

Disclaimer, 1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

## Toelichting flowchart diagnostiek dystonie

### 1. Dystonie?

Dystonie is een hyperkinetische bewegingsstoornis die gekenmerkt wordt door aanhoudende of intermitterende verhoogde spierspanning die leidt tot abnormale, vaak repetitieve bewegingen, houdingen of beide.

Dystone bewegingen zijn vaak draaiend of wringend en kunnen samen met een tremor voorkomen. Dystonie kan worden uitgelokt of verergerd door (vaak steeds dezelfde) beweging. Ondersteunende symptomen zijn:

- Sensory tricks: een lichte aanraking van de huid vermindert de kramp/ tonus
- Overflow: andere (meestal aangrenzende) spieren gaan secundair aanspannen
- Spiegelbewegingen: een vergelijkbare dystonie aan de andere hand/ voet.

Het is belangrijk een dystonie te onderscheiden van een pseudodystonie.

Voorbeelden van een pseudodystonie zijn:

<i>Cervicale dystonie:</i> head tilt: door bijv. <ul style="list-style-type: none"><li>- Arnold-Chiari malformatie</li><li>- vestibulaire pathologie</li><li>- n. trochlearis parese</li><li>- tumor in de fossa posterior</li><li>- gescleroseerde nekspieren (na radiotherapie)</li></ul>	<i>Ledematen:</i> Spasticiteit, tonische spasmen Isaac's syndroom (myotonie) Reuma, trigger finger, Dupuytren
<i>Romp:</i> scoliose, Stiff-person-syndrome	

Bij twijfel kan een filmpje worden gemaakt en overleg dr. Boon of kan aan de patiënt gevraagd worden op verschillende momenten op de dag te filmen in de thuissituatie.

### 2. patiënt <20 jaar

Zie richtlijn dystonie bij kinderen.

### 3. Medicatie

- Acute dystone reacties door medicatie ontstaan in 50% binnen 1 dag (binnen 8 uur) en in 90% binnen 5 dagen na start of significante verhoging van de medicatie. Soms ontstaat de dystonie een paar dagen na start van een depot van een neurolepticum.
- Een uitzondering is een oculogyre crise, die kan ontstaan bij een stabiele bloedspiegel van het antipsychoticum en kan worden uitgelokt door stress, alcohol of emoties.
- Risicofactoren voor het krijgen van medicatie-geïndiceerde dystonie zijn een jonge leeftijd, mannelijk geslacht, recent cocaïnegebruik en eerdere dystonie op medicatie.
- Preventief of als behandeling kan een anticholinergicum worden gegeven, bijv. biperideen (akineton) 2,5mg. Dit moet soms herhaald worden of herhaald voor 4-7 dagen

*Medicatie die een dystonie kan veroorzaken:*

Deze lijst is niet uitputtend en staat per categorie op alfabetische volgorde.

Antipsychotica: aripipazol, clozapine, haloperidol, olanzapine, paliperidon, penfluridol, quetiapine, risperidon, zuclopentixol.

Dopamine-antagonisten: alizapride, chloorpromazine, domperidon, droperidol, metoclopramide.

Antidepressiva: amitriptyline, citalopram, bupropion, fluoxetine, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine.

Anti-histaminica (H1-receptorantagonisten): acrivastine, cetirizine, hydroxyzine, promethazine.

Anti-epileptica: carbamazepine, fenytoïne, gabapentine, topiramaat.

Overig: nitrofurantoïne.

#### 4. Classificatie

De classificatie van de dystonie is belangrijk voor adequate diagnostiek (beeldvorming, laboratorium en genetisch onderzoek), behandeling en prognose. Dit gebeurt volgens de zogeheten twee-as classificatie

