemateriaal kan worden beoordeeld, net als de aanwezigheid van neuromen (stompneuroom of neuroom in continuïteit) en de exacte locatie van het letsel. Regelmatig is er *double crush* letsel, een secundair rekletsel van de zenuw meer proximaal of distaal van het primaire zenuwletsel dat zeer moeilijk met EMG is vast te stellen. De n. radialis is een bekende zenuw waarbij dit fenomeen wordt gezien: naast primair zenuwletsel in de bovenarm bij een humerusfractuur is er regelmatig bijkomend tractieletsel van de n. interosseus posterior (PIN). Beeld daarom altijd het gehele traject van de betrokken zenuwen af om double crush letsel niet te missen [6].

Bij een vermoeden van een intraspinale wortelavulsie heeft echo geen toegevoegde waarde, aangezien dit niet betrouwbaar is te visualiseren. Een MRI en overleg met een gespecialiseerd neurochirurgisch centrum zijn dan noodzakelijk in de acute fase [10,11].

Polyneuropathie

Er bestaat een breed scala aan polyneuropathieën. De symmetrische lengte-afhankelijke sensomotore axonale polyneuropathie is de meest voorkomende vorm, waarbij labdiagnostiek wordt geadviseerd ter evaluatie van de onderliggende oorzaak en EMG kan worden overwogen om de diagnose te bevestigen. Echo draagt niet bij, aangezien alleen milde, aspecifieke zenuwverdikking bij compressieplaatsen wordt gevonden [12].

Chronische inflammatoire neuropathieën (CIN), waaronder chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) en multifocale motor neuropathie (MMN), zijn zeldzamere, behandelbare polyneuropathieën. EMG is zeer specifiek, maar de uitvoering is complex en tijdrovend, terwijl misdiagnose frequent voorkomt [12,13]. Echo kan zenuwverdikking buiten gekende compressiepunten detecteren, die focaal, multifocaal of diffuus kan voorkomen, met name in de proximale armzenuwsegmenten.

In de nieuwste internationale richtlijn voor CIDP (EAN/PNS 2021) is echo als ondersteunend criterium opgenomen [14]. Voor CIN lijkt echo sensitiever dan EMG (84,6% versus 76,1%), maar wel minder specifiek (72,8% versus 93,4%) [15]. Met een beperkt echoprotocol (bilaterale meting zenuwoppervlaktewortel C5 en n. medianus in onder- en bovenarm) kon in een multicenter studie de detectie van behandelbare CIN met 25% worden verhoogd ten opzichte van EMG [15]. Overweeg daarom ook een echo bij een sterke verdenking op CIN als het EMG negatief of niet-conclusief is. Overweeg bovendien om te behandelen als de echo indicatief is voor CIN, mits er geen alternatieve diagnose gesteld kan worden en het klinisch beeld passend is [15].

Neuralgische amyotrofie

NA wordt getypeerd door heftige pijn gevolgd door snel progressief sensibiliteits- en krachtsverlies dat geleidelijk herstelt [16]. Bij een typisch klinisch beeld is aanvullende diagnostiek niet geïndiceerd. EMG vindt soms plaats ter ondersteuning van de diagnose, maar is regelmatig vals-negatief en moet alleen gericht worden ingezet (bijvoorbeeld voor de detectie van reïnnervatie in het kader van prognoseschatting). Echo kan focale verdikking van klinisch aangedane zenuwen aantonen, niet alleen in de plexus brachialis maar juist ook daarbuiten [17]. Bij zwakte van PIN- of interosseus anterior-geïnnerveerde spieren is er vaker proximale fasciculaire verdikking in de bovenarm dan verdikking van de eindtak zelf [17]. Daarnaast kunnen voor NA kenmerkende zenuwconstricties (*hourglass constrictions*) en zenuwtorsies worden aangetoond, met name bij ernstig aangedane patiënten [17].

Echografische afwijkingen in klinisch aangedane zenuwen worden al in de vroege fase gerapporteerd (op zijn vroegst zelfs al twaalf uur na het ontstaan van de klachten). Maar de diagnostische waarde bij NA in de vroege fase is nog onvoldoende systematisch onderzocht [17,18]. De prognose bij zenuwconstricties en -torsies is vaak ongunstig vanwege forse axonale schade, maar recente studies suggereren dat operatieve behandeling een significante verbetering van het motorisch herstel geeft (80-90% versus 25-40% bij een

conservatief beleid) [16]. Het is daarom vooral aan te raden om echo toe te passen bij patiënten met NA met forse motore uitval en uitblijvend spontaan herstel. Echo wordt geadviseerd bij het uitblijven van herstel na 3-6 maanden. Bij een torsie of constrictie moet vervolgens binnen 6-12 maanden neurolyse plaatsvinden om te voorkomen dat doelspiergroepen al te ver zijn geatrofieerd [16].

Perifere zenuwtumoren

Verscheidene perifere zenuwtumoren zijn met echo op te sporen, zoals benigne perifere zenuwschedetumoren (schwannoom, neurofibroom, perineurioom, fibrolipomateus hamartoom) en maligne perifere zenuwschedetumoren (MPNST's). Verschillende echografische kenmerken helpen het onderscheid tussen deze tumoren te maken, maar deze vallen buiten het bestek van deze syllabus. Bij een vermoeden van een MPNST kan echo echter nooit betrouwbaar maligniteit uitsluiten en is aanvullende diagnostiek altijd geïndiceerd.

Conclusie

Het klinisch beeld is leidend bij de diagnostiek naar neuropathieën. EMG en echo zijn daarbij complementaire hulponderzoeken met eigen indicaties en toegevoegde waarde. Echo verbetert lokalisatie van zenuwpathologie en kan onderliggende structurele afwijkingen aantonen. Verricht bij mononeuropathieën in ieder geval echo bij een trauma, operatie, niet-lokaliserend EMG of atypisch klinisch beloop. Echo verbetert daarnaast de diagnostiek bij CIN en NA en heeft dan potentiële behandelconsequenties.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Mulder M, Venhovens J, Telleman JA, Beekman R. Diagnostisch onderzoek bij mononeuropathieën. Tijdschr Neurol Neurochir. 2025;126:304-319. Dutch.

2 Telleman JA, Herraets IJT, Goedee HS, Verhamme C, Nikolakopoulos S, van Asseldonk JH, et al. Nerve ultrasound: A reproducible diagnostic tool in peripheral neuropathy. Neurology. 2019 Jan 28;92:e443-e450.

3 Telleman JA, Sneag DB, Visser LH. The role of imaging in focal neuropathies. Handb Clin Neurol. 2024;201:19-42.

4 Federatie Medisch Specialisten [Internet]. Richtlijn Carpaletunnelsyndroom (CTS); [cited 2025 Dec 10]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/carpaletunnelsyndroom_cts/startpagina_-_carpaletunnelsyndroom_cts.html.

5 Csillik A, Bereczki D, Bora L, Aranyi Z. The significance of ultrasonographic carpal tunnel outlet measurements in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol. 2016;127:3516-3523.

6 Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Werkgroep Neuromusculaire Echografie [Internet]. Protocollen; [cited 2025 Dec 10]. Available from: https://neuromuscularultrasound.nvknf.nl/protocollen.

7 Federatie Medisch Specialisten [Internet]. Richtlijn Ulnaropathie; [cited 2025 Dec 10]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/ulnaropathie/zenuwechografie_bij_une.html.

8 Shook SJ, Ginsberg M, Narayanaswami P, Beekman R, Dubin AH, Katirji B, et al. Evidence-based guideline: Neuromuscular ultrasound for the diagnosis of ulnar neuropathy at the elbow. Muscle Nerve. 2022 Feb;65:147-153.

9 Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Electromyografie [Internet]. Protocollen; [cited 2025 Dec 11]. Available from: https://emg.nvknf.nl/protocollen.

10 Wijntjes J, Borchert A, van Alfen N. Ultrasound in traumatic and iatrogenic peripheral nerve injury. Diagnostics. 2020;11:30.

11 Pondaag W, Groen JL, Malessy MJA. De chirurgische behandeling van zenuwletsel (Zenuwchirurgie, deel 1). Tijdschr Neurol Neurochir. 2023;124:189-196. Dutch.

12 Pelosi L, Aranyi Z, Coraci D, Grimm A, Herraets I, Hobson-Webb LD, et al. Expert consensus on the combined investigation of polyneuropathies with electrodiagnostic tests and neuromuscular ultrasound. Clin Neurophysiol. 2025 Jul;175:2110749.

13 Baars AE, Jacobs BC, Wirtz PW, Venhovens J, van Doorn PA, Kuitwaard K. Het onderscheid tussen chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en 'mimics' in de klinische praktijk. Tijdschr Neurol Neurochir. 2023 Oct;124:254-259. Dutch.

14 Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, 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 Sep;28:2556-3583.

15 Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, van Eijk RPA, Verhamme C, Saris CGJ, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: A multicenter validation study. Neurology. 2020;95:e1745-e1753.

16 IJspeert J, Janssen RMJ, van Alfen N. Neuralgic amyotrophy. Curr Opin Neurol. 2021;34:605-612.

17 Miller JM, Meiling JB, Cartwright MS, Walker FO. The Role of Neuromuscular Ultrasound in the diagnosis of Peripheral Neuropathy. Semin Neurol. 2025;45:34-48.

18 Rippellino P, Aranyi Z, van Alfen N, Ventura E, Peyer AK, Cianfoni A, et al. Imaging of neuralgic amyotrophy in the acute phase. Muscle Nerve. 2022 Dec;66:709-714.

Ruimte voor aantekeningen



Proximale spierzwakte

Dr. L. ten Dam, neuroloog
Flevoziekenhuis, Almere

Inleiding

Proximale spierzwakte verwijst naar krachtsverlies van de schouder- en bovenarmspieren en van de heup- en bovenbeenspieren. Een alternatieve benaming is limb-girdle spierzwakte. Dit komt vooral voor bij spierziekten, maar ook bij aandoeningen van de neuromusculaire overgang of de motorische voorhoorncel. Oorzaken van proximale spierzwakte kunnen zowel erfelijk als verworven zijn [1]. Zie tabel 1.

Er zijn inmiddels 697 genen bekend die betrokken zijn bij erfelijke neuromusculaire ziekten. De naamgeving van erfelijke neuromusculaire ziekten kan nogal verwarrend zijn. De naam kan verwijzen naar een persoon (de eponiemen Becker spierdystrofie, Duchenne spierdystrofie, Bethlem myopathie), naar de debuutleeftijd (congenitale myopathie), naar de verdeling van spierzwakte (limb-girdle spierdystrofie), naar bevindingen bij het spierbiopt (myofibrillaire myopathie, spierdystrofie) of naar het betrokken gen/eiwit (COLVI- of ANO5-gerelateerde aandoeningen) [2-4]. Daarnaast veranderen namen nog door revisies van classificatie en nomenclatuur [4].

Classificatie van de patiënt met proximale spierzwakte vindt in eerste instantie plaats aan de hand van klinische kenmerken, aangevuld met basis laboratoriumonderzoek. Hiermee wordt gepoogd onderscheid te maken tussen een erfelijke en een verworven neuromusculaire aandoening. Verdere aanvullende diagnostiek, zoals beeldvorming van de spier, genetisch onderzoek of een spierbiopt, is vaak noodzakelijk om tot een definitieve diagnose te komen. Er zijn verschillende richtlijnen in omloop voor de diagnostiek van proximale spierzwakte [5,6].

