



Afkortingen stroomdiagram: Becker muscular dystrophy (BMD), facioscapulohumerale dystrofie (FSHD), myotone dystrofie type 2 (MD2), Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD), oculopharyngeale muscular dystrophy (OPMD), chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), myasthenia gravis (MG), Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS), whole exome sequencing (WES).

Toelichting stroomdiagram:

1. Het stroomdiagram kan gevolgd worden indien sprake is van reële limb-girdle spierzwakte. Dysfunctie door pijn alleen, bijvoorbeeld bij coxartrose of rotator cuff problematiek, dient te worden uitgesloten. Bij hoog CK zonder zwakte: zie Richtlijn spierpijn, kramp en verhoogd CK.
2. Voorbeelden van medicijnen die proximale spierzwakte kunnen veroorzaken zijn statines, antipsychotica en immunosuppressiva. Zie voor een uitgebreidere lijst de tekst verderop in deze richtlijn en de Richtlijn spierpijn, kramp en verhoogd CK.
3. Schildklierzwakte, met name hypothyreoïdie, kan een myopathie met limb-girdle verdeling veroorzaken. Spierschade kan ook ontstaan door forse inspanning, kneuzingen, insulten en intramusculaire injecties (EMG!) en kan dan 12 tot 48 uur lang een verhoogde CK-waarde geven. Omgekeerd kan het CK bij myopathieën juist normaal zijn, bijvoorbeeld bij langer bestaande spierdystrofie, waarbij reeds zoveel spierverval is opgetreden dat er geen CK stijging meer mogelijk is. De waarde van het CK varieert bovendien sterk binnen de normale populatie en is onder meer afhankelijk van ras en leeftijd. Zie ook separate Richtlijn spierpijn, kramp en verhoogd CK.
4. Denk bijvoorbeeld aan dermatomyositis indien sprake is van klassieke huidafwijkingen zoals Gottronse papels en heliotroop erytheem. De spierzwakte bij (dermato)myositis is vaak symmetrisch met snelle progressie in weken tot maanden, met spierpijn, slikstoornissen, artritis en koorts. Myositis kan ook voorkomen als onderdeel van inflammatoire systeemziekten en bindweefselziekten (overlap myositis). Bij verdenking myositis: zie separate richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis (landelijke CBO-richtlijn). Overweeg spierbiopt, myositis panel (myositis-specifieke auto-antilichamen) en/of MRI-spiereën in overleg met neuromusculair staflid.
5. Als er direct al een zeer sterke verdenking is op een specifieke (genetische) aandoening, bijvoorbeeld omdat deze ziekte in de familie voorkomt en ook de kliniek van de patiënt hierbij past, kan er eventueel voor worden gekozen om stap 2 t/m 4 uit het stroomdiagram over te slaan.
6. Typische kliniek late-onset ziekte van Pompe: symmetrische limb-girdle zwakte, vroege betrokkenheid van ademhalingspiereën met respiratoire insufficiëntie en 'postural drop' (grote daling vitale capaciteit in liggende houding ten opzichte van zittend) ten gevolge van diafragmazwakte. Veruit het grootste deel van de patiënten heeft een verhoogd CK (91% bij de niet-infantiele vorm van de ziekte van Pompe).
7. Bij een limb-girdle syndroom met een bekende oorzaak in de familie en/of sterke verdenking op een *specifieke* erfelijke spierdystrofie op basis van het klinisch beeld kan men de diagnostiek beginnen met gerichte DNA-onderzoek. Facioscapulohumerale dystrofie (FSHD) debuteert bijvoorbeeld vaak met aangezichtszwakte en zwakte van de fixatoren van de scapulae, typisch asymmetrisch. Bij Becker spierdystrofie wordt vaak kuitspierz hypertrofie gezien. De combinatie van limb-girdle zwakte, myotonie en eventueel cataract doet denken aan myotone dystrofie type 2 (MD2), voorheen proximale myotone myopathie (PROMM). Bij contracturen kan worden gedacht aan Emery-Dreifuss muscular dystrophy of Bethlem myopathie (nieuwe naam: LGMD R2 Collagen 6-related, zie bijlage 1). Bij oculopharyngeale spierdystrofie (OPMD) is naast limb-girdle zwakte vaak sprake van ptosis, dysfagie en dysfonie.

8. Zie bijlage 2 van deze richtlijn voor praktische informatie omtrent het aanvragen van deze bepalingen. Alhoewel de 'late onset' ziekte van Pompe zeldzaam is moet deze aandoening, gezien het feit dat deze behandelbaar is, laagdrempelig en vroeg in de diagnostische fase worden uitgesloten.

9. Een licht verhoogd CK kan ook voorkomen bij neurogene aandoeningen of stoornissen van de neuromusculaire overgang. Als deze aandoeningen niet worden overwogen, kan deze stap in het stroomdiagram uiteraard worden overgeslagen.

10. Een EMG is voorval zinvol bij patiënten bij wie de serum CK activiteit minder dan 2-3 keer de normaalwaarde is, omdat dan ook sprake kan zijn van zijn een neurogene stoornis. Het EMG helpt dan bij het beantwoorden van de vraag of sprake is van een myopatische of neurogene aandoening. Ook kan het EMG helpen om een neuromusculaire transmissiestoornis aan te tonen en kan het in de richting van een bepaalde diagnose wijzen, bijvoorbeeld myotone ontladingen bij MD2, en een combinatie van denervatie en reïnnervatie bij voorhoornlijden.

11. Verricht specifieke diagnostische testen indien geïndiceerd, bijvoorbeeld anti-acetylcholinereceptor antistoffen (anti-AChR), anti-muscle specific tyrosine kinase antistoffen (anti-MuSK) of DNA-mutatieanalyse. Voor aandoeningen voorhoorn (Kennedy, spinale spieratrofie (SMA), progressieve spinale spieratrofie (PSMA)) en aandoeningen van de neuromusculaire overgang: zie separate richtlijnen. Sinds kort is er voor patiënten met SMA een gerichte behandeling beschikbaar: Nusinersen (zie tekst verderop in de richtlijn). Denk daarom bij (verdenking op) voorhoornlijden, met name bij jongvolwassenen, ook aan de mogelijkheid van SMA (type IV) en zet zo nodig gerichte DNA-diagnostiek in.

12. Bij de beslissing welk onderzoek eerst ingezet moet worden (een spierbiopt of WES) spelen meerdere factoren een rol, waaronder de leeftijd van de patiënt, de familieanamnese en de differentiaaldiagnose. Bij relatief jonge patiënten en/of een positieve familieanamnese voor spierklachten is er een hogere verdenking op een hereditaire myopathie en zal WES in het algemeen de voorkeur hebben. Bij een uitgebreide differentiaaldiagnose zal over het algemeen eerst gekozen worden voor een spierbiopt. Indien twijfel bestaat over de plek van het te nemen spierbiopt kan eventueel voorafgaand aan het spierbiopt een CT/MRI-spierscans worden verricht. Regelmatig is na WES alsnog een spierbiopt nodig om de uitslag te duiden.