As I: klinische kenmerken	As II: etiologie
Leeftijd van ontstaan <ul style="list-style-type: none"><li>- Baby &lt;3 jaar</li><li>- Kinderleeftijd 3-12 jaar</li><li>- Adolescentie 13-20 jaar</li><li>- Vroeg volwassen 21-40 jaar</li><li>- Laat volwassen &gt;40 jaar</li></ul>	Pathologie van het zenuwstelsel <ul style="list-style-type: none"><li>- Aanwijzingen voor neurodegeneratie</li><li>- Aanwijzingen voor structurele afwijkingen</li><li>- Geen van beide</li></ul>
Lichaamsdeel <ul style="list-style-type: none"><li>- focaal: schrijfkramp, blefarospasmen, cervicale dystonie of oromandibulaire dystonie</li><li>- segmentaal: <math>\geq 2</math> aaneengesloten lichaamsdelen</li><li>- multifocaal</li><li>- gegeneraliseerd</li><li>- hemidystonie</li></ul>	Aangeboren of verworven <ul style="list-style-type: none"><li>- aangeboren<ul style="list-style-type: none"><li>o autosomaal recessief</li><li>o autosomaal dominant</li><li>o X-gebonden</li><li>o mitochondrieel</li></ul></li><li>- verworven<ul style="list-style-type: none"><li>o (perinatale) structurele cerebrale schade</li><li>o infecties</li><li>o medicatie/ intoxicatie</li><li>o vasculair</li></ul></li></ul>
Temporele eigenschappen <ul style="list-style-type: none"><li>- progressief of stabiel</li><li>- taak-specifiek</li><li>- variërend over de dag (circadiaan ritme)</li><li>- paroxysmaal</li></ul>	Idiopathisch <ul style="list-style-type: none"><li>- sporadisch</li><li>- familiair</li></ul>
Andere klinische kenmerken <ul style="list-style-type: none"><li>- geïsoleerde dystonie</li><li>- met een andere bewegingsstoornis</li><li>- met andere neurologische symptomen</li><li>- met medische problemen</li></ul>	

#### 5. <30 jaar en/of familielid met dopa-responsieve dystonie (DRD)?

Doparesponsieve dystonie

- Begint vaak op 5-6 jarige leeftijd, maar kan op ook latere leeftijd ontstaan en begint vaak aan de voeten, wat kan leiden tot loopstoornissen.
- Vaak zijn er dagschommelingen, erger in de loop van de dag en verbetert na rust.
- Kan samen voorkomen met hoge reflexen en Babinski's en met een depressie, angst of een obsessief-compulsieve stoornis. Soms zijn er ook parkinsonistische verschijnselen, met name als het op latere leeftijd ontstaat.
- De overerving is meestal autosomaal dominant (DYT 5) en kent een penetrantie van 30%. Zeldzame vormen kunnen ook autosomaal recessief overerven.
- Het reageert goed op levodopa in dagen tot weken.
- Levodopatrial, start met 2dd 62.5mg levodopa/carbidopa, ophogen tot maximaal 3dd 125mg en probeer dit gedurende een maand. Sommigen suggereren dat soms een hogere dosis nodig is 20mg/kg, verdeeld over 3-4giften.

#### 6. Red flags

- Atypische combinatie van beginleeftijd en anatomische lokalisatie. Typische leeftijden zijn:
  - Schrijfkramp 32-45 (38,3)
  - Cervicale dystonie 32-55 (40,3)
  - Laryngeale dystonie 40-56 (43,0)

- Blepharospasmen en oromandibulaire systonie 50-70 (55,7)
- Acuut begin
- Gefixeerde dystonie vroeg in het beloop (cave: pseudodystonie/ functioneel)
- Zeer pijnlijke dystonie (uitzondering: cervicale dystonie)
- Hemidystonie
- Ontstaan na infectie, trauma, herseninfarct

## 7. Aanvullend onderzoek

Indien er een dystonie is met daarnaast andere afwijkingen bij het neurologisch onderzoek (met uitzondering van een tremor) kan er sprake zijn van

- Genetische dystonie plus syndromen (let op de familie-anamnese)
- Onderliggende structurele afwijkingen, systeemziekten of erfelijke aandoeningen

### Dystonie-plus syndromen (genetische dystonie met daarbij 1 andere bewegingsstoornis)

- Myoclonus-dystonie (DYT 11)
  - Autosomaal dominante aandoening waarbij de myoclonieën op de voorgrond staan.
  - Meestal vroeg ontstaan (<20<sup>ste</sup> jaar)
  - Meestal nek, romp en bovenarmen (axiaal) en symmetrisch. Begint vaak met een cervicale dystonie en een schrijfkramp
  - Myoclonieën en dystonie worden minder door alcoholgebruik en benzodiazepines (met rebound effect)
  - Vaak psychiatrische co-morbiditeit: depressie, angst en obsessief-compulsieve stoornis
- Rapid-onset dystonia parkinsonism (DYT12)
  - Zeldzaam, vroeg ontstaan, (kinderleeftijd of vroeg volwassen)
  - Dystonie, bradykinesie, houdingsinstabiliteit, dysartrie en dysfagie wat ontstaat in uren tot weken, gevolgd door progressie.
  - Triggers voor de symptomen zijn emotionele stress, extreme hitte of fysieke inspanning.
- Autosomaal recessieve dystonie-parkinsonisme (DYT 16)
  - Progressieve early-onset dystonie in de axiale, oromandibulaire laryngeale spieren
- Doparesponsieve dystonie (zie hierboven)

