



Bijeenkomst over OPMD

Auteur: Diagnosewerkgroep Erfelijke spierdystrofieën en distale myopathiën

Op 11 maart 2023 hield de werkgroep Erfelijke spierdystrofieën en distale myopathiën een bijeenkomst over OPMD, met 28 deelnemers. Het was een levendige middag in het LUMC, met presentaties van drie sprekers en Reinier van Reenen, lid van de werkgroep, als dagvoorzitter.

OPMD (oculofaryngeale spierdystrofie) is een erfelijke spierziekte waarbij de spierkracht langzaam afneemt, beginnend bij de oogleden en keelspiers. Op den duur ontstaan vaak problemen met slikken en spierzwakte in de heupen en bovenbenen. Soms treedt krachtverlies op in de schouders en bovenarmen. De symptomen ontstaan meestal tussen het veertigste en zestigste levensjaar.

Medische ontwikkelingen OPMD – dr. Umesh A. Badrising

Umesh Badrising werkt als neuroloog bij het LUMC dat expertisecentrum is voor een aantal spierziekten, waaronder OPMD. De kenmerken van OPMD zijn hangende oogleden (manifesteert zich op leeftijd > 48 jaar), slikstoornissen (> 50 jaar) en spierzwakte (> 60 jaar). In Nederland zijn vermoedelijk ongeveer tweehonderd mensen met de diagnose. Hangende oogleden (ptosis) komt doordat de spieren die het ooglid omhoogtrekken aangedaan zijn. De patiënten compenseren de klachten door de wenkbrauwen op te trekken of omhoog te kijken (astronomen houding).

Andere klachten betreffen het slikken. Slikken is een ingewikkeld proces: je moet het eten verplaatsen, kauwen, naar achteren brengen met je tong, en daarna slikken. Vocht en eten kunnen blijven hangen, waardoor je een natte stem kunt krijgen. Een maaltijd duurt langer. Je kunt je verslikken; dat kan leiden tot een longontsteking, maar dat komt niet veel voor in vergelijking met het aantal keren dat iemand zich verslikt. Zwakte van de slikspieren kan daarnaast leiden tot afvallen, ondervoeding, spraak- en kauwproblemen.

De spierzwakte treft vooral bekken en schoudergordel en is symmetrisch. Soms komt zwakte van de nekspieren voor. Afname van ademkracht kan zich voordoen (20 - 60%), maar vereist over het algemeen geen maatregelen. Bij de ziekteverschijnselen hoort moeheid (54 - 88%) en pijn (54%).

Op MRI's zie je een langzame vervetting van spieren, zoals in het bovenbeen (met name de hamstrings). Het belangrijkste risico op de lange termijn zijn ademhalingsproblemen ten gevolge van de combinatie van verslikken/longontstekingen en zwakte van ademhalingsspieren. Een rolstoel nodig hebben komt relatief zelden voor. Een patiënt met OPMD heeft een normale levensverwachting.

Het beloop meten is belangrijk om later het effect van een te ontwikkelen behandeling te bepalen. In beloopstudies is gekeken naar lopen, traplopen en gebruik van hulpmiddelen. Er zijn verschillen tussen mannen en vrouwen, bijvoorbeeld: mannen krijgen later last van ptosis, maar vrouwen hebben later hulpmiddelen nodig.

Dr. Badrising legt uit hoe de cel werkt en vergelijkt het met werk in een bakkerij: je werkt en ruimt op – dat doet een cel ook. OPMD is een spierdystrofie. Bij OPMD is er sprake van een mutatie in het gen PABPN1, met te veel GCG-herhalingen. Qua erfelijkheid is er bij OPMD meestal sprake van autosomaal dominante overerving (90%), waarbij kinderen 50% kans hebben om de ziekte te krijgen als een van de ouders is aangedaan, of biallele overerving (10%) waarbij bij beide ouders een (soms verschillende) mutatie is.

De behandeling voor hangende oogleden kan een ooglidcorrectie zijn, maar opereren aan aangetaste spieren is moeilijker dan aan gezonde spieren.

Voor slikstoornissen zijn de mogelijkheden:

- dieetaanpassing
- logopedie, met technieken om het slikken makkelijker te maken
- myotomie (het klieven van de bovenste kringspier van de slokdarmingang)
- dilatatie: een ballonnetje rekt de spier op
- botox. Dr. Badrising heeft bedenkingen bij het gebruik van botox, omdat je klachten weer kunnen terugkomen na drie maanden. In die periode is de spier verlamd geweest, waardoor de kwaliteit achteruit gegaan kan zijn.