Inhoudsopgave

Anamnese en neurologisch onderzoek	6
Tabel 1: Aandoeningen geassocieerd met limb-girdle spierzwakte.....	6
Tabel 2: Onderscheidende klinische kenmerken van spieraandoeningen met proximale spierzwakte.....	8
Aanvullend onderzoek	10
Bloedonderzoek	10
Klinische neurofysiologie.....	11
Beeldvormend onderzoek	11
Spierbiopt	11
DNA onderzoek.....	12
Tabel 3: Beperkingen van whole exome sequencing (WES)	13
Spierbiopt versus DNA onderzoek.....	13
Behandeling	13
Tabel 4: Indicaties voor verwijzing naar een Centrum voor Thuisbeademing (CTB)	14
Onder narcose	14
Referenties	15
Bijlage 1: Nieuwe nomenclatuur limb-girdle spierdystrofieën (LGMDs)	16
Bijlage 2: Praktische informatie aanvragen aanvullende diagnostiek.....	18
Bijlage 3: Aandachtspunten bij aanvragen WES.....	19
Bijlage 4: Wanneer verwijzen naar klinisch geneticus?	20

Richtlijn limb-girdle spierzwakte

Maart 2020

Tessa Ennik, Esther Brusse

Gebaseerd op: Richtlijn diagnostiek bij limb-girdle spierzwakte, TNN 2015.¹

Anamnese en neurologisch onderzoek

De differentiaal diagnostische overwegingen bij limb-girdle spierzwakte zijn uitgebreid (zie tabel 1). Naast myopathieën kunnen ook neurogene aandoeningen en aandoeningen van de neuromusculaire overgang zich uiten in proximale spierzwakte. Bij een zorgvuldige anamnese en neurologisch onderzoek zijn vaak aanwijzingen te vinden die kunnen wijzen op een neurogene origine, bijvoorbeeld fluctuerende zwakte bij myasthenie, asymmetrische zwakte en (tong)fasciculaties bij voorhoornlijden of proximale zwakte met areflexie bij chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP). Voor voorhoornaandoeningen (Kennedy, spinale spieratrofie, progressieve spinale spieratrofie), aandoeningen van de neuromusculaire overgang en CIDP: zie separate richtlijnen.

Tabel 1: Aandoeningen geassocieerd met limb-girdle spierzwakte <i>Deze lijst van ziektebeelden is niet volledig en betreft slechts een deel van de mogelijke differentiaal diagnostische overwegingen. Zie ook de website neuromuscular.wustl.edu.²</i>	
Myogeen	Neurogeen
Erfelijke myopathieën <ul style="list-style-type: none">• Spierdystrofieën<ul style="list-style-type: none">- dystrofinopathieën (Duchenne, Becker)- myotone dystrofieën (met name type 2)- facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD)- Emery-Dreifuss spierdystrofie (EDMD)- oculopharyngeale spierdystrofie (OPMD)- overige limb-girdle spierdystrofieën (LGMD)*- congenitale spierdystrofieën (CMD)• Kanalopathieën<ul style="list-style-type: none">- niet-dystrofische myotonieën en periodieke paralyse• Congenitale myopathieën• Metabole myopathieën<ul style="list-style-type: none">- ziekte van Pompe (glycogenose type II, alfa-glucosidase deficiëntie)- niet-lysosomale glycogenosen (o.a. type V: fosforylasedeficiëntie ofwel McArdle)- aandoeningen van het vetzuurmetabolisme, m.n. carnitinedeficiënties- mitochondriale myopathieën, bijv. chronische progressieve externe ophthalmoplegie (CPEO) Verworven en sporadische myopathieën <ul style="list-style-type: none">• Inflammatoir<ul style="list-style-type: none">- (dermato)myositis- niet specifieke/overlap myositis (gerelateerd aan systeemaandoening)- inclusion body myositis (IBM)• Metabool<ul style="list-style-type: none">- toxisch	Neuromusculaire overgang <ul style="list-style-type: none">- Myasthenia gravis (MG)- Limb-girdle congenitale myasthenie- Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS)- Botulisme Perifere zenuw <ul style="list-style-type: none">- Chronische inflammatoire demyeliniserende neuropathie (CIDP)- Motorische varianten van Guillain-Barré syndroom Plexus-zenuwwortel <ul style="list-style-type: none">- Plexopathie/radiculopathie gerelateerd aan systeemaandoening (o.a. diabetes mellitus)- Inflammatoire plexopathie/radiculopathie- Toxisch (post-radiatie)- Neuralgische amyotrofie Voorhoorn <ul style="list-style-type: none">- Amyotrofe lateraal sclerose (ALS)- Progressieve spinale spieratrofie (PSMA)- Spinale spieratrofie type I-IV (SMA)- Ziekte van Kennedy- Poliomyelitis

- endocrien (Cushing, hyper- en hypothyreoïdie, acromegalie, hyperparathyreoïdie)	
• Critical illness myopathie	

* Recent is de nomenclatuur van limb-girdle spierdystrofieën (LGMDs) veranderd, zie bijlage 1.³

De verdeling van de spierzwakte kan anamnestic al worden opgehelderd door beperkingen in specifieke functies uit te vragen, zoals bovenhands werken, haren wassen, opstaan uit een stoel of hurkzit en traplopen. Vraag naar het beloop van de klachten. Verminderde kindsbewegingen in utero, contracturen bij de geboorte, hypotonie, voedingsproblemen, het laat behalen van motorische mijlpalen en achterblijvende prestaties bij het sporten op school wijzen op een congenitaal begin. Vraag bij verdenking op een aandoening van de neuromusculaire overgang naar een fluctuerend beloop en het effect van uitputting. Informeer naar spierpijn en kramp. Bij myositis is er, naast de subacute symmetrische zwakte, bijvoorbeeld vaak uitgesproken spierpijn. Informeer ook naar myotonie, bijvoorbeeld door te vragen of de patiënt moeite heeft om de handen na een knijpbeweging te ontspannen, zoals na het geven van een hand. Let op weersinvloeden en het effect van inspanning op de klachten. Vraag daarnaast naar slik- en stemproblemen. Dysfagie en dysfonie zijn kenmerkende verschijnselen van oculopharyngeale spierdystrofie. Vraag naar kortademigheid en de invloed van de houding hierop. Bij de ziekte van Pompe is vroege betrokkenheid van de ademhalingspijeren typisch, met respiratoire insufficiëntie en orthopneu door een 'postural drop' ten gevolge van diafragmazwakte (grote daling vitale capaciteit in liggende houding ten opzichte van zittend, officieel >25%).⁴ Let bovendien op tekenen van nachtelijke hypoventilatie, zoals nachtmerries, ochtendhoofdpijn en vermoeidheid overdag. Vraag ook naar aandoeningen die mogelijk gerelateerd kunnen zijn, zoals hartaandoeningen (bepaalde limb-girdle spierdystrofieën (LGMDs) en Emery-Dreifuss spierdystrofie (EDMD)), cataract/slechtziendheid (myotone dystrofie type 2 (MD2), voorheen proximale myotone myopathie (PROMM)), bindweefselziekten en artritiden. Denk ook aan het feit dat in sommige gevallen klachten kunnen worden uitgelokt door infectie, zoals bij rhabdomyolyse. In tabel 2 staat een overzicht van onderscheidende klinische kenmerken en mogelijke complicaties van de meest gediagnosticeerde aandoeningen met limb-girdle spierzwakte.