### Niet (DYT) genetische dystonie-plus syndromen

- Naast dystonie ook ataxie, kan differentiaal diagnostisch worden gedacht aan
  - Ataxia-telangiectasia (alfafoetoproteïne)
  - Ziekte van Wilson (MRI-cerebrum, serum koper en ceruloplasmine, koper in 24uurs urine)
  - Episodische ataxie (KCNA1-gen)
  - SCA 2 (cervicale dystonie), SCA 7 (craniocervicale dystonie), SCA 8 (oromandibulair/ linguale dystonie), SCA 17
  - POLG
  - Paraneoplastisch syndroom (zeldzaam, bij hemidystonie (met name kinderen en adolescenten, anti-NMDA)
  - GLUT-1 deficiëntie (SLC2A1-gen en liquor: laag glucose bij normaal bloed glucose)
- Naast dystonie ook een hypokinetisch rigide syndroom: differentiaal diagnose:
  - Ziekte van Parkinson, parkinsonisme
  - Dopa-responsieve dystonie, dystonie-plus syndromen
  - Corticobasale degeneratie (CDB)
  - Progressieve supranucleaire verlamming (PSP)
- Naast dystonie ook chorea
  - Chorea-acantocytosis: ontstaat 30<sup>ste</sup> jaar, Huntington mimic: orofaciale dyskinesien, gedragsveranderingen, parkinsonisme, tics, dystonie en chorea. Diagnostiek: acanthocyten in perifere bloed en VPS13A-gen
  - Diabetes Mellitus

- Naast dystonie ook piramidale uitval
  - Vasculair: infarct, bloeding, AVM of hemangioom (CT en/of MRI)
  - Neoplasma: ruimte-innemend proces, paraneoplastische encephalitis (MRI en/of LP)
  - Paraneoplastisch syndroom (zeldzaam, bij hemidystonie (met name kinderen en adolescenten, anti-NMDA))
- Bij een bekende infectie encephalitis, HIV, TBC, syfilis: MRI-cerebrum en eventueel LP
- Bij (de verdenking op) een intoxicatie/ stapeling: mangaan, cobalt, koolstofmono-oxide, cocaïne verricht een MRI-cerebrum. Bij mangaanstapeling vindt men op de T1 hypertintense afwijkingen in de basale kernen (gen: SLC 30A10)
- Bij (de verdenking op) een systeemaandoening kan worden ingezet: vitamine E, acanthocyten, lactaat (MELAS of andere mitochondriële ziekten), ANA (SLE, vasculitis), lysosomale enzymen, urinezuur en ferritine, homocysteïne, calcium (hypoparathyroidie)

## 8. Primaire dystonie

Een primaire dystonie is een geïsoleerde dystonie, zonder andere neurologische bewegingsstoornis, tremor uitgezonderd, of verschijnselen zonder bekende onderliggende oorzaak.

## 9. Genetisch onderzoek en behandeling

De EFNS heeft in haar richtlijn van 2010 een indicatie gesteld voor genetisch onderzoek

- Genetisch onderzoek is niet voldoende om de diagnose te stellen, indien er klinisch geen kenmerken zijn van een dystonie.
- Genetisch onderzoek van asymptomatische patiënten is niet zinvol.

