



Duchenne
Parent
Project
aps

WWW.PARENTPROJECT.IT

DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN SPIERDYSTROFIE VAN BECKER

*Handleiding voor
gezinnen*

Projectontwerp en -organisatie **Parent Project aps**
Tekstcoördinatie **Elena Pegoraro**

Vertaald en gepubliceerd in samenwerking met:



bijgewerkt naar februari 2021

DIT DOCUMENT IS TE DANKEN AAN DE BIJDRAGE VAN:

DR. RACHELE ADORISIO

**AFDELING HARTCHIRURGIE, CARDIOLOGIE EN HART-LONGTRANSPLANTATIE, U.O.C. HARTFALEN, TRANSPLANTATIE EN
CARDIORESPIRATOIRE MECHANISCHE ASSISTENTIE – KINDERZIEKENHUIS "BAMBINO GESÙ" – IRCCS**

DR. LUCA BELLO

AFDELING NEUROWETENSCHAPPEN – UNIVERSITEIT VAN PADUA

DR. SIMONA BERTOLI

**ICANS, AFDELING WETENSCHAPPEN VOOR VOEDING, VOEDING EN MILIEU – UNIVERSITEIT VAN MILAAN EN EENHEID
OBESITAS – ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, MILAAN**

DR. MARIANNA CICENIA

**AFDELING HARTCHIRURGIE, CARDIOLOGIE EN HART-LONGTRANSPLANTATIE, U.O.C. CARDIOLOGIE EN ARITMOLOGIE SAN
PAOLO – KINDERZIEKENHUIS "BAMBINO GESÙ" – IRCCS**

PROF. GIACOMO COMI

UOC NEUROLOGIE – FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DR. ADELE D'AMICO

EENHEID NEUROMUSCULAIRE EN NEURODEGENERATIEVE ZIEKTEN – KINDERZIEKENHUIS "BAMBINO GESÙ"

DR. GRAZIA D'ANGELO

**AFDELING REVALIDATIE NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN – WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT IRCCS E. MEDEA, BOSISIO PARINI
LECCO**

DR. ALESSANDRA FERLINI

AFDELING MEDISCHE GENETICA – UNIVERSITEIT VAN FERRARA

DR. FERNANDA FORTUNATO

AFDELING MEDISCHE GENETICA – UNIVERSITEIT VAN FERRARA

DR. ESTER GIAQUINTO

REP. DIËTETIEK EN VOEDING – M. BUFALINI ZIEKENHUIS, CESENA

PROF. GIOVANNI IOLASCON

**AFDELING VOOR MEDISCHE, CHIRURGISCHE EN TANDHEELKUNDIGE SPECIALISMEN,
UNIVERSITEIT VAN CAMPANIË "LUIGI VANVITELLI"**

DR. ELENA PEGORARO

AFDELING NEUROWETENSCHAPPEN – UNIVERSITEIT VAN PADUA

PROF. FABRIZIO RACCA

REP. ANESTHESIE EN REANIMATIE – AON SS ANTONIO BIAGIO EN CESARE ARRIGO VAN ALEXANDRIË

PROF. ANDREA VIANELLO

UOC FYSIOPATHOLOGIE VAN DE LUCHTWEGEN – ZIEKENHUIS UNIVERSITEIT VAN PADUA

WE DANKEN HEN VOOR HUN BIJDRAGE AAN DIT DOCUMENT:

DR. GIOVANNI BARANELLO

DR. MICHELA BASSANO

DR. CLAUDIO CURCI

DR. RAMONA SILVANA DE AMICIS

DR. ELEONORA DIELLA

DR. ANDREA FOPPIANI

DR. SANDRA GANDOSSINI

DR. FRANCESCA GUALANDI

DR. SARA LIGUORI

DR. ANTIMO MORETTI

DR. MARCO PAOLETTA

DR. SIMONE RAVELLI

DR. PAOLA RIMESSI

DR. ANNAMARIA RUSSO

PAG. 05	1 INLEIDING
PAG. 07	2 BDM DIAGNOSEREN
PAG. 18	3 GENETISCHE DIAGNOSE
PAG. 26	4 NEUROMUSCULAIRE BEHANDELING
PAG. 31	5 GEZONDHEID VAN BOTTEN
PAG. 36	6 NEUROMOTORISCHE REVALIDATIE
PAG. 42	7 BEHANDELING VAN DE LUCHTWEGEN
PAG. 47	8 BEHANDELING VAN HET HART
PAG. 52	9 ANESTHESIE EN VERDOVING
PAG. 56	10 CRISISBEHEER
PAG. 60	11 NUTRITIONEEL BELEID
PAG. 64	12 PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN
PAG. 68	13 SOCIALE ASPECTEN