Vergeet niet te vragen naar (recent) medicatiegebruik. Medicijnen die proximale spierzwakte kunnen veroorzaken zijn statines, corticosteroiden, immunotherapie in brede zin, ook de immunotherapie bij kanker (checkpointremmers zoals nivolumab), anti-hiv medicatie, antipsychotica (rhabdomyolyse), anti-malaria middelen (chloroquine), cardiale medicatie (amiodaron, verapamil), antibiotica (rifampicine) en anesthetica (rhabdomyolyse). Zie voor een uitgebreide lijst de Richtlijn spierpijn, kramp en verhoogd CK. Een statine myopathie wordt overigens regelmatig vermoed, maar lijkt in de praktijk toch niet heel frequent voor te komen (1 per 10.000-20.000 persoon-jaren). Statine-geïnduceerde rhabdomyolyse is nog zeldzamer (1 op 100.000 persoon-jaren). Een dergelijke myopathie treedt vaak in weken tot maanden na de start van de behandeling in en herstelt binnen 5-7 weken na staken, conform het tijdsbeloop van regeneratie van de spiervezel. Bij twijfel: raadpleeg Farmacotherapeutisch Kompas of LAREB. Ook intoxicaties (alcohol, cocaïne, heroïne, amfetamine) kunnen limb-girdle spierzwakte veroorzaken.^{1,5,6}

Vergeet nooit de familieanamnese in detail uit te vragen: maak een uitgebreide stamboom met in ieder geval broers, zussen, ouders en hun broers en zussen, en grootouders. Vraag naar bloedverwantschap tussen de ouders (consanguïniteit). Let ook op mogelijk gerelateerde aandoeningen als hartritmestoornissen of acute hartdood en staaroperaties en differentieer tussen dominante, recessieve en X-gebonden aandoeningen. Zie tabel 2 voor veroorzakend gendefect van de meest voorkomende genetische spieraandoeningen.

Bij het neurologisch onderzoek moet worden nagegaan of werkelijk sprake is van zwakte of alleen disfunctie door pijn, bijvoorbeeld bij coxartrose of rotator cuff problematiek. Bij het onderkennen van subtiele zwakte zijn functionele tests zoals hakken- en tenengang, opkomen uit hurkzit, schuttershouding, hinken, traplopen en overeind komen uit liggende houding van meerwaarde. Let

op de eventuele aanwezigheid van scapulae alata, Trendelenburg en Gowers' sign. Er kunnen nevensymptomen zijn die richting geven aan de diagnostiek: contracturen, scoliose, holvoeten, huidafwijkingen, hyperlaxiteit (zie tabel 2). Ook de verdeling van de spierzwakte kan richting geven, bijvoorbeeld in geval van uitgesproken zwakte van de pols- en vingerflexoren bij inclusion body myositis (IBM), of asymmetrische zwakte van schouderpijnen, voetheffers en aangezichtsspieren bij facioscapulohumerale dystrofie (FSHD). Let daarnaast op atrofie en hypertrofie. Bij Becker spierdystrofie wordt vaak compensatoire kuitspierzwaakte gezien. Let ook op de eventuele aanwezigheid van actie- en percussiemyotonie, zoals bij myotone dystrofie gezien kan worden. Bij actiemyotonie is er na vrijwillige spiercontractie (bijvoorbeeld van de vingerflexoren of oogleden) langzame relaxatie. Percussiemyotonie, bijvoorbeeld van de duimmuis, kan worden uitgelokt door mechanische stimulatie van de spier met een reflexhamer.⁷

Tabel 2: Onderscheidende klinische kenmerken van spieraandoeningen met proximale spierzwakte <i>Deze lijst van ziektebeelden is niet volledig. Zie ook de website neuromuscular.wustl.edu voor informatie over de verdeling van spierzwakte en specifieke klinische kenmerken per aandoening.</i> ^{2,5}				
Aandoening	Gen/eiwit	CK	Klinische kenmerken (naast proximale spierzwakte)	Frequente complicaties
Genetische aandoeningen				
Autosomaal dominant				
FSHD	D4Z4 repeat DNA deletie (type 1); SMHCDI (type 2)	Normaal tot licht verhoogd	Asymmetrische zwakte, aangezichtszwakte, scapula alata	Pijn, soms respiratoire insufficiëntie
OPMD	PABN1, PABP2	Normaal tot licht verhoogd	Ptosis, dysfagie, dysfonie	
MD2 (PROMM)	ZNF9	Normaal tot licht verhoogd	Myotonie, spierpijn, onset 3 ^e -4 ^e decade, geen anticipatie	Cataract, cardiale geleidingsstoornissen (minder vaak dan bij MD1), diabetes, hypogonadisme
Myofibrillaire myopathie, voorheen LGMD 1A	Myotiline	Normaal tot matig verhoogd	Soms dysartrie	50% cardiomyopathie
Rippling muscle disease, voorheen LGMD 1C	Caveoline 3	Matig tot sterk verhoogd	Kuithypertrofie, spierkramp	Hypertrofische cardiomyopathie
EDMD - voorheen o.a. LGMD 1B - type 2, 4 en 5	Lamine A/C (LMNA); SYNE1; SYNE2	Normaal tot licht verhoogd	Rigid spine, vroege contracturen, humeroperoneale verdeling	Cardiale geleidingsstoornissen, (gedilateerde) cardiomyopathie, zwakte ademhalingspijnen
Bethlem myopathie, nu ook wel LGMD D5 Collagen 6-related	COL6A1,2,3	Normaal tot licht verhoogd	Congenitaal begin, contracturen van de lange vingerflexoren	Bij 10% ademhalingszwakte
Congenitale myopathiën		Normaal tot matig verhoogd	Congenitaal begin, scoliose, contracturen,	

			stationair of langzaam progressief beloop	
Autosomaal recessief				
LGMD R1 Calpain 3-related, voorheen LGMD 2A	Calpaine 3	Normaal tot sterk verhoogd	Scapula alata, contracturen	
LGMD R2 Dysferlin-related, voorheen LGMD 2B	Dysferline	Sterk tot zeer sterk verhoogd	Beginleeftijd 17-25 jaar (later dan de andere vormen van LGMD R), moeilijk op tenen staan door zwakte gastrocnemius	
LGMD R3 t/m R6 Sarcoglycan-related, voorheen LGMD 2C t/m F	Alpha, beta, delta, gamma sarcoglycaan	Sterk tot zeer sterk verhoogd	Scapula alata, (kuit)spierhypertrofie	Cardiomyopathie, zwakte ademhalingsspieren
LGMD R9 Dystroglycan-related LGMD 2I	Fukutine-related protein (FKRP)	Sterk tot zeer sterk verhoogd	(Kuit)spierhypertrofie, inspanningsgerelateerde klachten	Cardiomyopathie, vroege respiratoire insufficiëntie door diafragmazwakte
EDMD type 1, 3	Emerine, laminine A/C	Normaal tot matig verhoogd	Humeroperoneale verdeling: vroege contracturen ellebogen, enkel, wervelkolom	Cardiale geleidingsstoornissen, dilaterende cardiomyopathie
Ziekte van Pompe	Alfa-glucosidase	Normaal tot sterk verhoogd	Late-onset type: presentatie vanaf kinderleeftijd tot 6 ^e decade	Klassiek infantiel: cardiomyopathie, failure to thrive, respiratoire insufficiëntie, macroglossie Late onset: vroege respiratoire insufficiëntie met postural drop
Ziekte van McArdle	PYGM	Matig tot sterk verhoogd	Second wind fenomeen, rhabdomyolyse na inspanning	
X-gebonden				
Duchenne spierdystrofie	Dystrofine	Sterk tot zeer sterk verhoogd	Jongens, kuithypertrofie, toename lendelordose	Cardiomyopathie, lage intelligentie, obesitas, ademhalingszwakte
Duchenne draagsters	Dystrofine	Licht tot matig verhoogd	Meisjes/vrouwen, spierkramp, myalgie, bij 70% zwakte, contracturen	Cardiomyopathie
Becker spierdystrofie	Dystrofine	Sterk tot zeer sterk verhoogd	Jongens, kuithypertrofie, enkelcontracturen met tenenlopen	Ritmestoornissen, cardiomyopathie, lage intelligentie, rhabdomyolyse/maligne hyperthermie bij narcose
EDMD type 6	FHL1	Normaal tot matig verhoogd	Humeroperoneale verdeling, vroege contracturen ellebogen, enkels, wervelkolom	Cardiale geleidingsstoornissen, dilaterende cardiomyopathie