Voor bepaalde aandoeningen, zoals inflammatoire of toxische myopathie en de ziekte van Pompe, is behandeling beschikbaar [1,7]. Een vlotte diagnose en start van de behandeling kan dan leiden tot verbetering van spierkracht of verdere achteruitgang voorkomen. Voor aandoeningen waar (nog) geen behandeling voor bestaat, is een juiste diagnose nodig voor uitleg over de prognose, het inzetten van ondersteunende behandeling en zo nodig screening op cardiale of pulmonale complicaties. In geval van erfelijke ziekte is bovendien genetische counseling aangewezen, zoals screening van familieleden en/of preconceptioneel advies [6].

Deze syllabusbijdrage geeft handvatten voor het classificeren van de patiënt met proximale spierzwakte op basis van anamnese en neurologisch onderzoek, alsmede voor het aanvragen en interpreteren van aanvullend onderzoek. De tekst eindigt met een richtlijn voor diagnostiek van proximale spierzwakte en adviezen voor na het vaststellen van een erfelijke neuromusculaire ziekte.

Tabel 1 Aandoeningen die zich kunnen presenteren met proximale spierzwakte [2-4]

Erfelijk Myogeen	Spierdystrofieën (> 50 aandoeningen): DMD/BMD (DMD), LGMD (o.a. CAPN3, ANO5, DYSF, SGCA-G), EDMD (o.a. LMNA, EMD), FSHD (o.a. DUX4), OPMD (o.a. PABPN1) Congenitale spierdystrofieën (> 50 varianten): Bethlem myopathie (COL6A1-3) Congenitale myopathieën (> 60 varianten): congenitale myopathie met maligne hyperthermie (RYR1), *myosin storage myopathy* (MYH7), Myofibrillaire myopathieën (> 10 aandoeningen): type 1 (DES), type 5 (FLNC), type 6 (BAG3) Myotone syndromen (9 varianten): Myotone dystrofie type 2 (CNPB) Ion-kanaal-spierziekten (> 10 aandoeningen): hypokaliëmische periodieke paralyse (SCNA4A), hyperkaliëmische periodieke paralyse (ATP1A2), myotonia van Thomsen/Becker (CLCN1) Metabole myopathieën (> 30 aandoeningen): ziekte van Pompe (GAA), ziekte van McArdle (PYGM), *branching enzyme deficiency* (GBEI), lipiden-metabolisme myopathieën (> 10 aandoeningen) Mitochondriële myopathieën (> 30 aandoeningen): chronische progressieve externe oftalmoplegie (o.a. POLG)
Neuromusculaire overgang	Congenitale myastheen syndromen (> 40 aandoeningen): type 10 (DOK7), type 11 (RAPSN), GMPPB-gerelateerd
Motorische voorhoorncel	Spinale musculaire atrofie (SMN1), ziekte van Kennedy (AR)
Verworven Myogeen	Inflammatoire myopathieën: myositis, dermatomyositis, niet-specifieke/ overlap myositis (overlap met bindweefselziekten), inclusion body-myositis, toxische myopathieën
Neuromusculaire overgang	Myasthenia gravis, Lambert-Eaton myastheen syndroom
Endocrien	Cushing syndroom, hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie, acromegalie, hyperparathyreoïdie

Voor informatie betreffende specifieke aandoeningen, zie: https://neuromuscular.wustl.edu/

Classificatie van proximale spierzwakte

Anamnese en neurologisch onderzoek

Typische klachten van proximale spierzwakte zijn moeite met opstaan uit hurkzit, rennen, traplopen en bovenhands werken, zoals haren kammen. Probeer te achterhalen of de klachten daadwerkelijk berusten op spierzwakte of dat er sprake is van een verminderde inspanningstolerantie of beperkte kracht door pijn. Dit laatste kan gezien worden bij reumatologische (polymyalgia rheumatica, fibromyalgie) of orthopedische (artrose, rotatorcuffsyndromen) aandoeningen [1].

Classificeer proximale spierzwakte aan de hand van:
- het beloop van klachten in de tijd
- familieanamnese
- verdeling van spierzwakte
- bijkomende verschijnselen

Voor het beloop in de tijd zijn zowel de leeftijd waarop klachten zijn ontstaan als de ontstaanswijze en progressie van klachten over de tijd van belang. Erfelijke spierziekten presenteren zich in de regel met zeer geleidelijk ontstane en langzaam progressieve spierzwakte, terwijl verworven spierziekten over het algemeen in weken tot maanden progressieve zwakte geven.

Een opvallend fluctuerend beloop of aanvalsgewijze spierzwakte is een aanwijzing voor een aandoening van de neuromusculaire overgang of een periodieke paralyse. In geval van myasthenia gravis zijn dan vrijwel altijd ook ptosis en (wisselende) oogbewegingsstoornissen met dubbelzien aanwezig. Bij het Lambert-Eaton myastheen syndroom heeft de patiënt proximale spierzwakte, verminderde of afwezige reflexen en autonome verschijnselen. Bij de erfelijke congenitale myasthene syndromen zijn spierzwakte en verminderde inspanningstolerantie aanwezig tijdens de geboorte of in de eerste levensjaren [1].

Denk bij spierzwakte kort na het starten van een nieuw geneesmiddel aan een toxische myopathie. Frequent gebruikte middelen die een toxische myopathie kunnen veroorzaken, zijn onder andere statines, corticosteroïden en colchicine [8]. Zie tabel 2. Zorg voor een volledig medicatieoverzicht en vraag naar relevante intoxicaties.

Tabel 2 Oorzaken van toxische myopathieën [8]

Medicamenteus
- Cholesterolverlagende middelen: statines, fibraten
- Immunosuppressiva: corticosteroïden, ciclosporine, tacrolimus
- Jichtmiddelen: colchicine
- Anti-malariamiddelen: chloroquine
- Anti-hiv-medicatie: zidovudine, stavudine
- Checkpointremmers: anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CT-LA-4
- Cardiale medicatie: amiodaron, procaïnamide, beta-blokkers, diuretica
- Anti-epileptica: fenytoïne, lamotrigine
- Oncolytica: vincristine, imatinib, hydroxurea, doxorubicine
- Antibiotica: rifampicine, minocycline, amphotericine B
- Anti-reflux-medicatie: PPI, cimetidine
- Antipsychotica (rhabdomyolyse)
- Anaesthetica: propofol, suxamethonium (rhabdomyolyse)

Intoxicatie/deficiëntie
- Vitamine A-intoxicatie, vitamine D-deficiëntie, vitamine E-intoxicatie/-deficiëntie
- Hypokaliëmie
- Alcohol-, cocaïne-, heroïne-, amfetamine-intoxicatie
- Spierversterkende middelen
- Voedingssupplementen met rode gefermenteerde rijst

Bij twijfel, raadpleeg het Farmacotherapeutisch Kompas of Lareb.

Verminderde bewegingen van het kind in utero, contracturen bij de geboorte, slapheid of hypotonie, voedingsproblemen en het laat behalen van motorische mijlpalen wijzen op een congenitaal begin van de klachten. Matige prestaties bij gymnastiek of sport kunnen wijzen op een begin van de klachten op de kinderleeftijd. Erfelijke spierziektes kunnen zowel congenitaal (congenitale myopathie/spierdystrofie), op de kinderleeftijd (Duchenne spierdystrofie, limb-girdle spierdystrofie type R3-6) of op latere leeftijd (oculofaryngeale

spierdystrofie, limb-girdle spierdystrofie R12) beginnen. Bij de meeste erfelijke aandoeningen is er een brede spreiding van de debuutleeftijd.

Probeer een zo uitgebreid mogelijke stamboom te maken om onderscheid te maken tussen een sporadische of erfelijke aandoening en vraag daarbij ook naar consanguïniteit. Differentieer bij verdenking op een erfelijke aandoening tussen autosomaal dominante, recessieve en X-gebonden overerving.

Let bij het neurologisch onderzoek naast de verdeling van de spierzwakte ook op de aanwezigheid van ademhalings-, gelaatsspier- of bulbaire zwakte, oogbewegingsstoornissen, scapula alata, atrofie, hypertrofie, myotonie, fasciculaties, contracturen en hyperlaxiteit, aangezien dit aanknopingspunten kan opleveren voor specifieke aandoeningen. Besteed extra aandacht aan de aanwezigheid van huidafwijkingen zoals Gottron-tekens/-papels en heliotroop erytheem (dermatomyosits), *mechanic hands* (antisynthetase syndroom) of opvallende keloïdvorming (COL6A1-3-gerelateerde aandoeningen) [1,2,7]. Vraag ook naar gerelateerde aandoeningen als staar (myotone dystrofie type 2), hartritmestoornissen, acute hartdood (Emery-Dreifuss spierdystrofie en bepaalde limb-girdle spierdystrofieën) of maligne hyperthermie (RYR1-gerelateerde aandoeningen) bij de patiënt of in de familie. Zie tabel 3.

Tabel 3 Klinische kenmerken van aandoeningen met proximale spierzwakte [1,2,4]

Overerving	
Autosomaal dominant	o.a. DM2, LGMDD, FSHD
Autosomaal recessief	o.a. LGMDR, ziekte van Pompe, SMA
X-gebonden	o.a. DMD, BMD, ziekte van Kennedy
Bevindingen bij anamnese/neurologisch onderzoek naast proximale spierzwakte	
Oogspierzwakte	CMS, mitochondriële myopathie, MG, orbitale myositis, OPMD
Ptosis	CMS, MG, LEMS, OPMD, mitochondriële myopathie, ziekte van Pompe
Dysfagie/dysarthrie	CMS, DM2, ziekte van Kennedy, LEMS, OPMD, sIBM
Faciale zwakte	FSHD, MG, myotone dystrofie, OPMD
Scapula alata	FSHD, EDMD, LGMD-R1
Rigid spine	Bethlem myopathie, EDMD (LMNA), congenitale myopathie (RYR1, MYH7)
Nekspierzwakte	axiale myopathie, (dermato)myositis, MG, sIBM
Buikwandspierzwakte	FSHD, ziekte van Pompe
Ademhalingsspierzwakte	antisynthetase syndroom, Bethlem myopathie, BMD, FSHD, LGMDR9, MFM, MG, ziekte van Pompe, SMA
Kuitspierhypertrofie	DMD/BMD, LGMDR2
Myotonie	DM2

Vervolg tabel 3

Cataract	DM2, MFM
Huidafwijkingen	dermatomyositis, antisynthetase syndroom
Contracturen	EDMD, Bethlem myopathie
Rhabdomyolyse	metabole myopathie, BMD, DMD, LGMDR1, LGMDR2, LGMDR9, LGMDR12
Cardiomyopathie/aritmie	DM2, EDMD, LGMDR3-6, LGMR9, MFM

BMD: Becker spierdystrofie; CMS: congenitaal myastheen syndroom; DM2: myotone dystrofie type 2; DMD: Duchenne spierdystrofie; EDMD: Emery-Dreifuss spierdystrofie; FSHD: facioscapulohumerale dystrofie; LGMD: limb-girdle spierdystrofie; MFM: myofibrillaire myopathie; MG: myasthenia gravis; OPMD: oculofaryngeale spierdystrofie; sIBM: sporadische inclusion body-myositis; SMA: spinale musculaire atrofie.