Voor de spierzwakte zijn geen medicijnen. Een revalidatiearts kan helpen.

Wetenschappelijk onderzoek OPMD – dr. Vered Raz

Vered Raz is moleculair bioloog en zij doet wetenschappelijk onderzoek in het LUMC. Haar presentatie heet: Van fundamenteel onderzoek tot therapeutische ontwikkelingen.

Bij de patiënt kijkt men in onderzoek naar de genetische oorzaak, de histopathologie (welke kenmerken van de spier zijn te zien in een spierbiopt) en de symptomen.

Bij proefdieren kan de mutatie in de cellen van de dieren gebracht worden, met name bij muizen omdat je dan de spierkracht kunt meten. De hoofdvraag is: wat gebeurt er in de cel? Welke moleculaire mechanismen doen zich voor? Bij fysiologie meet je de kracht van de spier.

De studies naar therapieontwikkelingen in celmodellen of diermodellen draaien om het vinden van mogelijkheden voor genetische correctie of behandeling tegen de ziekte (moleculaire mechanismen) om zo de pathologie te herstellen of te vertragen. Onderzoek is een langjarig proces.

De mutatie bij OPMD is een polyalanine-uitbreiding, met eiwitaggregaten (opstapelen van eiwitten) die tot de ziekte leiden. Therapie moet de pathologie herstellen of vertragen, niet giftig zijn (geen bijwerkingen hebben) en specifiek zijn. Bij de genetische correctie probeert men de verlengde DNA-code te herstellen.

Bij de ontwikkeling van een therapie tegen eiwitaggregaten richt het onderzoek zich op gebruik van antilichamen. Een antilichaam is onderdeel van het afweersysteem en maakt verbinding met andere ziekteverwekkers, bijvoorbeeld bij griep of een ontsteking, zodat ziekteverwekkers opgeruimd kunnen worden. Bij OPMD gaat het om kleine antilichamen (nanobodies) die de eiwitten gaan afbreken of het opstapelen stoppen. Er zijn een paar uitdagingen, maar het einddoel is dysaggregatie (stoppen van de opstapeling) van de eiwitten. Ook doet dr. Raz onderzoek naar biomarkers (stofjes in het lichaam die je kunt meten), waardoor je eerder de ziekte zou kunnen onderkennen.

Er vindt veel samenwerking plaats met andere universiteiten en bedrijven, naar diagnoses & biomarkers, de celmodellen, nanobodies en muismodellen.

Proefdieronderzoek en OPMD - dr. C. Coenen-de Roo

Tineke Coenen is hoofd van het proefdiercentrum van het LUMC. Zij legt uit dat dierproeven worden gedaan voor academisch onderzoek naar het ontstaan van een ziekte en het ziekteproces, voor onderzoek naar een behandeling en voor onderwijs. Het proefdier staat model voor de mens, omdat meteen testen in mensen te veel risico met zich mee zou brengen. Het kan gaan om gewone muizen of genetisch gemodificeerde muizen waarbij de genen zijn aangepast, zodat ze meer lijken op patiënten met vergelijkbare veranderingen in genen door erfelijke aandoeningen.

Voor proefdieronderzoek is een vergunning vereist voor het huisvesten en fokken van proefdieren en per specifiek onderzoek. Het proefdiercentrum is een ziekenhuis in het klein, met dierverzorgers en een dierenarts voor de zorg voor de dieren.

Het centrum fokt muizen waarvan de genen zijn aangepast, zodat zij de spierziekte OPMD ontwikkelen. Men onderzoekt of de ziekte in de dijbeenspier hetzelfde is als in slikspieren, of we slikbewegingen kunnen meten door het drinken te meten, of de functie van de spier minder is dan in gewone muizen en of we iets kunnen doen waardoor de spierziekte minder ernstig wordt. Dr. Coenen geeft een virtuele rondleiding door het proefdiercentrum waarbij zij de verschillende ruimtes laat zien waar dagelijks ca. 12.000 proefdieren verblijven. Het centrum heeft ook een radiologiefaciliteit met o.a. een CT-scanner en röntgenapparatuur.

Vragen na afloop

De vragen van de deelnemers gaan over onderzoeken, onderling contact (een deelnemer noemt de Facebookpagina 'OPMD lotgenoten') en hoe om te gaan met de ziekte, met aandacht voor kwaliteit van leven, vermoeidheid, indeling van energie en psychische problemen. Onderzoek en deelname aan onderzoek zijn belangrijk. In Nijmegen loopt een initiatief om een OPMD-register te beginnen. Na afloop van de middag is er, net als in de pauze, tijd voor de deelnemers om ervaringen uit te wisselen.