Mitochondrieel				
Diverse varianten		Normaal of verhoogd	Inspanningsgebonden klachten, verhoogd lactaat/pyruvaat/FGF21, ophthalmoplegie bij CPEO	Vaak onderdeel van multisysteemziekte (organen met hoge energiebehoefte zoals hart, retina, hersenen)
Verworven en sporadisch				
Inflammatoir				
Myositis	-	Matig tot sterk verhoogd	Subacuut beloop, slikstoornissen, spierpijn, en koorts, verhoogd BSE ⁸	Geassocieerd met maligniteiten, interstitiële longfibrose en inflammatoire systeemziekten/bindweefselziekten
Dermatomyositis	-	In het algemeen sterk verhoogd	Subacuut beloop, spierpijn, slikstoornissen, Gottronse papels, heliotroop erytheem, erytheem hals (V-sign) en nek (shawl sign), periunguale teleangiectasieën, bij 50% verhoogd BSE ⁸	Geassocieerd met maligniteiten en SLE, soms zwakte ademhalingsspieren, cardiomyositis
IBM	-	Normaal tot matig verhoogd	Langzaam progressief beloop, asymmetrische zwakte diepe vingerflexoren, atrofie quadriceps, slikstoornissen	

Afkortingen tabel: facioscapulohumerale dystrofie (FSHD), oculopharyngeale muscular dystrophy (OPMD), myotone dystrofie type 2 (MD2), proximale myotone myopathie (PROMM), myotone dystrofie type 1 (MD1), limb-girdle muscular dystrophy (LGMD), Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD), fibroblast growth factor 21 (FGF21), chronische progressieve externe ophthalmoplegie (CPEO), systemische lupus erythematosus (SLE), inclusion body myositis (IBM). Vuistregel verhoogd CK: licht: tot 5x; Matig: tot 10x; Sterk: tot 50x; Zeer sterk: tot 100x of meer.

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek

Sluit behandelbare oorzaken van limb-girdle zwakte uit. Schildklierzwakte, met name hypothyreoïdie, kan een myopathie met limb-girdle verdeling veroorzaken. Spierklachten komen veel voor bij hypothyreoïdie (tot bij wel 79% van de patiënten), met naast zwakte vaak ook spierpijn en krampen. Bij elke patiënt met limb-girdle spierzwakte moet dus een TSH worden bepaald om deze oorzaak uit te sluiten. De myopathie is volledig reversibel na suppletie van schildklierhormoon.⁶ Ook ernstige vitamine D deficiëntie kan spierzwakte geven.⁹

Interpreteer de waarde van de serum CK activiteit altijd in samenhang met het klinisch beeld. Spierschade door bijvoorbeeld forse inspanning, kneuzingen, insulten en intramusculaire injecties (EMG!) kan 12 tot 48 uur lang een verhoogde CK-waarde geven. De waarde van het CK varieert ook sterk binnen de normale populatie en is onder meer afhankelijk van ras en leeftijd. Bij Afrikanen en Afro-Amerikanen is het CK bijvoorbeeld hoger dan bij Kaukasiërs. Ook bij pasgeborenen is het CK 3 tot 10 maal verhoogd, hetgeen binnen de eerste week normaliseert. Bij neurogene aandoeningen (polyneuropathie, voorhoornlijden) kan het CK eveneens verhoogd zijn. Omgekeerd kan het CK bij myopathieën juist normaal zijn, bijvoorbeeld bij langer bestaande spierdystrofie, waarbij reeds zoveel spierverval is opgetreden dat er geen CK stijging meer mogelijk is.⁶ Zie ook de separate richtlijn Spierpijn, kramp en verhoogd CK.

Naast dit standaard onderzoek kan bij verdenking op een metabole myopathie nog aanvullend bloedonderzoek worden overwogen, zoals lactaat, pyruvaat, carnitine (bij voorkeur ook in urine) en fibroblast growth factor 21 (FGF21). FGF21 kan gebruikt worden als screenende marker bij verdenking op een mitochondriële myopathie, waarbij het vaak verhoogd is. Als deze onderzoeken de klinische verdenking ondersteunen dient altijd aanvullende diagnostiek te volgen.

Bepaal bij verdenking op een stoornis van de neuromusculaire overgang specifieke antilichamen, zoals anti-acetylcholinereceptor antistoffen (anti-AChR) of anti-muscle specific tyrosine kinase antistoffen (anti-MuSK).

Bij een klinische verdenking op myositis kan een zogenaamd myositis panel (myositisspecifieke auto-antilichamen) en/of overleg met een neuromusculair staf lid overwogen worden. Een nadeel van dit myositis panel is dat anti-HMGCR antistoffen ontbreken. De bepaling van deze antistoffen moet bij Sanquin aangevraagd worden (zie bijlage 2).

Voor de ziekte van Pompe is een behandeling beschikbaar in de vorm van enzymtherapie. Daarom moet deze aandoening laagdrempelig en vroeg in de diagnostische fase worden uitgesloten, alhoewel de 'late onset' ziekte van Pompe zeldzaam is (1:57.000). Dit gebeurt door het bepalen van de activiteit van alfa-glucosidase in leukocyten. Bij een limb-girdle syndroom met een verhoogd CK dient dit dus altijd als eerste aangevraagd te worden (veruit het grootste deel van de patiënten heeft een verhoogd CK; 91% bij de niet-infantiele vorm van de ziekte van Pompe)¹⁰. Zie bijlage 2 voor praktische informatie omtrent het aanvragen van deze bepaling.

Klinische neurofysiologie

Diagnostisch EMG onderzoek is vooral zinvol bij patiënten bij wie de serum CK activiteit minder dan 2-3 keer de normaalwaarde is. Bij lagere CK waarden kan sprake zijn van een neurogene stoornis. Het EMG heeft in dat geval dus een plaats in de beantwoording van de vraag of sprake is van een myopatische of neurogene aandoening (maar kan niet altijd een zeker onderscheid maken). Een tweede indicatie is het aantonen van een neuromusculaire transmissiestoornis, zoals het Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS) of myasthenia gravis (MG). Bij LEMS heeft de patiënt limb-girdle spierzwakte en is de CK activiteit meestal normaal. MG met voornamelijk limb-girdle spierzwakte is buitengewoon zeldzaam; de CK activiteit is eveneens normaal. Ten derde kan de aard van de EMG afwijkingen in de richting van een bepaalde diagnose wijzen, bijvoorbeeld myotone ontladingen bij MD2 en paramyotonia congenita. Zeer frequente myokymieën zijn een teken van neuromyotonie (syndroom van Isaac, syndroom van Morvan). Bij voorhoornlijden is er bij naaldonderzoek een combinatie van denervatie en reinnervatie.

Beeldvormend onderzoek

Beeldvorming van de spieren (CT of MRI-spieren) kan in bepaalde situaties meerwaarde hebben. Hiermee kunnen de lokalisatie en verdeling van de afwijkende spieren worden vastgelegd. Een specifiek patroon van aangedane/atrofische spieren kan een diagnostische aanwijzing zijn. Over het algemeen geldt bovendien dat verworven aandoeningen, zoals myositis of een metabole myopathie met rhabdomyolyse, gepaard gaan met spieroedeem. Een uitzondering hierop is IBM. Erfelijke aandoeningen gaan over het algemeen gepaard met spiervervetting. Daarnaast kan met beeldvorming een geschikte spier worden gezocht voor een spierbiopt (een aangedane maar niet volledig vervette spier bij verdenking op een erfelijke spierziekte, een spier met oedeem bij verdenking op een verworven spierziekte), wanneer hier klinisch twijfel over bestaat of een eerder biopt onvoldoende opbrengst had.