Laboratoriumonderzoek

De serum CK-activiteit is in de groep van spierziekten vaak verhoogd. Als de CK-waarde niet verhoogd is, overweeg dan een neurogene oorzaak of aandoening van de neuromusculaire overgang. Overigens sluit een normaal CK een spierziekte niet uit. Dit kan gevonden worden bij congenitale myopathieën of in de chronische fase van spierdystrofieën waarbij al veel spierafbraak is opgetreden. Een verhoogd CK daarentegen kan ook fysiologisch zijn. Bij mannen is het CK in de regel hoger dan bij vrouwen, en mensen met een donkere huidskleur hebben een hogere CK-waarde dan mensen met een lichte huidskleur. Flinke fysieke inspanning en trauma (EMG, injecties) geven tevens een tijdelijke CK-stijging [9]. Een sterk verhoogd CK (> 100 keer de maximale waarde) wordt vooral gezien bij inflammatoire myopathieën en spierdystrofieën. Het beloop in de tijd differentieert tussen deze twee groepen. Het CK is ongeschikt om te differentiëren tussen verschillende spierziekten.

Aangezien endocriene en metabole ontregelingen, zoals hypo- en hyperthyreoïdie, hypokaliëmie en vitamine D-deficiëntie, tevens spierzwakte kunnen veroorzaken, is het noodzakelijk om naast het CK ook een TSH (en indien afwijkend fT4), BSE/CRP, elektrolyten (Na, K, Mg, Ca), bloedbeeld, vitamine D, B12 en ureum te bepalen [6]. Test daarnaast bij verdenking op een (dermato)myositis de myositisantistoffen, inclusief anti-HMGCR [7]. Ongeveer de helft van de anti-HMGCR-gerelateerde inflammatoire myopathie is statine-geassocieerd. Bij verdenking op een sporadische inclusion body-myositis kan het aantonen van anti-c1NA-antilichamen de diagnose ondersteunen [7].

Beeldvormend onderzoek

Beeldvorming kan behulpzaam zijn bij het maken van onderscheid tussen een verworven en een erfelijke spieraandoening. Bij erfelijke spierziekten wordt spierweefsel geleidelijk aan vervangen door vet- en bindweefsel en treedt atrofie van spieren op. Daarnaast is bij een aantal spierziekten, vooral spierdystrofieën, sprake van compensatoire hypertrofie, wat kan worden afgebeeld met CT, T1-gewogen MRI en echografie.

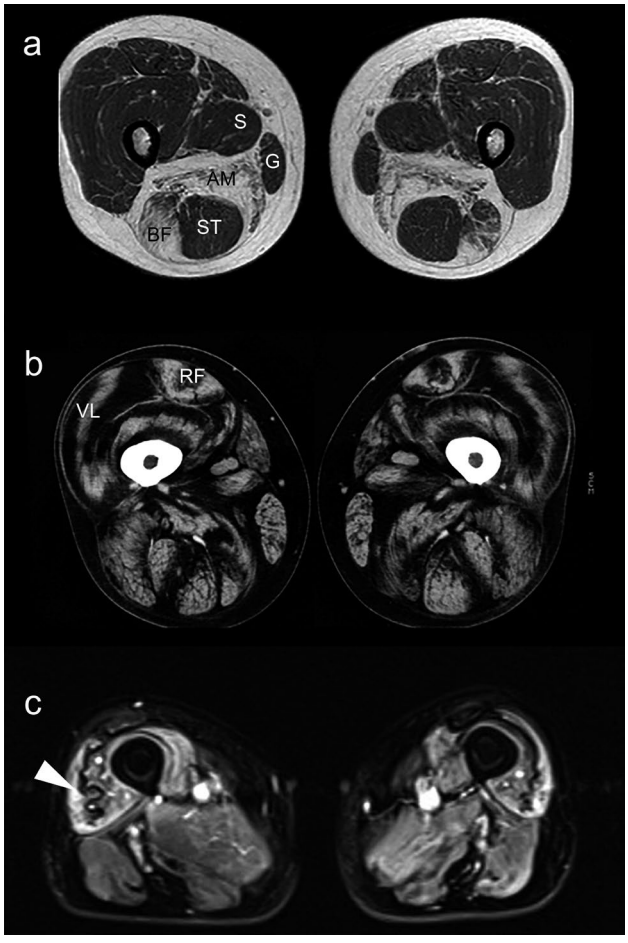
De verworven spierziekten (met uitzondering van inclusion body-myositis) kenmerken zich met name door spieroedeem, wat het beste te beoordelen is op een T2-STIR-gewogen

MRI. Spieroedeem is echter een aspecifieke bevinding en kan ook worden gezien bij een ontsteking, acute of chronische denervatie, na trauma, na rhabdomyolyse of als een voorstadium van spiervervetting bij erfelijke spierziekten.

De modaliteit van keuze voor beeldvorming van de spieren is MRI. Echo van spieren kan toegepast worden bij kinderen die moeilijk stil kunnen liggen in de MRI. Een nadeel van echografie is dat het erg afhankelijk is van de expertise van degene die het onderzoek uitvoert en dat dieper liggende spieren moeilijk in beeld te brengen zijn.

Het patroon van spiervervetting kan in zeldzame gevallen in de richting van een bepaalde diagnose wijzen. Enkele voorbeelden hiervan zijn de ziekte van Becker, de COL6A1-3-gerelateerde aandoeningen en sporadische inclusion body-myositis [10]. Zie figuur 1. Beeldvorming van de spier (vooral MRI) kan daarnaast worden gebruikt als biomarker voor het vervolgen van een spierziekte in de tijd of voor het evalueren van de behandeling.

Figuur 1 Beeldvormend onderzoek



T1-gewogen MRI van de bovenbenen van een 52-jarige man met Becker spierdystrofie (a) waarbij er vervetting van de posterieur gelegen spieren, zoals de m. adductor magnus (AM) en m. biceps femoris (BF) is; de m. semitendinosus (ST), m. gracilis (G) en m. sartorius (S) blijven relatief gespaard. Er is hypertrofie van de m. semitendinosus (ST) en m. sartorius (S).
CT-scan van de bovenbenen van een 37-jarige man met COL6-gerelateerde Bethlem myopathie (b). Er is een karakteristiek patroon van spiervervetting van het centrale gedeelte van de m. rectus femoris (RF) en de rand van de m. vastus lateralis (VL).
T2-gewogen MRI met vetsuppressie van de bovenbenen van een 56-jarige patiënt met sporadische inclusion body-myositis (c) waarbij er atrofie en spieroedeem van de m. quadriceps (pijlpunt) wordt gezien.

DNA-diagnostiek

DNA-onderzoek is de standaard voor de diagnose van erfelijke spierziekten. Van het overgrote deel van de aandoeningen is het aangedane gen bekend [3]. Het onderzoek van één of enkele genen is vervangen door *whole exome sequencing* (WES), met gerichte analyse van met spierziekte geassocieerde genen. WES maakt het mogelijk om in één keer het volledige eiwit coderende gedeelte van het DNA te analyseren. De diagnostische opbrengst van WES bij mensen met limb-girdle spierzwakte ligt rond de 50% [11]. Door gecombineerd spierweefsel- en DNA-onderzoek is bij 95% van de limb-girdle spierdystrofie-families in Nederland de diagnose gesteld [12].

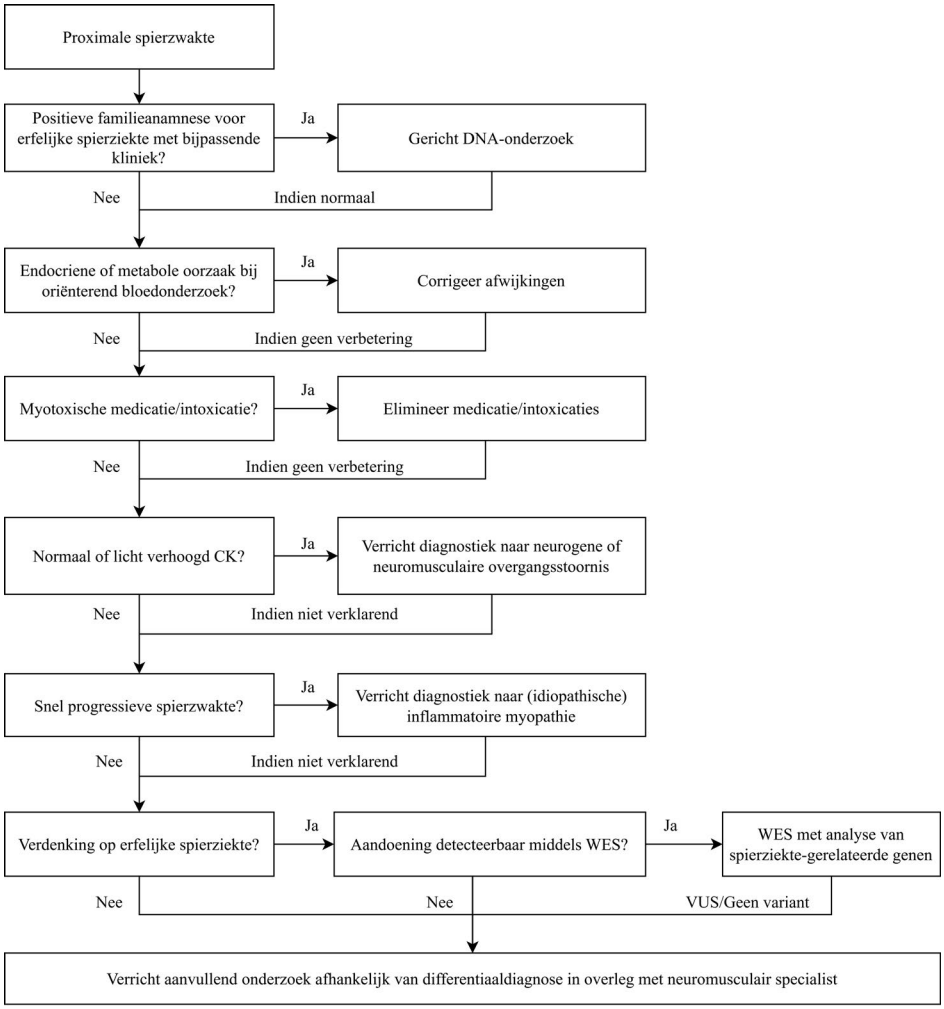
Het nadeel van WES is dat er relatief veel genetische varianten gevonden worden waarvan de klinische betekenis onbekend is. Wees er tevens van bewust dat niet alle monogenetische aandoeningen met WES te detecteren zijn. Als de genvariant buiten het exon gelegen is of zich in het mitochondriële DNA bevindt, is deze niet met WES te detecteren. Ook aandoeningen veroorzaakt door repeat-expansies (myotone dystrofie type 2, ziekte van Kennedy en oculofaryngeale dystrofie) of microdeleties/duplicaties (Becker, Duchenne, facioscapulohumerale dystrofie, spinale spieratrofie) kunnen worden gemist met WES [6].