DYT1:

- < 30 jaar en ontstaan in 1 arm of been
- > 30 jaar + aangedaan familielid met een early-onset dystonie

DYT 6

- Early-onset/ familiare dystonie vooral cranio-cervicaal gelokaliseerd
- Als DYT 1 is uitgesloten

DYT 5, 11, 12, 16

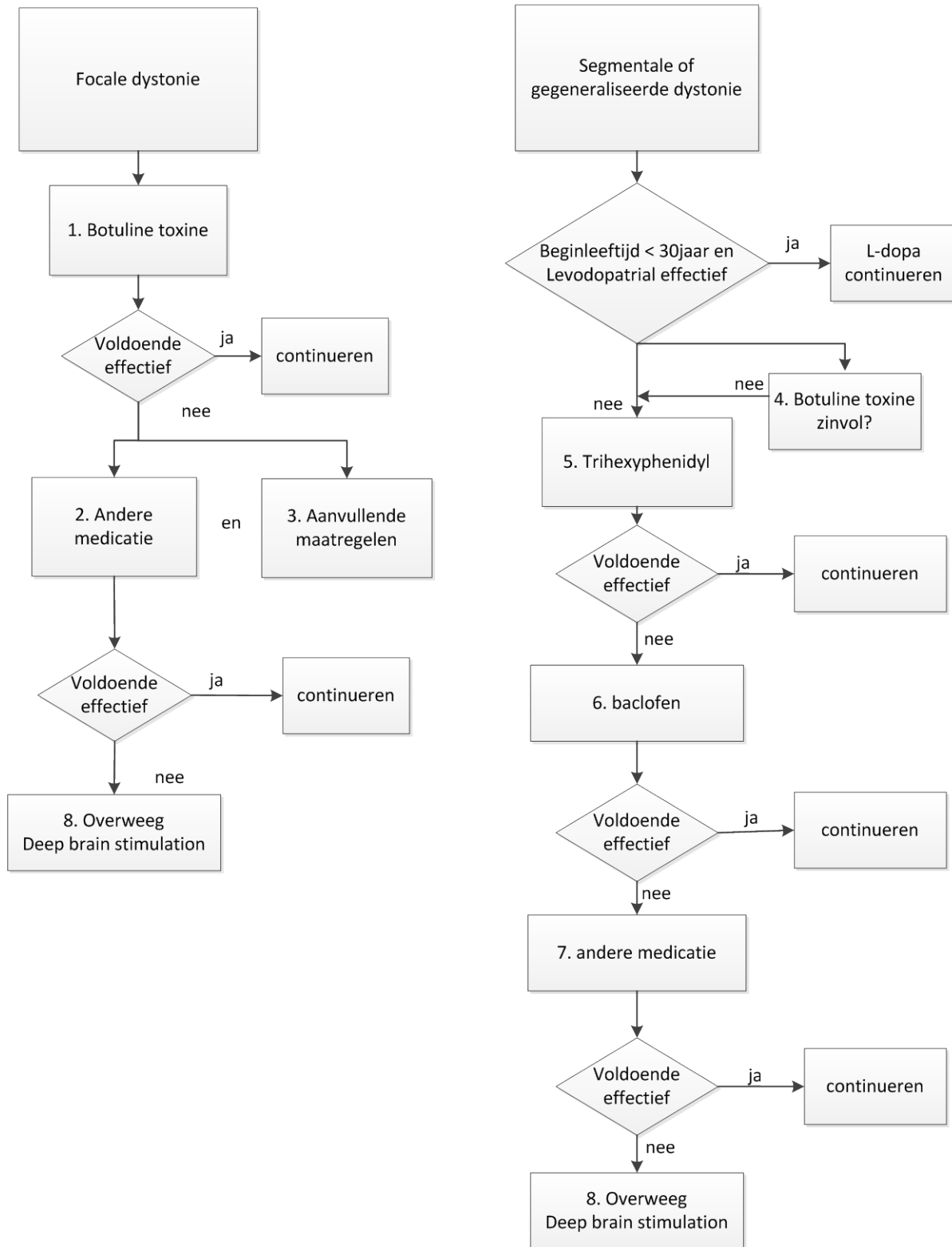
- Indien passend bij een dystonie-plus syndroom

Genetische onderzoek vindt plaats in Nijmegen:

<https://www.radboudumc.nl/Informatievoorverwijzers/Genoomdiagnostiek/nl/Documents/GenoomDiagnostiekNijmegen.pdf>

Behandeling: zie toelichting en flowchart: behandeling dystonie

# Behandeling primaire dystonie



## Toelichting flowchart behandeling primaire dystonie

Algemeen:

- Besteed aandacht uitleg: geen oorzakelijke behandeling, maar symptomatisch
- Stimuleer patiënten op zoek te gaan naar sensory tricks
- Is een behandelbare oorzaak uitgesloten?
- Is er al levodopa geprobeerd bij jonge mensen met een dystonie zonder oorzaak?
- Is genetische counseling nodig?
- Attendeer patiënten op de dystonie vereniging