Spierbiopt

Een spierbiopt dient in principe te worden uitgevoerd in een gespecialiseerd centrum voor neuromusculaire ziekten, waar de juiste bewerking en opslag van materiaal gewaarborgd is. Er wordt dan ook materiaal ingevroren, waarop later immunohistochemisch onderzoek kan plaatsvinden (niet mogelijk op paraffine coupes) en materiaal wordt ingebed in kunsthars voor eventueel elektronenmicroscopisch onderzoek. In het algemeen zal een naaldbiopt worden verricht, waarbij op

een weinig invasieve manier voldoende spierweefsel kan worden verkregen, en wordt hiervoor de m. quadriceps gebruikt.

De routine histologische en histochemische kleuringen kunnen helpen om onderscheid te maken tussen een myositis, spierdystrofie, mitochondriale myopathie, congenitale myopathie, specifieke myopathische afwijkingen of een neurogene aandoening. Als er sprake is van een myositis kunnen aanvullende immunologische series worden ingezet. Bij verdenking op een spierdystrofie kan aanvullend een zogenaamde dystrofineserie worden aangevraagd. In het Erasmus MC wordt er dan middels immunohistochemie gekeken naar deficiëntie van dystrofine (Becker en Duchenne), alfa-sarcoglycanen (bepaalde vormen van LGMD), desmine, snelle en langzame myosines. Bij verdenking op een metabole of mitochondriële myopathie kan aanvullend electronenmicroscopisch onderzoek worden aangevraagd om de structuur van de mitochondriën of de aard van stapelingsmateriaal in de spier te beoordelen.

DNA onderzoek

Bij een limb-girdle syndroom met een bekende oorzaak in de familie en/of sterke verdenking op een specifieke myopathie (Duchenne, Becker, FSHD, MD2, EDMD) kan men de diagnostiek beginnen met gericht DNA-onderzoek (analyseren van een specifiek gen met de sequencing-methode van Sanger). Anders is bredere genetische diagnostiek mogelijk middels Whole Exome Sequencing (WES), waarbij in één keer het volledige eiwit coderende gedeelte van het DNA wordt geanalyseerd.¹¹ Er is een WES panel spieraandoeningen beschikbaar: er wordt gekeken naar een panel van genen geassocieerd met spieraandoeningen.

Voordelen van WES zijn dat het goedkoop is, relatief snel (doorlooptijd 4 maanden) en dat er een aanzienlijke kans is dat er direct een diagnose kan worden gesteld. Zelfs bij de patiëntengroep bij wie al eerder uitgebreid (gericht) genetisch onderzoek was ingezet zonder dat dit een diagnose had opgeleverd, leidde WES ertoe dat bij 37% van de onderzochte families een genetische diagnose gesteld kon worden.¹² Er zijn echter ook belangrijke nadelen: er kan een variant of unclassified/uncertain significance (VUS) gevonden worden waarvan niet duidelijk is of deze pathogeen is of niet, en er is geen volledige dekking van genen die geassocieerd zijn met spieraandoeningen (zie tabel 3). FSHD type 1 zit bijvoorbeeld niet in het panel en mutaties in o.a. intronen, repeat expansies (OPMD, MD) en grote deleties (Duchenne) of andere chromosomale rearrangements komen met WES niet aan het licht. Ook mitochondriële aandoeningen veroorzaakt door mutaties in het mitochondriële DNA kunnen gemist worden (zie verderop).¹¹

Patiënten moeten dus altijd goed voorgelicht worden over deze diagnostische stap. Leg ze uit dat er grofweg drie mogelijke uitkomsten zijn wanneer een WES wordt verricht: er wordt een diagnose gesteld, er worden geen afwijkingen gevonden of er wordt een VUS gevonden waarvoor vaak aanvullend onderzoek nodig is. Ook kan er een oorzakelijke genafwijking worden gevonden die naast spierzwakte ook andere klachten veroorzaakt waar patiënt op dat moment (nog) geen last van heeft. Bovendien is het belangrijk om te bespreken dat een genetische diagnose ook de familieleden aangaat (zie bijlage 3: Aandachtspunten bij aanvragen WES). Betrek laagdrempelig de klinisch geneticus voor diagnostiek en counseling maar zeker als er sprake is van een VUS waarvoor aanvullend (familie)onderzoek nodig is (zie bijlage 4: Wanneer verwijzen naar klinisch geneticus?).

Bij verdenking op een mitochondriële myopathie is een aanvullend panel voor mitochondriële myopathiën beschikbaar. Let hierbij op het onderscheid tussen mitochondriële aandoeningen door mutaties in het nucleaire DNA (kerngenen) en mitochondriële aandoeningen veroorzaakt door mutaties in het mitochondriële DNA (mtDNA). De kerngenen kunnen getest worden door middel van een WES panel in het bloed; mtDNA bij voorkeur door middel van mtDNA analyse in spierweefsel.

Sinds kort is er voor patiënten met spinale spieratrofie (SMA) een gerichte behandeling beschikbaar: Nusinersen (zie tekst verderop in de richtlijn). Denk daarom bij (verdenking op) voorhoornlijden, met name bij jongvolwassenen, ook aan de mogelijkheid van SMA (type IV) en zet zo nodig gerichte DNA-diagnostiek in.

Tabel 3: Beperkingen van whole exome sequencing (WES) <i>Genetische oorzaken van klinische beelden die op dit moment niet met WES kunnen worden aangetoond.¹¹</i>	
Genetische oorzaak	Voorbeeld
Genvariant buiten het exon gelegen (in niet-coderende regio) <ul style="list-style-type: none"> • Intron • Promotorregio • Enhancerregio 	Kan gelden voor alle monogenetische aandoeningen Kan gelden voor alle monogenetische aandoeningen Kan gelden voor alle monogenetische aandoeningen
Chromosomale oorzaak <ul style="list-style-type: none"> • Aneuploidie • Microdeletie • Microduplicatie • Inversie • Gebalanceerde translocatie • Uniparentale disomie 	SMA, Duchenne Duchenne Kan gelden voor alle monogenetische aandoeningen Kan gelden voor alle monogenetische aandoeningen
Genvariant buiten het kern-DNA <ul style="list-style-type: none"> • Genvariant in mitochondrieel DNA 	Mitochondriële myopathie
Andersoortige oorzaken <ul style="list-style-type: none"> • Repeat-expansie • Afwijkende DNA-methylering • Niet opgenomen in het panel 	OPMD, MD1, MD2, Kennedy FSHD1

Afkortingen tabel: spinale musculaire atrofie (SMA), oculopharyngeale muscular dystrophy (OPMD), myotone dystrofie type 1 (MD1), myotone dystrofie type 2 (MD2), facioscapulohumerale dystrofie type 1 (FSHD1).

Spierbiopt versus DNA onderzoek

Bij de beslissing welk onderzoek eerst ingezet moet worden (een spierbiopt of WES) spelen meerdere factoren een rol, waaronder de leeftijd van de patiënt, de familieanamnese en uiteraard de differentiaaldiagnose. Bij relatief jonge patiënten en ook indien er een positieve familieanamnese voor spierklachten is, is er een hogere verdenking op een hereditaire myopathie en zal WES in het algemeen de voorkeur hebben. Bij een uitgebreide differentiaaldiagnose zal over het algemeen eerst gekozen worden voor een spierbiopt om te differentiëren tussen dystrofie, myositis, metabole myopathie of specifieke afwijkingen. Dit geeft richting aan de aanvullende diagnostiek. Blijkt uit het biopt bijvoorbeeld dat er sprake is van een dystrofie, dan is de opbrengstkans van gericht aanvullend genetisch onderzoek (WES panel) groter. Bij verdenking op een mitochondriële myopathie kan gericht aanvullend genetisch onderzoek worden ingezet middels een WES panel voor mitochondriële aandoeningen (zie boven). Omgekeerd is na WES regelmatig alsnog een spierbiopt nodig om de uitslag te duiden of een diagnose te bevestigen. Indien bijvoorbeeld een VUS gevonden is, kunnen immunohistochemische bepalingen in het spierbiopt soms helpen om te bepalen of deze pathogeen is.