Voor het detecteren van deleties/duplicaties kan analyse naar *copy number variants* in de WES-data of aanvullende multiplex ligatie-afhankelijke probe amplificatie (MLPA) worden ingezet. Het detecteren van een repeat-expansieziekte kan door middel van Sanger sequencing. Voor het aanvragen en interpreteren van de resultaten van breed genetisch onderzoek is dus gedegen kennis van de verschillende aandoeningen een vereiste.

Spierbiopt

Het spierbiopt vindt plaats in een neuromusculair centrum en helpt bij het onderscheid maken tussen een neurogene en myogene oorzaak van proximale zwakte en tussen erfelijke en verworven aandoeningen. Het spierbiopt levert een belangrijke bijdrage in de diagnostiek naar idiopathische inflammatoire myopathie. Bij verdenking op een erfelijke spierziekte kan het spierbiopt behulpzaam zijn bij het bepalen van de pathogeniciteit van een genetische variant met onbekende klinische betekenis. Met aanvullende immunohistochemische dan wel biochemische technieken is het oorzakelijke deficiënte eiwit aan te tonen, zoals bij Duchenne en Becker spierdystrofie (dystrofine) en veel autosomaal recessief overervende limb-girdle spierdystrofieën [1,4]. Beeldvorming van de spier (MRI of echo) kan de diagnostische opbrengst van een spierbiopt verhogen door gericht een aangedane, maar niet volledig vervette spier te biopteren bij verdenking op een erfelijke spierziekte of door het biopteren van een spier met oedeem bij verdenking op een verworven spierziekte [7].

Figuur 2 Stroomdiagram voor diagnostiek bij proximale spierzwakte



Richtlijn diagnostiek (zie figuur 2)

Bij een sterke klinische verdenking op een specifieke erfelijke aandoening, bijvoorbeeld in geval van een positieve familieanamnese, kan direct gericht DNA-onderzoek van het betrokken gen plaatsvinden [6]. In alle andere gevallen is het raadzaam *allereerst* op zoek te gaan naar aanwijzingen voor behandelbare aandoeningen, zoals inflammatoire, metabole, endocriene en iatrogene oorzaken – in de anamnese, het neurologisch onderzoek en het oriënterend bloedonderzoek (CK, TSH, fT4, BSE, CRP, Na, K, Mg, Ca, bloedbeeld, vitamine D, vitamine B12 en ureum).

Bij verdenking op een toxische myopathie dient de intoxicatie of de medicamenteuze oorzaak gestaakt te worden, eventueel in overleg met de behandelend specialist. Na staken

van de oorzakelijke medicatie/intoxicatie treedt er vaak, maar niet altijd, verbetering op. In geval van corticosteroïd-geïnduceerde myopathie treedt deze verbetering binnen drie tot vier weken na staken op, bij statine-geïnduceerde myopathie is dit vaak binnen drie maanden, en bij een alcohol-geïnduceerde myopathie binnen één jaar [1,8]. Ook metabole of endocriene oorzaken van spierzwakte dienen te herstellen na adequate behandeling [1].

Bij een bekende bindweefselziekte, zoals systemische lupus erythematodes, reuma, *mixed connective tissue disease,* syndroom van Sjögren en sclerodermie, kan in geval van snel ontstane proximale spierzwakte en een duidelijk verhoogd CK, na uitsluiting van metabole/endocriene oorzaken, de diagnose myositis in het kader van een systeemaandoening worden gesteld, zonder dat verdere diagnostiek nodig is [7].

Verricht antistofdiagnostiek en EMG met repetitieve stimulatie bij verdenking op een verworven neuromusculaire overgangsstoornis [1].

Indien er twijfel is tussen een erfelijke of verworven spierziekte kan vervetting van spier op beeldvorming richtinggevend zijn voor een erfelijke spierziekte en uitgebreid spieroedeem pleiten voor een verworven spierziekte [10].

Als een idiopathische inflammatoire myopathie wordt overwogen, is vlot overleg met een neuromusculair specialist nodig om vertraging in de diagnostiek en behandeling te voorkomen. Een snelle diagnose en behandeling voorkomt onherstelbare schade aan spiervezels en onomkeerbare fysieke beperkingen [7]. Vaak moet de patiënt worden doorverwezen naar een neuromusculair centrum voor een spierbiopt. Bij een hoge verdenking op een erfelijke oorzaak van proximale spierzwakte kan direct WES plaatsvinden, met analyse van de met spierziekte geassocieerde genen [11]. Omdat de ziekte van Pompe en spinale musculaire atrofie potentieel behandelbare erfelijke aandoeningen zijn, is het belangrijk om te verifiëren of het genetisch onderzoek voldoende dekking biedt van het GAA- en SMN1-gen. Het is raadzaam om voorafgaand aan het inzetten van dit soort brede DNA-diagnostiek te overleggen met een neuromusculair specialist.

Als WES-onderzoek geen oorzaak of een genetische variant met onbekende klinische betekenis oplevert, kan worden gekozen voor verwijzing voor een spierbiopt, aanvullende DNA-diagnostiek (zoals repeat-expansie of deletie-/duplicatiediagnostiek) of kunnen de WES-data na drie tot vijf jaar opnieuw geanalyseerd worden.

Aandachtspunten na het stellen van de diagnose (erfelijke) spierziekte [4]

Verwijzing cardioloog of longarts

Betrokkenheid van de hart- en ademhalingsspieren komt frequent voor bij bepaalde typen erfelijke en verworven spierziekten en kan leiden tot cardiomyopathie, cardiale geleidingsstoornissen en respiratoire insufficiëntie (zie tabel 2). Behandeling hiervan kan de kwaliteit van leven verbeteren en de levensverwachting verlengen. Verwijs de patiënt voor screenend onderzoek (echocardiografie, ECG, longfunctiemeting liggend en zittend) bij klachten en indien cardiale of pulmonale betrokkenheid bij het ziektebeeld beschreven is [2,4]. Verwijs de patiënt ook voor screenend onderzoek als er geen genetische diagnose gesteld kan worden.

Verwijzing revalidatiegeneeskunde

Verwijs patiënten met beperkingen in het functioneren naar een revalidatiearts gespecialiseerd in neuromusculaire ziekten. De revalidatiearts kan tevens begeleiding door een fysiotherapeut en ergotherapeut inzetten en de zorg rondom preventie/behandeling van contracturen verlenen.

Verwijzing klinisch geneticus

Zowel voor als na de diagnose van een erfelijke spierziekte kan de patiënt verwezen worden naar een klinisch geneticus voor (aanvullende) genetische counseling of advies over het informeren van familieleden. Verwijs patiënten altijd bij vragen over prenatale of presymptomatische diagnostiek.

Patiëntenvereniging

Informeer de patiënt over de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland en verwijs naar de website spierziekten.nl. Hier is informatie te vinden over een groot aantal verschillende spierziekten. Spierziekten Nederland organiseert daarnaast informatiedagen voor patiënten met verschillende spierziekten.

Conclusie

- Sluit behandelbare aandoeningen van proximale spierzwakte uit (inflammatoire of toxische myopathie, endocriene oorzaken en de ziekte van Pompe).
- Alle patiënten ondergaan na een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek standaard aanvullend onderzoek (CK, TSH, BSE/CRP, elektrolyten, bloedbeeld, vitamine D, B12 en ureum).
- Overweeg bij een normaal of licht verhoogd serum CK een neurogene of neuromusculaire overgangsstoornis.
- Verricht overig aanvullend onderzoek (beeldvorming van de spieren, DNA-diagnostiek of spierbiopt) in overleg met een neuromusculair specialist.
- Overleg vlot met een myositis expertisecentrum bij verdenking op een inflammatoire myopathie.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Hoogendijk JE, de Visser M, van Doorn PA, Niks EH. Neuromuscular Disease: A Case-Based Approach. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2024.

2 Neuromuscular Disease Center [Internet]. St. Louis: Washington University [cited 2025 Sep 6]. Available from: https://neuromuscular.wustl.edu/.

3 Benarroch L, Bonne G, Rivier F, Procaccio V, Hamroun D. The 2025 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). Neuromuscul Disord. 2025 Jan;46:105261.

4 Narayanaswami P, Liewluck T, editors. Principles and Practice of the Muscular Dystrophies. Berlin/Heidelberg: Humana Press; 2023.

5 Erasmus MC, afdeling Neurologie [Internet]. Richtlijn diagnostiek bij limb-girdle spierzwakte [cited 2025 Sep 6]. Available from: https://www.erasmusmc.nl/-/media/erasmusmc/pdf/1-themaspecifiek/neurologie-richtlijnen/spierzwakte.pdf.

6 Amsterdam UMC [Internet]. Richtlijn diagnostiek bij limb girdle spierzwakte. 2020 Sep [cited 2025 Sep 6]. Available from: https://webshare.zenya.work/yblogvq8c8qrwsdk/Document.aspx?websharedocumentid=a61a0062-07fa-4aeb-b7e6-1917d52c12e5.

7 Federatie Medisch Specialisten [Internet]. Richtlijn Myositis [cited 2025 Sep 6]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/myositis_2023/startpagina_-_richtlijn_myositis_2023.html.

8 Le Quang M, Solé G, Martin-Négrier ML, Mathis S. Clinical and pathological aspects of toxic myopathies. J Neurol. 2024;271(9):5722-45.

9 Morandi L, Angelini C, Prelle A, Pini A, Grassi B, Bernardi G, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. Neurol Sci. 2006 Nov;27(5):303-11.

10 ten Dam L, de Visser M, van der Kooi AJ. Beeldvorming bij spierziekten. Nervus. 2018;3(2):55-61.

11 Töpf A, Johnson K, Bates A, Phillips L, Chao KR, England EM, et al. Sequential targeted exome sequencing of 1001 patients affected by unexplained limb-girdle weakness. Genet Med. 2020;22(9):1478-88.

12 ten Dam L, de Visser M, Ginjaar IB, van Duyvenvoorde HA, van Koningsbruggen S, van der Kooi AJ. Elucidation of the Genetic Cause in Dutch Limb Girdle Muscular Dystrophy Families: A 27-Year's Journey. J Neuromuscul. Dis. 2021;8(2):261-72.

Ruimte voor aantekeningen



Spierkramp

Dr. A.J. van der Kooi, neuroloog
Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Inleiding

Spierkramp komt relatief vaak voor en kan onder allerlei omstandigheden optreden. Bij toenemende leeftijd neemt de incidentie toe. Bij kramp is sprake van een pijnlijke spierverkorting ten gevolge van een onwillekeurige, niet-fysiologische, supramaximale spiercontractie. De spier voelt hard aan en wanneer de spier een gewricht overbrugt, is er een abnormale stand van het betreffende lidmaat. Bij een EMG (electromyografie) is tijdens kramp repetitief vuren van een motorunitactiepotentiaal (MUAP) met een hoge frequentie tot 150 Hz per seconde te zien. Door de contractie kunnen scheurtjes in de spiervezelmembraan ontstaan, wat aanhoudende pijn en een CK-stijging in het bloed kan veroorzaken. De spieren die het vaakst zijn aangedaan, zijn de kuitspieren, hamstrings en voetspieren.