- Focale dystonie -

### 1. Botulinetoxine (Botox), level Ia

- De primaire behandeling van een focale dystonie is botulinetoxine A (BTX) injecties
- Er is geen internationale standaard voor de dosering, dient individueel getitreerd te worden
- Verwijs de patiënt naar een BTX-spreekuur
- Bijwerkingen zijn ptosis, diplopie, hangende oogleden (bij injecties rond de ogen) of slikklachten en zwakte (bij injectie in de nek)
- Indien voldoende effectief: ga door met de behandeling

### 2. Andere medicatie

Indien botuline toxine A onvoldoende helpt kan andere medicatie worden geprobeerd, zoals baclofen, clonazepam en trihexyphenidyl en tetrabenazine, dit hangt echter wel af van het type focale dystonie. Voor de dosering zie overzicht bij segmentale of gegeneraliseerde dystonie

### 3. Aanvullende maatregelen

Als medicatie onvoldoende helpt kunnen chirurgische of ondersteunende maatregelen helpen

- Blepharospasmen: Orbicularis oculi myectomie, ooglid ondersteuning m.b.v ptosishaakjes
- Spasmodische dysfonie: logopedie en verwijzing KNO-arts (LUMC)
- Cervicale dystonie: fysiotherapie, chirurgische denervatie van perifere zenuw, DBS
- Taak specifieke dystonie: ergotherapeut en bijv. centrum voor dansers en musici in Den Haag

- Segmentale of gegeneraliseerde dystonie -

### 4. Botuline toxine zinvol?

Indien er bijvoorbeeld sprake is van een gegeneraliseerde of axiale dystonie dan kan de cervicale en/ of mandibulaire dystonie worden behandeld met botulinetoxine.

### 5. Trihexyphenidyl (anti-cholinergicum), level Ib

Start 2dd 0.5 mg en bouw langzaam op naar 6-12 mg/dag (maximaal 15mg), verdeeld over 3-4 dosis per dag. Bijwerkingen zijn dosis gerelateerd: droge mond, obstipatie, misselijkheid, sufheid, verwardheid, wazig zien en geheugenverlies. Boven de 70 is voorzichtigheid geboden met artane (cave: depressie)

Als trihexyphenidyl onvoldoende helpt kan clonazepam worden toegevoegd, als add-on therapie.

## **6. Baclofen (GABA-b autoreceptor agonist), level III**

Dosering: 3dd20mg tot 3dd 40mg, dient te worden opgebouwd. In met name gegeneraliseerde dystonie of dystonie bij spasticiteit kan een intrathecale baclofenpomp worden overwogen. Dit geeft als bijwerkingen: obstipatie, verminderde controle over nek en romp en sufheid, infecties

## **7. Andere medicatie, level III**

Met wisselend resultaat zijn Tetrabenazine (begindosering 12.5mg per dag, kan in 7 weken worden opgebouwd naar 100mg per dag, verdeeld over 3 dosis per dag) en carbamazepine beschreven. Het effect is meestal matig

## **8. Deep brain stimulation, level I**

Alvorens DBS te overwegen, graag overleg staf lid bewegingsstoornissen

Bij deep brain stimulatie wordt de globus pallidus, pars interna, gestimuleerd

Indicaties:

- Niet reageren op medicatie, incl. onvoldoende effect van botuline toxine
- De dystonie is hetgeen waar de patiënt het meest last van heeft
- Geen andere fysieke of psychiatrische co-morbiditeit

Dystonie die erg geschikt lijkt voor DBS zijn een (primaire) gegeneraliseerde dystonie, een cervicale dystonie en een myoclonus-dystonie.