Behandeling

Na de diagnose volgt informatie over het ziektebeeld, prognose, behandeling en eventuele erfelijke aspecten. Voor de meeste myopathieën is nog geen oorzakelijke behandeling mogelijk. Uitzonderingen zijn immuungemedieerde myopathieën (o.a. corticosteroiden en IVIg), de ziekte van Pompe (enzymvervangende therapie met Myozyme, alglucosidase alfa) en Duchenne spierdystrofie (corticosteroiden: prednison, Deflazacort). Patiënten met SMA kunnen worden behandeld met Nusinersen (Spinraza). Dit middel zit sinds 1 augustus 2018 in het basispakket van de zorgverzekering voor kinderen tot 9,5 jaar, indien aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan. Per 1 januari 2020 is het bovendien voor de periode van 7 jaar voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor patiënten van 9,5 jaar en ouder, in afwachting van de resultaten van onderzoek van het UMC Utrecht (zie

www.rijksoverheid.nl voor actuele informatie).

Het attenderen op de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) is voor individuele patiënten zinvol (www.vsn.nl). De VSN kent verschillende diagnosegroepen gericht op verschillende ziektebeelden. Langs deze weg wordt veel nuttige informatie gegeven en kunnen lotgenotencontacten plaatsvinden. Als er beperkingen in het dagelijks functioneren zijn, wordt de patiënt verwezen naar de revalidatiearts. Verwijzing naar de klinisch geneticus voor erfelijkheidsadvisering wordt aan patiënt en familie aangeboden als er sprake is van een erfelijke ziekte (zie voor indicaties bijlage 4: Wanneer verwijzen naar klinisch geneticus?). Bedenk ook dat familieleden dienen te worden geïnformeerd volgens de richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen (zie referentie 13).

Regelmatige controle van longfunctie, zowel in zittende als liggende houding, is bij veel aandoeningen geïndiceerd, met name in geval van rolstoelafhankelijkheid en bij aandoeningen met vroege respiratoire betrokkenheid zoals de ziekte van Pompe. Als wordt gedacht aan nachtelijke hypoventilatie dient als onderdeel van het longfunctieonderzoek ook een capnogram te worden aangevraagd. Verwijzing naar een Centrum voor Thuisbeademing (CTB) is zinvol wanneer de longfunctie sterk verminderd is of bij een aantal andere indicaties (zie tabel 4).¹⁴ Regelmatige cardiologische controle is geïndiceerd bij diverse aandoeningen waarbij de hartspier of het geleidingssysteem betrokken kan raken, met name vanwege therapeutische consequenties. Via de VSN is een lijst met specifiek geïnteresseerde cardiologen beschikbaar, in het Erasmus MC is dit dr. M. Michels. Bij limb-girdle zwakte met onbekende oorzaak is het zinvol patiënten minstens eenmaal naar de cardioloog te verwijzen.

Tabel 4: Indicaties voor verwijzing naar een Centrum voor Thuisbeademing (CTB)¹⁴

Verwijzing van patiënten met een neuromusculaire aandoening naar een CTB is geïndiceerd als er sprake is van één of meer van de volgende bevindingen:

- PCO₂-waarden van meer dan 6.0 kPa (45 mmHg) overdag
- Bicarbonaatwaarde van meer dan 30 mmol/l zonder een primair metabole oorzaak voor de alkalose
- Een vitale capaciteit van minder dan 50% van voorspeld
- Een peak cough flow (PCF) van minder dan 300 liter/min
- Recidiverende luchtweginfecties
- Aspiratie
- Klachten of tekenen van nachtelijke hypoventilatie
- Bij tekenen van verhoogde ademarbeid (hogere ademfrequentie, gebruik van hulpademhalingspijpen)
- Bij klachten of tekenen van hoge luchtwegobstructie (inspiratoire of bifasische stridor)

Onder narcose

Mensen met een neuromusculaire aandoening hebben een verminderde musculaire en mogelijk ook cardiale en respiratoire reservecapaciteit en lopen hierdoor een verhoogd risico op perioperatieve complicaties. Zorgvuldig preoperatief onderzoek (bijvoorbeeld met ECG, X-thorax, echografie van het hart, Holter-onderzoek, longfunctieonderzoek, polysomnografie en/of bloedonderzoek: bloedgas, Hb, elektrolyten, kreatinine en creatinekinase), goede bewaking van de vitale functies tijdens een ingreep met anesthesie en laagdrempelig overleg tussen anesthesioloog, cardioloog, longarts en neuroloog is van belang. De afdeling anesthesiologie heeft een eigen richtlijn met een werkwijze over het perioperatief beleid bij neuromusculaire aandoeningen en overlegt zo nodig met de neuroloog.

Premedicatie met benzodiazepinen kan centrale onderdrukking van de ademhaling en/of verergering van de spierzwakte tot gevolg hebben en is daarom slechts op indicatie aangewezen met bewaking van de zuurstofsaturatie. Als algemene regel geldt: benzodiazepines vermijden ter voorkoming van centrale of obstructieve apneu.

Warmtemanagement gericht op het handhaven van een normale lichaamstemperatuur is van groot belang. De gebruikte middelen voor anesthesie en/of sedatie veroorzaken altijd een daling van de lichaamstemperatuur en bij patiënten met verminderde spiermassa is dit meer uitgesproken. Hypothermie kan myotonie verergeren en zorgt voor verhoogde sensitiviteit voor sedativa, anesthetica en met name voor niet-depolariserende spierrelaxantia, met een verlengde werking tot gevolg. Hyperthermie kan het gevolg zijn van toegenomen spieractiviteit (kramp, myotonie). Dit kan leiden tot een gegeneraliseerde spierkramp met rhabdomyolyse zoals bij maligne hyperthermie.

Dampvormige anesthetica zijn niet per se gecontra-indiceerd bij patiënten met een neuromusculaire aandoening (met uitzondering van aan RYR1-gerelateerde spieraandoeningen; cave maligne hyperthermie (zie ook referentie 15)). Ze hebben wel potentieel nadelige effecten waardoor langdurig gebruik is af te raden en intraveneuze anesthetica eerste keus zijn. De depolariserende spierslapper succinylcholine kan veiligheidshalve beter bij alle patiënten met een neuromusculaire aandoening vermeden worden ter preventie van hyperkaliëmie, spierpijn, beschadigde en oedemateuze spieren en rhabdomyolyse. In sommige gevallen, met name bij myasthenia gravis, zijn ook niet-depolariserende spierrelaxantia zoals pancuronium en vecuronium gecontraïndiceerd.¹⁵