Krampen kunnen onschuldig zijn, bijvoorbeeld in geval van zwangerschap, hitte of (overmatige) inspanning. Vaak is er een combinatie van etiologische factoren. Krampen hebben vaker een neurogene dan een myogene oorzaak (bijvoorbeeld erfelijke spieraandoeningen) en komen voor bij zowel diverse neurologische aandoeningen (met name ALS, radiculo- en polyneuropathieën) als niet-neurologische aandoeningen (tabel 1).

Reden voor aanvullend onderzoek (*red flags***) zijn gegeneraliseerde krampen in combinatie met zwakte, fasciculaties, hyperreflexie of spasticiteit, uitgebreide krampen in niet alleen de kuiten, tijdens beweging optredende krampen, krampen in atrofische of hypertrofische spieren, sensibiliteitsverlies of pijn, hypo- of areflexie, een positieve familieanamnese of aanwijzingen voor een lever-, nier- of schildklierziekte [1-5].

Op kramp gelijkende fenomenen (DD*)

Contractuur

Een contractuur wordt gekenmerkt door een verkorting van de spieren na inspanning, waardoor de spieren niet meer kunnen ontspannen. Bij een pijnloze gefixeerde contractuur kunnen de spieren na inspanning niet passief gerekt worden (bijvoorbeeld Bethlem myopathie en Emery-Dreifuss myopathie). Er zijn ook pijnlijke contracturen die met name bij myopathieën optreden, zoals bij hypothyreoïdie of metabole myopathieën, zoals de ziekte van McArdle. Het EMG laat bij deze groep – in tegenstelling tot bij kramp – geen elektrische activiteit zien ('elektrisch stille contracturen').

Dystonie

Dystonie is de gelijktijdige contractie van agonisten en antagonisten, leidend tot een veranderde stand van het gewricht. Dit kan zowel focaal als gegeneraliseerd voorkomen. De belangrijkste voorbeelden van focale dystonie zijn cervicale dystonie, blefarospasme en schrijfkramp.

Myotonie

Myotonie betreft een vertraagde spierrelaxatie na aanspanning. Dit komt voor bij zowel myotone dystrofie als bij niet-dystrofe myotonieën. Naald-EMG toont karakteristieke *waxing and waning* van frequentie en amplitude van ontladingen. Myotonie verbetert na herhaalde spiercontracties, paramyotonie verslechtert juist na meerdere spiercontracties.

Restless legs syndrome

Het *restless legs syndrome* wordt gekenmerkt door onaangename sensaties in de benen met bewegingsdrang en treedt met name 's nachts op. Het is voor patiënten en artsen vaak moeilijk om anamnestisch onderscheid te maken tussen spierkramp en rusteloze benen.

Myokymieën

Bij myokymieën treden er continu onwillekeurige bewegingen van de spier op. Het kan voorkomen als onschuldig verschijnsel in de oogleden of in het kader van episodische ataxie, neuromyotonie of het syndroom van Morvan.

Periodic limb movement syndrome

Het *periodic limb movement syndrome* treedt alleen 's nachts op en wordt gekenmerkt door herhaalde bewegingen van de benen.

Spasticiteit

Bij spasticiteit is er een verhoogde tonus in verschillende spiergroepen. Dit kan voorkomen bij een centrale laesie zoals een herseninfarct of ALS. Centrale oorzaken van spasmen, zoals tetanie, strychnine-intoxicatie (door pesticide of braaknoot) en benigne nachtelijke pijn op de kinderleeftijd ('groeipijn') kunnen aan kramp doen denken.

Stiff-person syndrome

Bij het *stiff-person syndrome* klaagt de patiënt over stijfheid, spierpijn en spierkramp in de lumbale regio. Dit kan worden uitgelokt door plotse bewegingen, geluid of emoties.

Diagnostiek

Anamnese

Tijdens de anamnese kan worden gevraagd naar de duur en ernst van de klachten, de betrokken spiergroepen, wanneer en in welke context krampen ontstaan (inspanning, rust, nacht), de aanwezigheid van specifieke uitlokkende, versterkende en verlichtende factoren en eventuele reeds geprobeerde behandelingen. Vraag naar bijkomende symptomen zoals vermoeidheid, gewichtsveranderingen, koude-intolerantie, jeuk, zwakte, stijfheid, pijn, gevoelsstoornissen en risicofactoren voor elektrolytstoornissen (braken, diarree, obstipatie, overmatige inspanning, voedingstekort, zwangerschap). Informeer naar *second wind-/warm-up*-fenomenen en myoglobinurie.

Het uitvragen van de voorgeschiedenis (voorafgaande virusinfecties, diabetes, lever-/nier-/schildklierproblemen, reumatologische aandoeningen zoals SLE en reumatoïde artritis), gebruikte medicatie (tabel 1) en intoxicaties (cafeïne, alcohol, amfetamine, cocaïne, heroïne), evenals een gedetailleerde familieanamnese (onder andere maligne hyperthermie), is van belang. Overweeg aanvullende vragen te stellen over een vasculaire oorzaak (claudicatio intermittens, varices) of een lumbale kanaalstenose.

Lichamelijk onderzoek

Afwijkingen bij algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek kunnen wijzen in de richting van een onderliggende oorzaak en kunnen daarmee aanleiding zijn tot aanvullende diagnostiek. Let op verschijnselen die wijzen op een niet-neurologische oorzaak, bijvoorbeeld kenmerken van leverziekte (geelzucht, oedeem aan de benen, koorts), nierziekte (oedeem,

hypertensie) of schildklierziekte (trage spraak, koude-intolerantie).

Neurologische afwijkingen zoals zwakte en atrofie kunnen wijzen op schade of verlies aan motorneuronen, en bij hypertrofie komen spierkrampen vaker voor. De combinatie van spierzwakte, fasciculaties, hyperreflexie en spasticiteit suggereert voorhoornlijden. Bij krampen en fasciculaties is een spierkrampfasciculatiesyndroom te overwegen. In geval van hol- of platvoeten, hamertenen of sensibiliteitsverlies kan sprake zijn van een polyneuropathie of radiculopathie.

Laboratoriumonderzoek*

Laboratoriumonderzoek is niet per se nodig wanneer er op basis van de anamnese een sterke verdenking op idiopathische krampen bestaat en er bij neurologisch onderzoek geen afwijkingen zijn gevonden. Ter evaluatie van organische oorzaken van spierkrampen kunnen de volgende serumbepalingen worden verricht: BSE, CRP, CK, thyreoïdstimulerend hormoon (TSH, met eventueel T3/T4, PTH), calcium, albumine, natrium, kalium, magnesium, alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaat-aminotransferase (ASAT), nierfunctie, glucose en vitamine B1, B3, B12 en D. Op indicatie zijn selenium en/of virusserologie te bepalen. Er is sprake van hyperCKemie als er tweemaal een CK-waarde van > 1,5 keer de bovengrens van het referentiebereik is gevonden. De tweede bepaling moet langer dan een week na de eerste plaatsvinden, waarbij de patiënt is geïnstrueerd om activiteiten te vermijden die spierschade kunnen veroorzaken.

EMG

Het EMG-protocol voor myopathie zou moeten bestaan uit neurografie en daarbij myografie van zowel distale als proximale spieren van (linker)arm (m. interosseus, m. deltoideus) en (linker) been (m. tibialis anterior, m. vastus medialis, m. iliopsoas), lumbaal paraspinaal, en gluteus musculatuur.

Op een EMG is het optreden van krampen geassocieerd met het repetitief vuren van een MUAP. De frequentie van deze ontladingen is hoog, tot 150 Hz per seconde. Vaak nemen het aantal motorunits en de frequentie van de ontladingen gradueel toe tijdens een spierkramp, om vervolgens weer af te nemen. Richting het einde van de spierkramp is het patroon van ontladingen irregulair. Het EMG kan worden ingezet om onderscheid te maken met een contractuur (elektrisch stille kramp) en myotone ontladingen.

Het EMG kan ondersteuning bieden bij een verdenking op voorhoornlijden, (oude) radiculaire compressie of een polyneuropathie.

Overig onderzoek

Spierbiopt

Voor een spierbiopt kan verwezen worden naar een neuromusculair centrum. Daar zullen ze overwegen of dit onderzoek bijdraagt aan het stellen van een diagnose.

Genetische diagnostiek

Ook kan in een neuromusculair centrum overwogen worden of genetisch onderzoek geïndiceerd is. Dit kan plaatsvinden bij verdenking op een familiaire aandoening

die geassocieerd is met krampen, waaronder spierdystrofie, congenitale myotonie, glycogeenstapelingsziektes of andere myopathie.

Behandeling

In geval van inspanningsgerelateerde of idiopathische spierkramp is geruststelling vaak genoeg. Rekken of masseren van de betrokken spier, in combinatie met lokale warmte, biedt vaak verlichting. Daarnaast is inname van voldoende vocht (1,5-2 liter per dag) belangrijk.

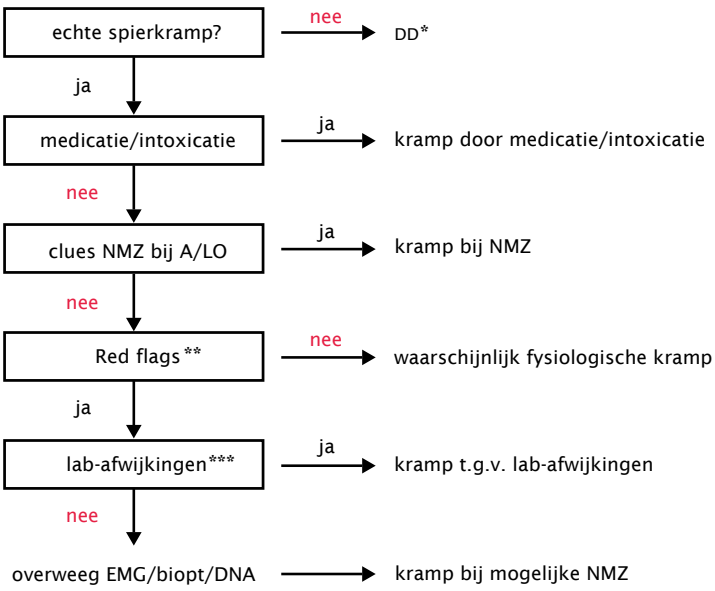
Bij symptomatische kramp is de behandeling gericht op de onderliggende oorzaak (intoxicaties, medicatie, laboratoriumafwijkingen). Compressiekousen/looptraining kunnen zinvol zijn bij vasculaire oorzaken.

Farmacologische behandeling

Quinine is een veelvuldig voorgeschreven middel, maar kan vanwege de ernstige bijwerkingen slechts kortdurend (< 2 weken) worden gebruikt. Eerstekeusmiddelen zijn vitamine B-complex (3dd) en diltiazem (30 mg 1dd); beide zijn bewezen effectief. Voor behandeling met magnesiumtabletten is geen ondersteunend bewijs, tenzij er een deficiëntie is. Andere overwegingen kunnen zijn: gabapentine, baclofen, carbamazepine en clonazepam [6].