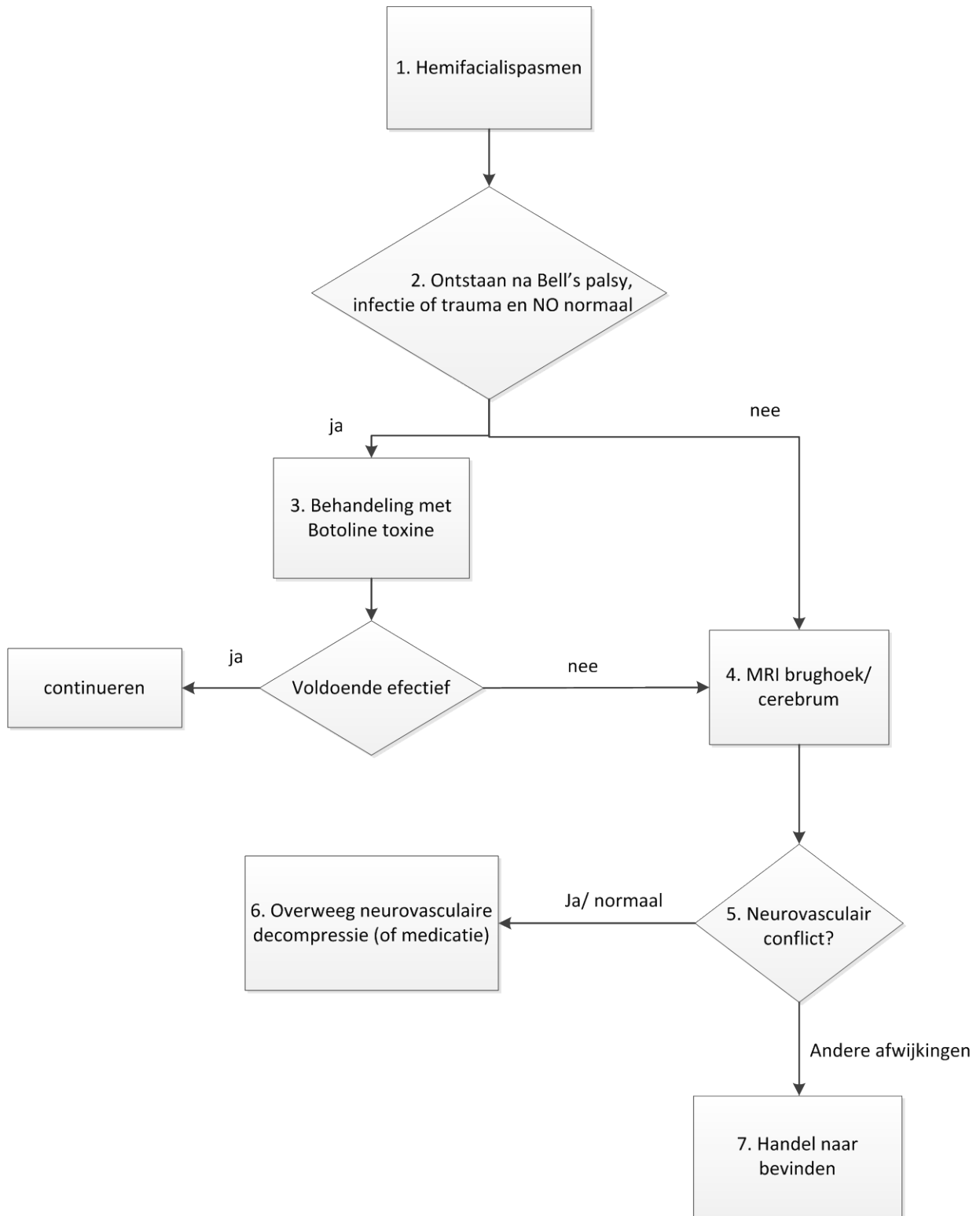
Een oromandibulaire dystonie en spraakproblemen als gevolg van de dystonie verbeteren zelden door DBS.

Een secundaire dystonie is moeilijker te behandelen met DBS, maar niet onmogelijk. Het hangt af van de onderliggende oorzaak, de anatomische verandering die is opgetreden en in deze gevallen ook welk symptoom de meeste klachten geeft, want bijkomende spasticiteit verdwijnt niet met de DBS.

Verwijs de patiënt naar het LUMC (prof. Van Hilten) met de vraagstelling: indicatie voor DBS? Het traject duurt ongeveer een jaar.



# Hemifacialisspasmen



## **Toelichting flowchart hemifacialisspasmen**

### **1. Hemifacialisspasmen**

Hemifacialisspasmen zijn intermitterende, spontaan optredende contracties van spieren die geïnnerveerd worden door de n. facialis. In 90% van de gevallen beginnen de contracties in de m. orbiculairs oculi (trekkingen in het onderste ooglid) en breiden zich daarna uit naar andere aangezichtsspieren. Soms ontstaan er, na enige tijd, bilaterale facialisspasmen.