Referenties

1. Ten Dam L, Brusse E, Van der Kooi A. Richtlijn diagnostiek bij limb-girdle spierzwakte. Tijdschr Neurol Neurochir 2015;116(2):96-102.
2. Website Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis, MO USA: <https://neuromuscular.wustl.edu/>
3. Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. Neuromuscul Disord. 2018;28(8):702-710.
4. C. Fromageot, F. Lofaso, D. Annane, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. Arch Phys Med Rehabil 2001;82:123-8.
5. Brusse E. Proximale spierzwakte. Biemond Cursus Neuromusculaire Ziekten 2011.
6. Van der Kooi A, Brusse E. Proximale spierzwakte: een richtlijn voor de praktijk. Boerhaave 2010.
7. Wokke J, Van Doorn P, Hoogendijk J, De Visser M. Neuromuscular disease: a case-based approach. Cambridge University Press, maart 2013.
8. Richtlijn: Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, CBO en ISNO, 2005.
9. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:313-316.
10. Winkel L, Hagemans M, van Doorn P, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005;252(8):875-84.
11. A. Bouman, A.S. Brooks, M.A. van Slegtenhorst. 'Whole exome sequencing' in de dagelijkse praktijk: mogelijkheden, grenzen en valkuilen van deze diagnostiek. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D3151.
12. Harris E, Topf A, Barresi R, et al. Exome sequences versus sequential gene testing in the UK highly specialised Service for Limb Girdle Muscular Dystrophy. Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):151. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):151.
13. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/informeren_van_familieleden_bij_erfelijke_aandoeningen/startpagina_-_informeren_van_familieleden_bij_erfelijke_aandoeningen.html)
14. Vereniging Samenwerkingsverband Chronische Ademhalingsondersteuning, Veldnorm Chronische beademing versie 1.0, 2012 (www.spierziekten.nl).
15. Voermans N. Zwanger of onder narcose met een spierziekte. Biemond Cursus Neuromusculaire Ziekten 2016.

BIJLAGEN

Bijlage 1: Nieuwe nomenclatuur limb-girdle spierdystrofieën (LGMDs)

Oorspronkelijk werden alle vormen van LGMD ingedeeld in twee typen: de autosomaal dominant overervende vormen vielen onder LGMD1 en de autosomaal recessief overervende vormen vielen onder LGMD2. Specifieke gendefecten werden voorzien van een letter uit het alfabet, in de volgorde waarin ze werden ontdekt. LGMD2A was bijvoorbeeld de naam van de ziekte veroorzaakt door een gendefect in het calpaine 3 gen en was het eerst ontdekte recessieve LGMD gen. In 2017 is besloten om deze nomenclatuur op de schop te nemen, omdat alle letters uit het alfabet reeds in gebruik waren (international workshop European Neuromuscular Centre). Bovendien moest er een eenduidige definitie van LGMD geformuleerd worden, aangezien deze nog niet bestond. Deze nieuwe definitie luidt: *“Limb girdle muscular dystrophy is a hereditary disease that leads to progressive (over time increasing) muscle weakness of especially the proximal muscles (shoulder and pelvic girdle, upper arms and thighs). The term LGMD can only be assigned when a specific type is described in at least two non-related families, if it concerns patients that have acquired the ability to walk (so they do not have the muscle disease starting from birth), if the activity of the muscle enzyme Creatine Kinase is elevated, when degenerative changes (cells look different compared to healthy tissue) are found in the muscle biopsy or if muscle tissue is replaced by fatty tissue, which is visible on MRI.”*³

Niet alle ziektebeelden die volgens de oude nomenclatuur tot LGMD behoren voldoen aan deze nieuwe definitie. Deze ziektebeelden behoren nu dan ook niet meer tot de LGMDs. De ziektebeelden die hier nog wel onder vallen hebben nieuwe namen gekregen: LGMD gevolgd door een “D” bij autosomaal dominante overerving en gevolgd door een “R” bij autosomaal recessieve overerving, nadien gevolgd door een getal (volgorde waarin ontdekt) en de naam van het defecte eiwit. Tabel 5 geeft een overzicht van de oude en nieuwe nomenclatuur van de subtypes.³

Tabel 5: Overzicht van oude en nieuwe nomenclatuur van LGMD subtypes ³			
Oude naam	Eiwit	Nieuwe naam	Reden waarom het geen LGMD is
Autosomaal dominant			
LGMD 1A	Myot	Myofibrillar myopathy	Geen LGMD: voornamelijk zwakte onderbenen
LGMD 1B	LMNA	Emery-Dreifuss muscular dystrophy	Geen LGMD: hoog risico hartritmestoornissen, spierzwakte niet volgens LGMD patroon
LGMD 1C	CAV3	Rippling muscle disease	Geen LGMD: belangrijkste klachten zijn rippling muscles en spierpijn
LGMD 1D	DNAJB6	LGMD D1 DNAJB6-related	
LGMD 1E	DES	Myofibrillar myopathy	Geen LGMD: voornamelijk zwakte onderbenen en cardiomyopathie
LGMD 1F	TNP03	LGMD D2 TNP03-related	
LGMD 1G	HNRNPDL	LGMD D3 HNRNPDL-related	
LGMD 1H	Gen niet bekend	-	Geen LGMD: slechts beschreven bij 1 familie
LGMD 1I	CAPN	LGMD D4 Calpain3-related	Nieuw
Autosomaal recessief			
LGMD 2A	CAPN	LGMD R1 Calpain3-related	
LGMD 2B	DYSF	LGMD R2 Dysferlin-related	
LGMD 2C	SGCG	LGMD R5 Gamma-sarcoglycan-related	De volgorde van deze LGMD subtypes is veranderd: alpha, bèta, gamma, delta zijn veranderd in opeenvolgende nummers
LGMD 2D	SGCA	LGMD R3 Alfp-sarcoglycanrelated	

LGMD 2E	SGCB	LGMD R4 Bèta-sarcoglycanrelated	
LGMD 2F	SGCD	LGMD R6 Delta-sarcoglycanrelated	
LGMD 2G	TCAP	LGMD R7 Telethonin-related	
LGMD 2H	TRIM32	LGMD R8 Tripartite motif containing protein 32-related	
LGMD 2I	FKRP	LGMD R9 Dystroglycanrelated	
LGMD 2J	TTN	LGMD R10 Titin-related	
LGMD 2K	POMT1	LGMD R11 Dystroglycanrelated	
LGMD 2L	ANO5	LGMD R12 Anoctamin5-related	
LGMD 2M	FKTN	LGMD R13 Dystroglycanrelated	
LGMD 2N	POMT2	LGMD R14 Dystroglycanrelated	
LGMD 2O	POMGnT1	LGMD R15 Dystroglycanrelated	
LGMD 2P	DAG1	LGMD R16 Dystroglycanrelated	
LGMD 2Q	PLEC	LGMD R17 Plectin-related	
LGMD 2R	DES	Myofibrillar myopathy	Geen LGMD: zwakte van de onderbenen en onderarmen
LGMD 2S	TRAPPC11	LGMD R18 TRAPPC11-related	
LGMD 2T	GMPPB	LGMD R19 GDP-mannose pyrophosphorylase-related	
LGMD 2U	ISPD	LGMD R20 2-C-methyl-Derythritol 4-phosphate cytidyltransferase-like protein-related	
LGMD 2V	GAA	Pompe disease	Geen LGMD: metabole aandoening
LGMD 2W	PINCH2	PINCH-2 related myopathy	Geen LGMD: slechts beschreven bij 1 familie
LGMD 2X	BVES	BVES-related myopathy	Geen LGMD: slechts beschreven bij 1 familie
LGMD 2Y	TOR1AIP1	TOR1AIP1-related myopathy	Geen LGMD: slechts beschreven bij 1 familie
LGMD 2Z	POGLUT1	LGMD R21 POGLUT1-related	
Bethlem myopathy recessive	Collagen-6	LGMD R22 Collagen 6-related	Nieuw
Bethlem myopathy dominant	Collagen-6	LGMD D5 Collagen 6-related	Nieuw
Laminin α 2-related muscular dystrophy	LAMA2	LGMD R23 Laminin α 2-related	Nieuw
POMGNT2-related muscular dystrophy	POMNGT2	LGMD R24 POMNGT2-related	Nieuw

Bijlage 2: Praktische informatie aanvragen aanvullende diagnostiek

Genpanel spieraandoeningen (spierdystrofieën en myopathieën):

- RadboudUMC Nijmegen: online formulier invullen en printen via de buttons 'toevoegen' en 'bestellen' (<https://order.radboudumc.nl/producten/wes-spieraandoeningen>)
- LUMC: aanvraagformulier voor moleculair genetisch onderzoek, kies voor genpanel spierdystrofieën / myopathieën, alias spierpanel of MuscleScan (<https://www.lumc.nl/sub/4080/att/f0234Aanvraagformuliermolgen>)

Mitochondriële aandoeningen:

Maastricht UMC+: aanvraagformulier DNA-diagnostiek

(https://klinischegenetica.mumc.nl/sites/klinische_genetica/files/aanvraagformulier_dna_diagnostiek_af1-02.nov2019.pdf) (samenwerking met Radboudumc). Let hierbij op het onderscheid tussen mitochondriële aandoeningen veroorzaakt door mutaties in het nucleaire DNA en mitochondriële aandoeningen veroorzaakt door mutaties in het mitochondriële DNA (mtDNA).