Figuur 1 Diagnostiek bij spierkramp

(Voorstel voor het proces van diagnosticeren)



** DD-lijst ** Red flag-lijst *** lab-pakket*

Behandeling gewenst?

1. elimineren oorzaak
2. niet medicamenteuze therapie
3. eventueel medicamenteuze therapie
   A. vitamine B-complex
   B. diltiazem
   C. overig

Oorzaken van spierkrampen

Fysiologisch	hitte inspanning zwangerschap
Medicamenteus	cholesterolverlagers: statines, fibraten cardiovasculaire medicatie: diuretica, anti-aritmica, nifedipine/amlodipine, captopril antibiotica: penicilline, ciclosporine, rifampicine, fluorochinolonen retrovirale medicatie anti-fungale medicatie (ketoconazole, itraconazole) chemotherapeutica (ciclosporine, tacrolimus) bèta-adrenerge agonisten (o.a. salbutamol) corticosteroïden opiaten cholinesteraseremmers depolariserende spierrelaxantia overige: cimetidine, ranitidine, lithium, nicotinezuur (vitamine B3)
Intoxicaties	cafeïne alcohol drugs: amfetamine, cocaïne, heroïne
Overig	chronische veneuze insufficiëntie claudicatio intermittens (vasculair/neurogeen)
Metabole ontregeling	lever- en nierfunctiestoornissen hypocalciëmie hyponatriëmie hypomagnesiëmie vitaminedeficiënties (vitamine B en D) diabetes mellitus (para)thyreoïde disfunctie overmatig transpireren/braken
Neuromusculaire aandoeningen	verworven: (doorgemaakte) radiculopathie, (poly)neuropathie, poliomyelitis, voorhoornaandoeningen, spierkrampfasciculatiesyndroom erfelijk: (metabole en mitochondriële) myopathieën, spierdystrofieën, Duchenne-draagsterschap
Overig	syndroom van Isaac *autosomal dominant cramp disease*

Conclusies/leerpunten

1. Spierkrampen zijn multifactorieel. Slechts een minderheid van de patiënten heeft een onderliggende neuromusculaire ziekte.
2. Identificeer en behandel onderliggende oorzaken.
3. Start wanneer er geen oorzaak gevonden is met niet-medicamenteuze adviezen.
4. Vitamine B-complex en diltiazem zijn eerstekeusmiddelen.

Belangenconflict: geen
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Dijkstra JN, Kruijt N, Brusse E, van Engelen BGM, Voermans NC. Oorzaken en behandeling van spierkrampen. TNN. 2021 Sep;122(5):206-14.

2 Dijkstra JN, Boon E, Kruijt N, Brusse E, Ramdas S, Jungbluth H, et al. Muscle cramps and contractures: causes and treatment. Pract Neurol. 2023 Feb;23:23-34.

3 Amsterdam UMC Zenya WebShare - Amsterdam UMC. Spierpijn, spierkramp of verhoogd CK. https://webshare.zenya.work/yblogvq8c8qrwsdk/documentlist.aspx

4 Erasmus MC. Richtlijn spierpijn, kramp en verhoogd CK [Internet]. Available from: https://www.erasmusmc.nl › PDF › Spierpijn.pdf.

5 Radboudumc. Richtlijn spierkrampen [Internet]. Available from: https://webshare.zenya.work/vl35s9vdc0omd3rs/Document.aspx?websharedocumentid=341736b5-497d-4e67-96f7-b24f01d10b29.

6 Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010 Feb 23;74(8):691-6.

Ruimte voor aantekeningen



Myasthenia gravis

Dr. M.R. Tannemaat, neuroloog
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Inleiding

Myasthenia gravis (MG) is een auto-immuunziekte van de neuromusculaire overgang [1]. De aandoening wordt klinisch gekenmerkt door een inspanningsafhankelijke, fluctuerende spierzwakte die verbetert na rust. De meest voorkomende symptomen zijn ptosis, diplopie, bulbaire zwakte (dysartrie, dysfagie) en zwakte van de ledematen en/of ademhalingsspieren. De ziekte wordt gemedieerd door auto-antilichamen tegen componenten van de post-synaptische membraan. De meerderheid van de patiënten (circa 85%) heeft antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR). Van de AChR-negatieve patiënten heeft een deel antilichamen tegen *muscle-specific kinase* (MuSK) (ongeveer 5% van het totaal) of *low-density lipoprotein receptor-related protein* 4 (LRP4) (ongeveer 1%). Een deel (5-8%) blijft seronegatief. Het subtype-antilichaam dicteert in grote mate de pathofysiologie en de klinische verschijnselen.

AChR-MG: De antilichamen zijn voornamelijk van het IgG1- en IgG3-subtype. Deze veroorzaken schade via drie mechanismen: 1) activering van de complementcascade, wat leidt tot de vorming van het *membrane attack complex* (MAC) en destructie van de synaps, 2) cross-linking van receptoren (*antigenic modulation*), wat leidt tot versnelde endocytose en afbraak, en 3) directe blokkade van de acetylcholinereceptor. Het fenotype is de 'klassieke' presentatie, die meestal begint met asymmetrische ptosis en dubbelzien, en zich vaak uitbreidt naar bulbaire spieren en proximale spierzwakte van de ledematen.

MuSK-MG: De antilichamen zijn voornamelijk van het IgG4-subtype. Belangrijk is dat IgG4 de complementcascade *niet* activeert. De pathofysiologie verschilt hierdoor van AChR-MG, wat therapeutische consequenties heeft. Klinisch presenteert MuSK-MG zich vaker met een bulbair-dominant fenotype (dysartrie, dysfagie), soms met nek- en ademhalingszwakte, waarbij oculaire klachten kunnen ontbreken.

LRP4-MG: Dit is een zeldzaam subtype. Er is nog weinig over het fenotype bekend, maar het wordt tot nu toe vooral beschreven als een milde, late-onset vorm van MG.

Seronegatieve MG: Deze groep is pathofysiologisch heterogeen. Een groot deel van de SNMG-patiënten heeft een puur oculaire vorm (ongeveer 50% van alle oculaire MG is seronegatief).

In maart 2025 is versie 2.0 van de landelijke richtlijn *Auto-immuun Myasthenia Gravis* van de werkgroep Neuromusculaire ziekten (Spierziektencentrum Nederland) verschenen. Deze syllabustekst is gebaseerd op deze nieuwe richtlijn, waarbij de nadruk ligt op de belangrijkste recente ontwikkelingen en aanbevelingen voor de klinische praktijk.

Diagnostiek

De diagnostiek van MG berust op de combinatie van een typisch klinisch beeld en de resultaten van aanvullend onderzoek (serologie en neurofysiologie). De nieuwe richtlijn hanteert een duidelijke diagnostische flow, die leidt tot de classificatie 'zeker', 'waarschijnlijk' of 'mogelijk' MG (figuur 1). De aanbevolen stapsgewijze benadering is als volgt:

1. **Klinische verdenking:** Start met een anamnese en neurologisch onderzoek passend bij een myastheen zwaktepatroon.
2. **Serologie:** Bepaal antistoffen tegen AChR en MuSK. Indien positief, is de diagnose 'zeker'.
3. **EMG (repetitieve stimulatie):** Indien serologie negatief is, verricht repetitieve zenuwstimulatie (RNS). Een significant decrement (> 10%) bevestigt de diagnose ('zeker').
4 **Single-Fiber EMG (SF-EMG):** Indien RNS geen decrement toont, is SF-EMG de volgende stap. Een verhoogde jitter (met of zonder *blocks*) in een klinisch aangedane spier maakt de diagnose 'zeker'.
5. **Farmacologische/bedside tests:** Als al het bovenstaande negatief is, kan een neostigminetest of (bij ptosis) een ijsblokjestest worden overwogen. Een objectieve klinische verbetering leidt tot de diagnose 'waarschijnlijk'.
6. **Heroverweging:** Zijn alle onderzoeken negatief, maar blijft het klinisch beeld zeer typisch, dan wordt de diagnose 'mogelijk' gesteld. Heroverweeg bij onvoldoende respons op therapie bij 'waarschijnlijke' of 'mogelijke' MG laagdrempelig de diagnose en consulteer een expertisecentrum.

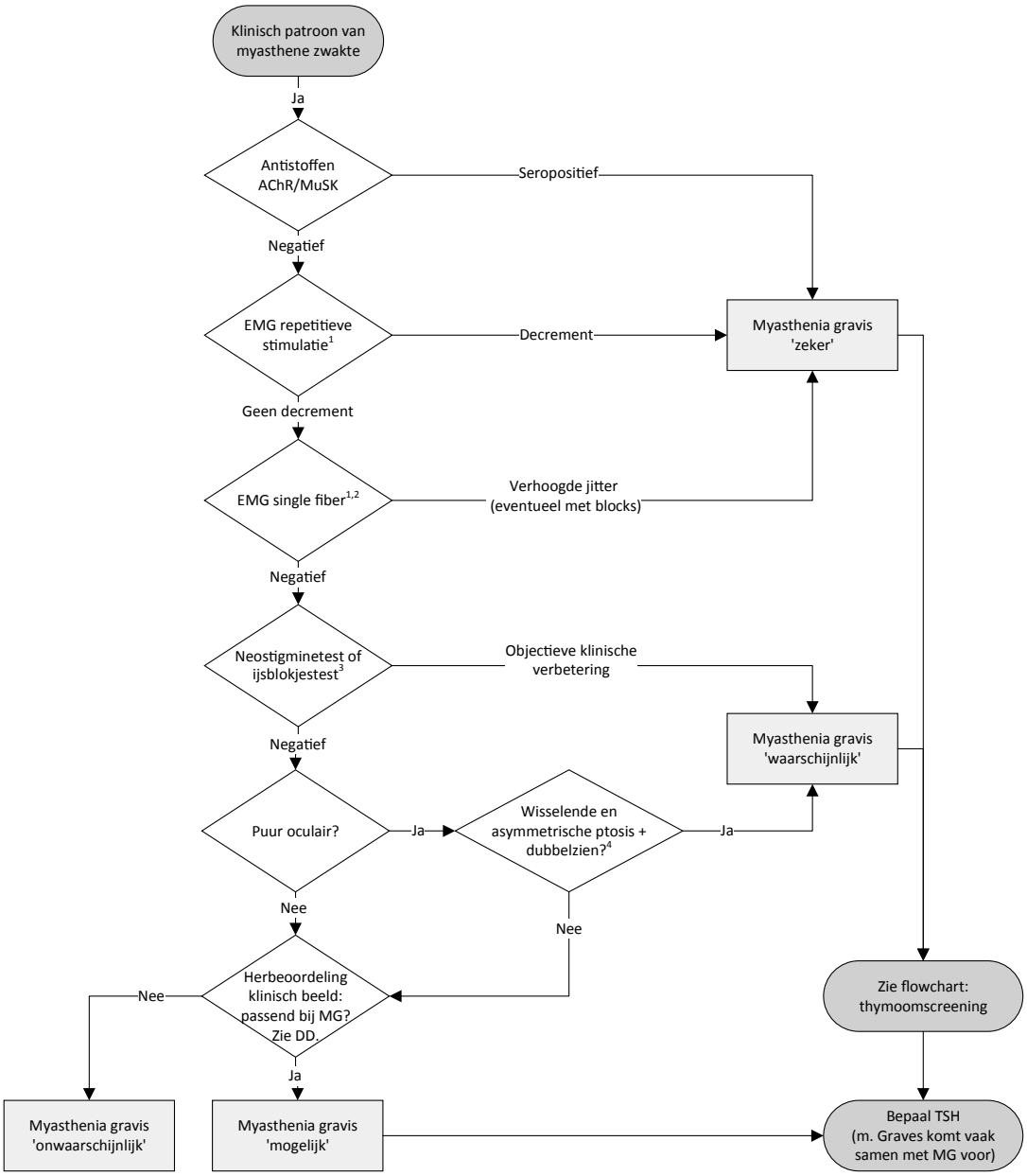
Recente ontwikkelingen en nuances in diagnostiek

Antistoffen: Bij een sterk klinisch vermoeden van gegeneraliseerde MG, maar negatieve RIA-tests, zal men in de toekomst mogelijk gebruik kunnen maken van een *cell-based assay* (CBA). Deze kan soms lage AChR-antistoftiters detecteren die de standaardtest mist. In Nederland is deze echter nog niet routinematig in gebruik. De bepaling van LRP4-antistoffen wordt niet routinematig geadviseerd. De diagnostische waarde is onduidelijk, aangezien ze ook bij andere aandoeningen (ALS) en gezonde personen zijn gevonden.