Differentiaal diagnose van hemifacialisspasmen:

Faciale tics, faciale myoclonus, oromandibulaire dystonie

### **2. Ontstaan na Bell's palsy, infectie of trauma en neurologisch onderzoek normaal**

De meeste gevallen zijn sporadisch, maar soms ontstaat er facialisspasmen na het doormaken na een aangezichtsverlamming of een trauma. Hoe lang er na het nog mag ontstaan is niet geheel duidelijk. De klinische presentatie verschilt niet van de idiopathische vorm.

### **3. Behandeling met Botuline toxine**

Verwijs naar het botuline toxine-spreekuur. Indicaties:

- Indien ontstaan na een aangezichtsverlamming of trauma.
- Bij contra-indicaties voor een operatie
- Ter overbrugging naar een operatie
- Idiopathische vormen

### **4. MRI brughoek/ cerebrum**

Als er afwijkingen zijn bij het neurologisch onderzoek en/of de hemifacialisspasmen zijn niet ontstaan na een trauma of aangezichtsverlamming moet er een MRI-brughoek worden gemaakt. Er zijn, naast de microvasculaire compressie, diverse oorzaken beschreven van secundaire hemifacialisspasmen:

- Vasculair: AV malformatie, carotis of vertebralis compressie, arterio-veneuze fistel
- Ruimte-innemend proces: bodem vierde ventrikel, meningeoom, schwannoom, ponglioom, lipoom, arachnoidale cyste
- Demyelinisatie

### **5. Neurovasculair conflict**

Is er een neurovasculair conflict van de n. facialis aan de aangedane zijde bij de root entry zone?

### **6. Overweeg neurovasculaire decompressie/ andere medicatie**

Indicaties:

- Bij een aangetoond microvasculair conflict
- Bij patiënten <70 jaar, zonder ernstige co-morbiditeit en zonder contralateraal gehoorverlies, zonder aangetoond neurovasculair conflict
- Indien botuline toxine onvoldoende helpt

Er kan worden verwezen naar de neurochirurgie in het UMC in Groningen (dr. Van Dijk). Bij jonge mensen met een normale MRI (zonder vasculaire compressie dus) kan eveneens een verwijzing worden overwogen, gezien per-operatief dan vaak alsnog een vasculair conflict wordt gezien. Potentiële bijwerkingen van decompressie zijn gehoorschade en evenwichtsstoornissen.

In de tijd dat patiënt hierover nadenkt/ in afwachting is van de verwijzing kan alvast worden behandeld met botulinetoxine.

Als er contra-indicaties zijn voor operatie of de patiënt dat niet wil kan andere medicatie worden overwogen, hoewel de resultaten meestal teleurstellend zijn. Opties: carbamazepine, baclofen, clonazepam, amitriptyline, gabapentine, fenytoïne.

## 7. Handel naar bevinden

Indien er afwijkingen worden gevonden dient te worden gehandeld naar bevinden en zo nodig multidisciplinair te worden behandeld

### Referenties dystonie:

- Albanese and Lalli. Is this Dystonia? *Movement Disorders* 2009; **24**(12), 1725-1731
- Burkhard. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014; S108-S112
- Van Harten. Acute bewegingsstoornissen door medicijnen. *Tijdschrift voor psychiatrie* 2003; **45**(5), 251-263
- [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)
- [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)
- Albanese, et al. Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update. *Movement Disorders* 2013; **28**(7), 863-873
- Van de Warrenburg. Dystonie: een praktisch overzicht. *Tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie* 2008; **109**(7), 271-283
- Phukan, et al. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet neurology* 2011; **10**, 1074-1085
- Albanese, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of neurology* 2011; **18**, 5-18
- Jankovic. Medical Treatment of Dystonia. *Movement Disorders* 2013; **28** (7), 1001-1011

### Referenties hemifacialisspasmen:

- Kennery and Jankovic. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Journal of Neural Transmission* 2008; **115**, 585-591
- Yaltho and Jankovic. The Many Faces of Hemifacial Spasm: Differential Diagnosis of Unilateral Spasms. *Movement Disorders* 2011; **26**(9), 1582-1592
- Doherty et al. An unusual cause of hemifacial spasm. *British Journal of Neurosurgery* 2014, e-publication

M. van der Meulen

Dr. A.J.W. Boon

December 2014, revisie december 2016

Eerste versie: I. Hoppenbrouwers/ dr. A.J.W. Boon, februari 2008