Via de website <https://dnadiagnostiek.nl/formulieren> kunnen de aanvraagformulieren voor aanvullende DNA-diagnostiek ook worden gevonden.

Spierbiopt:

Aanvragen via poliklinische order: aanvraag poliklinische verrichting/dagbehandeling.

Geef uitleg over het spierbiopt en vraag om informed consent.

Patiëntinformatiefolder: <https://patientenfolders.erasmusmc.nl/folders/spierbiopsie>.

De spierbiopten vinden plaats op de dagbehandeling en worden uitgevoerd door een van de neuromusculaire stafleden. De wachttijd voor een spierbiopt is meestal 1-2 maanden, de uitslag is meestal na 3-4 weken bekend.

Bij antistolling: zie voor beleid rondom staken van antistolling en evt. bridgen met LMWH de richtlijn op KIS: Antistolling (LSKA). Perioperatief bloedingsrisico en DOAC-, TAR-, VKA stroomschema's:

[https://kms.erasmusmc.nl/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?DocumentID=cff093d6-5a6c-4c4b-985b-](https://kms.erasmusmc.nl/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?DocumentID=cff093d6-5a6c-4c4b-985b-7db1050823ee&NavigationHistoryID=13467793&PortalID=233&Query=antistolling)

[7db1050823ee&NavigationHistoryID=13467793&PortalID=233&Query=antistolling](https://kms.erasmusmc.nl/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?DocumentID=cff093d6-5a6c-4c4b-985b-7db1050823ee&NavigationHistoryID=13467793&PortalID=233&Query=antistolling)

(in deze richtlijn wordt een spierbiopt gezien als een ingreep met een laag bloedingsrisico).

Diagnostiek ziekte van Pompe:

- Alfa-glucosidase (acid alpha glucosidase, GAA, zure maltase) activiteit in leukocyten: in Erasmus MC, formulier Aanvraag Enzym-, Eiwit-, Functioneel genetisch onderzoek (https://www6.erasmusmc.nl/klinische_genetica/verwijzer/aanvraag/aanvraagformulieren/enzym-eiwit-functioneel-genetisch.pdf/?view=active)
- DNA-diagnostiek naar mutaties in het GAA-gen: in Erasmus MC, formulier Aanvraag DNA diagnostiek (https://www6.erasmusmc.nl/klinische_genetica/verwijzer/aanvraag/aanvraagformulieren/dna-diagnostiek.pdf/?view=active)

Bepaling van fibroblast growth factor 21 (FGF21):

In Erasmus MC, formulier Aanvraag Enzym-, Eiwit-, Functioneel genetisch onderzoek

(https://www6.erasmusmc.nl/klinische_genetica/verwijzer/aanvraag/aanvraagformulieren/enzym-eiwit-functioneel-genetisch.pdf/?view=active)

Bepaling van anti-HMGCR antistoffen:

Bij Sanquin, aanvraagformulier Immunodiagnostiek (10) (<https://www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/diagnostiek/diagnostische-testen/index/name/a060-hmgcr-antistoffen-tegen>)

Bijlage 3: Aandachtspunten bij aanvragen WES

1. Het doel van de test
 - vinden van erfelijke oorzaak van het fenotype
2. Korte beschrijving van het testproces
 - bloedafname, DNA-isolatie, varianten vinden in DNA, nagaan of die oorzaak van het fenotype zijn
 - uitslagtermijn
 - hoe/door wie wordt uitslag gecommuniceerd
3. Te verwachten voordelen van (uitslag van) test voor patiënt
 - diagnose zeker
 - overervingspatroon duidelijk
 - (soms) beleid beter te bepalen
4. Mogelijke consequenties
 - als er sprake is van een erfelijke ziekte heeft dit consequenties voor familie; mogelijk boodschapper van slecht nieuws
 - mogelijkheid van onduidelijke bevinding: variant of unclassified/uncertain significance (VUS) die vaak nader onderzoek behoeft (bij familie of in ander weefsel), wat niet altijd meteen duidelijkheid geeft
 - er kan een genafwijking worden gevonden die naast spierzwakte ook andere klachten geeft die de patiënt (nog) niet heeft
5. Bespreken dat WES niet alle genetische afwijkingen kan detecteren omdat nog niet alle genetische oorzaken bekend zijn en WES niet alle bekende oorzaken detecteert
6. Informatie over wat met het resterende materiaal (DNA) gebeurt
 - opslag, toekomstig gebruik, anonimiseren, vernietiging

Bijlage 4: Wanneer verwijzen naar klinisch geneticus?

Wanneer advies om te verwijzen naar klinisch geneticus voorafgaand aan inzetten DNA diagnostiek?

- Indien gekozen wordt voor open WES
- Eventueel indien patiënt vragen heeft t.a.v. kans op bijvangst of onduidelijke bevindingen, consequenties voor familie, of meer counseling nodig heeft over voor- en nadelen van de test.
- Indien de familieanamnese specifiek voor de aandoening is of er andere genetische aandoeningen of bloedverwantschap in de familie lijken te spelen.
- Bij asymptomatische kinderen: bij hen verloopt DNA diagnostiek altijd via de klinisch geneticus en is het beleid om in principe niet te testen tot het 18^e jaar, wanneer ze zelf in staat zijn een weloverwogen keuze te maken over wel of geen DNA diagnostiek. Dit geldt niet voor kinderen met (verdenking op) myotone dystrofie type 1 vanwege de cardiale risico's op de kinderleeftijd.

Wanneer advies om te verwijzen naar klinisch geneticus na uitslag genetisch onderzoek?

- Indien verder familieonderzoek of functioneel onderzoek nodig is voor analyse van een onduidelijke bevinding (variant of unclassified/uncertain significance (VUS)).
- Bij vinden pathogene mutatie: counseling (bespreken overerving, herhalingsrisico voor familieleden, opties bij kinderwens, informeren familieleden (familiebrief, zie ook richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen (referentie 13)).
- Indien een heterozygote variant gevonden wordt in een gen dat autosomaal recessieve aandoeningen kan veroorzaken, passend bij de ziekte
- Voor onderzoek van niet-aangedane familieleden, mits volwassen leeftijd (presymptomatisch en dragerschapsonderzoek).
- Bij symptomatische kinderen wordt reeds genetische diagnostiek verricht alvorens hen te verwijzen naar de klinisch geneticus. De uitslag wordt dan ook besproken, inclusief uitleg over de gevolgen voor een eventuele volgende zwangerschap bij ouders. Daarnaast vindt na het genetisch onderzoek een verwijzing naar de klinisch geneticus plaats voor verdere counseling.