Thymoomscreening: De indicatiestelling voor beeldvorming (CT thorax of MRI thorax, zonder contrast) is aangescherpt. Er is een indicatie voor screening bij alle patiënten met gegeneraliseerde MG en bij patiënten met oculaire MG die AChR-positief zijn. Er is geen indicatie voor thymoomscreening bij patiënten met MuSK-antistoffen en bij seronegatieve patiënten met oculaire MG. De kans op een thymoom is in deze groep verwaarloosbaar klein, en de *number needed to harm* van een CT weegt dan niet op tegen de baten. Het standaard herhalen van beeldvorming na een eerdere negatieve scan wordt niet geadviseerd, maar is wel te overwegen bij therapieresistentie of een onverklaarde ernstige exacerbatie.

Neostigminetest: De richtlijn benadrukt de subjectiviteit van deze test en adviseert deze alleen te laten uitvoeren door personen die hier ervaring mee hebben. Belangrijk is de contra-indicatie bij een bulbair fenotype (vanwege het risico op larynxstridor bij MuSK-MG).

Figuur 1 Stroomschema diagnostiek van MG



1. Het onderzoek dient uitgevoerd te worden door een ervaren arts of paramedicus voor een betrouwbare uitslag.
2. Let op: een afwijkende test komt onder andere ook voor bij motorneuronziekten, LEMS en na botoxbehandeling.
3. Neostigminetest alleen zinvol als er een geschikte klinische parameter is om te beoordelen tijdens de test. IJsblokjestest alleen uitvoeren bij een overtuigende ptosis.
4. Direct waargenomen door arts.

Overzicht diagnostische tests

Onderstaande tabel vat de diagnostische waarde van de meest gebruikte tests samen.

Tabel 1 Diagnostische waarde van tests bij myasthenia gravis

Diagnostische test	Gegeneraliseerde MG (sensitiviteit)	Gegeneraliseerde MG (specificiteit)	Oculaire MG (sensitiviteit)	Oculaire MG (specificiteit)
Anti-AChR	85-90%	95-100%	50-70%	95-100%
Anti-MuSK[1]	30-70%	95-100%	< 15%	95-100%
RNS[2]	30-95%	75-100%	15-65%	90%
SF-EMG[3]	85-100%	90-100%	75-100%	20-100%

RNS: repetitieve zenuwstimulatie; SF-EMG: single fiber EMG.

1. Getallen bij patiënten die seronegatief zijn voor AChR-antilichamen.

2. Sensitiviteit RNS is sterk afhankelijk van het aantal onderzochte spieren (minimaal drie aanbevolen). Specificiteit is beperkt (ook afwijkend bij onder andere ALS, LEMS, botox).

3. SF-EMG is zeer sensitief, maar minder specifiek (ook afwijkend bij onder andere neurogene aandoeningen).

Behandeling

De behandeling van MG kent vier pijlers: symptomatische behandeling, thymectomie, chronische immuunsuppressie en acute behandeling van exacerbaties. Figuur 2 toont het stroomschema voor chronische behandeling.

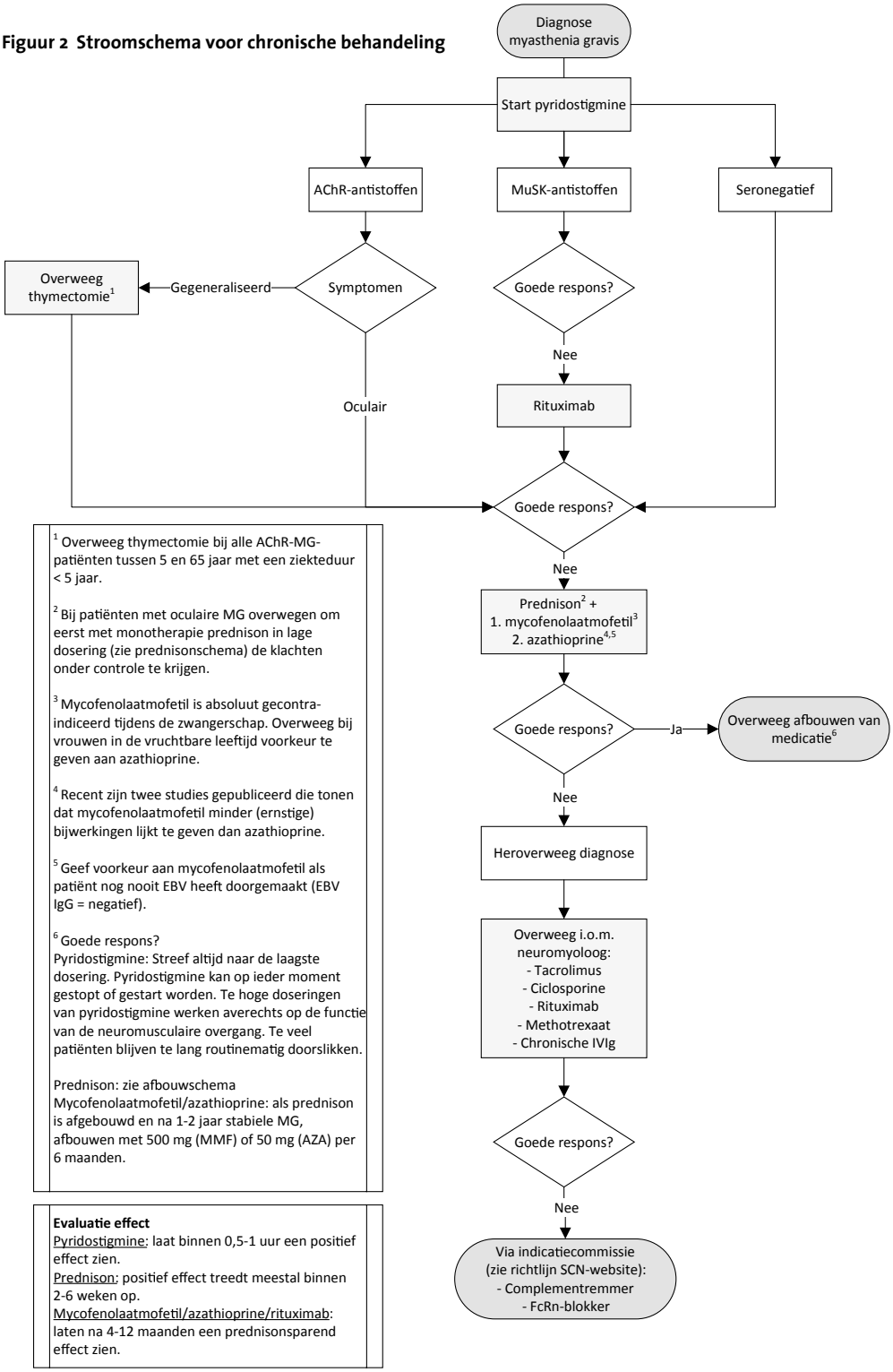
Symptomatische behandeling

De eerste stap is pyridostigmine, startdosering 2 of 3 dd 30 mg, op te hogen op geleide van effect en bijwerkingen (maximaal circa 720 mg/dag). Het streven is de laagst effectieve dosering. Beginnen met een laagfrequente dosering heeft als voordeel dat de patiënt het verschil tussen 'werking' en 'uitgewerkt' leert kennen. Daardoor weet de patiënt beter in welke mate het middel voor hem of haar van nut is en hoelang het effect aanhoudt. Wees alert op paradoxale verslechtering bij hoge doseringen. Bij MuSK-MG is voorzichtigheid geboden met cholinesteraseremmers, vanwege beschreven paradoxale reacties met het risico op toename van bulbaire/respiratoire klachten.

Thymectomie

Thymectomie is geïndiceerd bij alle patiënten met een thymoom, mits operabel. Als er geen verdenking is op een thymoom, is er een indicatie voor thymectomie als aan de volgende voorwaarden wordt voldaan: 1) gegeneraliseerde AChR-positieve MG, 2) ziekteduur < 5 jaar, en 3) de juiste leeftijd. Bij een leeftijd tot 50 jaar is er een duidelijke indicatie. Bij een leeftijd van 50-65 jaar is het effect minder goed aangetoond en waarschijnlijk kleiner; maak bij deze groep een individuele afweging op basis van ziekte-ernst, respons op medicatie en beeldvorming. Bij een leeftijd boven de 65 jaar is er geen indicatie. Patiënten met MuSK-MG hebben geen baat bij een thymectomie, patiënten met seronegatieve gegeneraliseerde MG mogelijk wel (expert opinion).

Figuur 2 Stroomschema voor chronische behandeling



[1] Overweeg thymectomie bij alle AChR-MG-patiënten tussen 5 en 65 jaar met een ziekteduur < 5 jaar.

[2] Bij patiënten met oculaire MG overwegen om eerst met monotherapie prednison in lage dosering (zie prednisonschema) de klachten onder controle te krijgen.

[3] Mycofenolaatmofetil is absoluut gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Overweeg bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd voorkeur te geven aan azathioprine.

[4] Recent zijn twee studies gepubliceerd die tonen dat mycofenolaatmofetil minder (ernstige) bijwerkingen lijkt te geven dan azathioprine.

[5] Geef voorkeur aan mycofenolaatmofetil als patiënt nog nooit EBV heeft doorgemaakt (EBV IgG = negatief).

[6] Goede respons?
Pyridostigmine: Streef altijd naar de laagste dosering. Pyridostigmine kan op ieder moment gestopt of gestart worden. Te hoge doseringen van pyridostigmine werken averechts op de functie van de neuromusculaire overgang. Te veel patiënten blijven te lang routinematig doorslikken.

Prednison: zie afbouwschema
Mycofenolaatmofetil/azathioprine: als prednison is afgebouwd en na 1-2 jaar stabiele MG, afbouwen met 500 mg (MMF) of 50 mg (AZA) per 6 maanden.

Evaluatie effect
Pyridostigmine: laat binnen 0,5-1 uur een positief effect zien.
Prednison: positief effect treedt meestal binnen 2-6 weken op.
Mycofenolaatmofetil/azathioprine/rituximab: laten na 4-12 maanden een prednisonsparend effect zien.

Chronische immuunsuppressie

De basisbehandeling bestaat nog steeds uit corticosteroïden (meestal prednison), vaak in combinatie met een steroïdsparend middel. Zie paragraaf 4 voor de belangrijkste wijzigingen.

Behandeling van een exacerbatie/crise

De behandeling van een (dreigende) myasthene crise bestaat uit intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) of plasmaferese. Hoewel klinische trials een vergelijkbaar effect suggereren, is de expert consensus dat plasmaferese sneller werkt en effectiever is. De richtlijn adviseert in het stroomdiagram bij (risico op) respiratoire insufficiëntie (MGFA klasse V) te starten met plasmaferese. Bij een ernstige exacerbatie zonder directe respiratoire dreiging is IVIg de eerste keus. De keuze is mede afhankelijk van comorbiditeit en lokale beschikbaarheid.

Belangrijkste wijzigingen in de behandeling

De nieuwe richtlijn introduceert enkele belangrijke verschuivingen in het therapeutisch beleid, met name in de chronische immuunsuppressieve behandeling.

Mycofenol als eerste keus steroïdspaarder

Bij de keuze voor een steroïdsparend middel (naast prednison) geeft de nieuwe richtlijn nu een voorkeur aan mycofenol boven azathioprine. Deze wijziging is gebaseerd op recente retrospectieve studies die aantonen dat mycofenol significant minder (ernstige) bijwerkingen geeft dan azathioprine [2]. Dit geldt niet voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: mycofenol is absoluut gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Bij deze vrouwen kan azathioprine daarom soms de voorkeur hebben. Overleg dit met de patiënte.

Voorzorgsmaatregelen bij start immuunsuppressie

De richtlijn besteedt aandacht aan screening voorafgaand aan de start van immuunsuppressiva. De adviezen zijn gebaseerd op de LCI-richtlijn *Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen*. Men dient de (soms meer dan vier weken) vertraging van de behandeling af te wegen tegen het infectierisico. De screening omvat:

Infectiescreening: Screen op TBC, hepatitis B, hepatitis C en hiv op basis van risicofactoren (onder andere herkomst, reizen, contacten). Overweeg screening op strongyloides bij langdurig verblijf in endemische gebieden.

Vaccinatiestatus: Controleer bescherming tegen mazelen (bepaal IgG indien onbeschermd/onbekend). Overweeg vaccinatie tegen pneumokokken (en eventueel herpes zoster) bij patiënten > 50 jaar, of specifiek bij de start van rituximab.

PCP-profylaxe: Start profylaxe met cotrimoxazol bij gebruik van hoge doseringen corticosteroïden (> 20 mg prednison per dag gedurende > 4 weken) in combinatie met andere immuunsuppressie (met name mycofenolaat, methotrexaat, rituximab) of bij een pre-existente lymfopenie.

Vroegere positionering rituximab bij MuSK-MG

Patiënten met MuSK-MG reageren vaak matig op cholinesteraseremmers en hebben geen baat bij thymectomie. De nieuwe richtlijn positioneert rituximab (anti-CD20) als tweede stap bij MuSK-MG, direct na onvoldoende effect van pyridostigmine en *voor* de start van prednison of andere steroïdsparende middelen. Hoewel gerandomiseerde studies ontbreken,

ondersteunen observationele data de grote effectiviteit van rituximab bij deze specifieke patiëntengroep [3].

De komst van nieuwe behandelopties

Voor patiënten met gegeneraliseerde, refractaire AChR-positieve MG zijn recent twee nieuwe klassen geneesmiddelen beschikbaar gekomen: complementremmers en FcRn-blokkers. Deze middelen grijpen gerichter aan op de pathofysiologie van AChR-MG dan bijvoorbeeld prednison. Ze zijn beschikbaar voor patiënten met refractaire MG.

Complementremmers

Deze middelen zijn specifiek onderzocht voor AChR-MG, waarbij complementactivatie (via IgG1/IgG3) en MAC-vorming een cruciale rol spelen in de destructie van de synaps. De tot nu toe geregistreerde complementremmers voor MG blokkeren de terminale complementcascade op het niveau van C5. Complementremmers zijn geregistreerd voor patiënten met refractaire, gegeneraliseerde AChR-positieve MG. Ze zijn niet effectief bij MuSK-MG, omdat complement hier geen rol speelt (omdat MuSK-MG IgG4-gemedieerd is).

Eculizumab is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan C5 en de splitsing in C5a en C5b voorkomt, waardoor geen MAC gevormd kan worden. Het primaire eindpunt (MG-ADL) werd net niet gehaald in de REGAIN-studie ($p = 0{,}07$), maar alle vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten (onder andere QMG, MG-QOL15) en sensitiviteitsanalyses toonden een significant voordeel [4]. De toediening is intraveneus, elke twee weken.

Ravulizumab is een anti-C5-antilichaam met een gemodificeerde structuur, die resulteert in een veel langere halfwaardetijd. De studie CHAMPION-MG toonde significant verschil op het primaire eindpunt (MG-ADL) [5]. De toediening is intraveneus, elke acht weken.

Zilucoplan is een klein macrocyclisch peptide dat aan C5 bindt. Het onderzoek RAISE toonde significant verschil op het primaire eindpunt (MG-ADL). Het middel wordt toegediend middels een dagelijkse subcutane zelf-injectie.

FcRn-blokkers

Deze middelen blokkeren de neonatale Fc-receptor (FcRn), die verantwoordelijk is voor het 'recyclen' van IgG-antilichamen. Door binding aan FcRn worden antistoffen beschermd tegen lysosomale afbraak. Blokkade resulteert in versnelde afbraak van alle IgG-subtypen (inclusief de pathogene auto-antistoffen). Het effect is vergelijkbaar met dat van plasmaferese: een snelle maar tijdelijke verlaging van de totale IgG-concentratie. FcRn-blokkers zijn geregistreerd voor patiënten met refractaire, gegeneraliseerde AChR-positieve MG.

Efgartigimod is een humaan IgG1-afgeleid Fc-fragment dat competitief bindt aan FcRn. De ADAPT-trial toonde een significant hoger percentage MG-ADL-responders in de AChR-positieve groep [6]. De toediening is intraveneus, eens per week gedurende vier weken, hoewel het in recente onderzoeken ook chronisch toegediend is, met als gevolg minder fluctuaties. Een subcutane variant is recent beschikbaar gekomen.

Rozanolixizumab is een gehumaniseerd IgG4 anti-FcRn monoklonaal antilichaam. De MycarinG-studie toonde een significante verbetering op de MG-ADL [7]. Dit middel wordt toegediend middels een subcutaan infuus, eens per week gedurende zes weken (een behandelcyclus).

Positionering

De effectiviteit van deze nieuwe middelen ten opzichte van elkaar is nog niet in *head-to-head* studies onderzocht. De keuze hangt op dit moment af van patiëntkenmerken, toedieningsgemak (intraveneus elke 2-8 weken, subcutaan wekelijks of subcutaan dagelijks), ervaring en voorkeur. Een belangrijke overweging zijn de zeer hoge kosten. Hoewel de prijzen in Nederland niet bekend zijn, worden er in de Verenigde Staten jaarprijzen van circa $ 400.000 (eculizumab) en $ 225.000 (efgartigimod) genoemd. Een Amerikaanse analyse stelde dat de prijs van eculizumab de traditionele drempels voor kosteneffectiviteit in de VS ver overschrijdt [8]. In Nederland is de toepassing daarom strikt gereguleerd: de middelen worden alleen vergoed na goedkeuring door de landelijke indicatiecommissie en de behandeling zal waarschijnlijk beperkt blijven tot enkele UMC's met expertise in de behandeling van MG.

Conclusie en toekomstperspectief

De diagnostiek van myasthenia gravis volgt een stapsgewijze benadering, waarbij de indicatie voor thymoomscreening in de recente richtlijn (2025) verder is aangescherpt. Op therapeutisch vlak brengt de nieuwe richtlijn een aantal veranderingen. Mycofenol is nu, vanwege een gunstiger bijwerkingenprofiel, het steroïdsparende middel van eerste keus boven azathioprine, en rituximab krijgt een vroegere plaats in de behandeling van MuSK-MG. Tevens is er meer aandacht voor infectie- en vaccinatiescreening bij de start van immuunsuppressie. De grootste ontwikkeling is echter de komst van gerichte, effectieve behandelingen voor refractaire MG in de vorm van complementremmers en FcRn-blokkers. Hoewel deze nieuwe middelen momenteel door hun hoge kosten en de noodzaak voor goedkeuring via een indicatiecommissie nog beperkt inzetbaar zijn, is de verwachting dat ze het behandellandschap drastisch zullen veranderen. De hoop is dat deze gerichte therapieën, met hun snelle werking en gunstige bijwerkingenprofiel, in de toekomst de noodzaak voor langdurig gebruik van corticosteroïden en de daarmee gepaard gaande morbiditeit zullen verminderen. Hopelijk leidt dit tot een sterk verbeterde kwaliteit van leven voor veel patiënten.

Belangenconflict: de auteur heeft betalingen ontvangen voor advieswerkzaamheden voor argenx, UCB, Johnson & Johnson, PeerVoice en MEDtalks, en heeft onderzoeksfinanciering ontvangen van ZonMw, NWO, argenx, UCB, NMD Pharma en Huma. Het door NWO gefinancierde project ARISE-NMD (ARtificial Intelligence for the analySis of Electromyography for precision diagnosis of NeuroMuscular Diseases) ontving financiële (in-cash) en materiële (in-kind) cofinanciering van Cadwell. Alle vergoedingen zijn ontvangen door het Leids Universitair Medisch Centrum.
Financiële ondersteuning: geen

Referenties

1 Tannemaat MR, Huijbers MG, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis-Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Handb Clin Neurol. 2024;200:283-305.

2 Narayanaswami P, Sanders DB, Thomas L, Thibault D, Blevins J, Desai R, et al. Comparative effectiveness of azathioprine and mycophenolate mofetil for myasthenia gravis (PROMISE-MG): a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2024;23(3):267-76.

3 Chayanopparat S, Banyatcharoen P, Jitprapaikulsan J, Uawithya E, Apiraksattayakul N, Viarasilpa V. Efficacy and safety of rituximab in anti-MuSK myasthenia Gravis: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2025;15(1):7219.

4 Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-86.

5 Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. NEJM Evid. 2022;1(5):EVIDoa2100066.

6 Howard JFJ, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Perk S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(7):526-36.

7 Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. Lancet Neurol. 2023;22(5):383-94.

8 Tice JA, Touchette DR, Lien PW, Agboola F, Nikitin D, Pearson SD. The effectiveness and value of eculizumab and efgartigimod for generalized myasthenia gravis. J Manag Care Spec Pharm. 2022;28(1):119-24.

Ruimte voor aantekeningen