Inleiding

Spierdystrofie van Becker

Op dit moment bestaat er geen echte genezing voor spierdystrofie van Becker (BMD); wel zijn er, en dat moet worden benadrukt, tal van therapieën die de klinische toestand van patiënten en hun levenskwaliteit aanzienlijk kunnen verbeteren. We moeten ook niet vergeten dat het wetenschappelijk onderzoek de laatste decennia aanzienlijke vooruitgang heeft geboekt, en juist om optimaal gebruik te kunnen maken van de nieuwe therapieën is het belangrijk om in een vroeg stadium een diagnose te stellen en te proberen spierkracht en -functie te behouden.

Historisch gezien werd BMD vaak als 'minder ernstige vorm' van spierdystrofie van Duchenne (DMD) behandeld, waarbij dezelfde klinische benadering werd gebruikt. Na verloop van tijd is er om verschillende redenen behoefte ontstaan om BMD als een op zichzelf staande ziekte te beschouwen. Aan de ene kant omdat de patiënten zelf en hun familie de verschillen goed kennen en aan de andere kant omdat het groeiende aantal nieuwe therapieën het nu mogelijk maakt om meer specifieke, gerichte en verschillende benaderingen toe te passen bij DMD en BMD.

Op basis van deze behoeften is deze handleiding gemaakt om BMD-patiënten en hun familie te voorzien van een handig maar niet minder nauwkeurig hulpmiddel om informatie te verkrijgen over de verschillende aspecten van de ziekte: fysiotherapeutisch, psychologisch, cardiologisch en pneumologisch, om er maar een paar te noemen.

De klinische adviezen in deze richtlijnen zijn actueel en zijn het resultaat van samenwerking tussen specialisten in neuromusculaire ziekten en Parent Project-aps.

Antonio Bellon
Parent Project aps

2



BMD DIAGNOSEREN

BDM DIAGNOSEREN

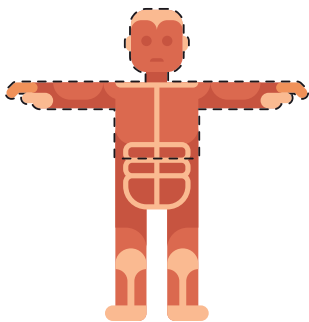
Het traject dat leidt tot de diagnose van een neuromusculaire aandoening verloopt altijd moeizaam en delicaat, zowel vanuit het oogpunt van de patiënt en zijn of haar familie als vanuit dat van de arts en de zorgverleners. In feite is het zo dat de chronische en vaak slopende aard van neuromusculaire ziekten zelfs het meest subtiele diagnostische onderscheid tussen verschillende vormen van neuromusculaire ziekten zeer zwaar laat wegen. Dit past allemaal in een uiterst complex plaatje, zowel door het enorme (en steeds toenemende) aantal beschreven spierziekten, als door de grote variatie in de klinische verschijningsvorm van elk van deze vormen (soms zelfs in aanwezigheid van vergelijkbare of dezelfde genetische mutaties), en zelfs binnen dezelfde familie.

Het is daarom niet verwonderlijk dat dit diagnostische traject meestal erg lang duurt, met een aantal zware gevolgen voor het leven van patiënten: angst, onzekerheid, soms invasieve tests, investering van tijd en geld in reizen en bezoeken. Een nauwkeurige neuromusculaire diagnose maakt aan de ene kant een einde aan deze 'diagnostische odyssee', aan de andere kant roept het veel nieuwe vragen op: de evolutie van de ziekte, klinisch verloop in de tijd, mogelijke complicaties, genetische counseling voor levende en ongebornen familieleden en benaderingen van behandeling en therapie.

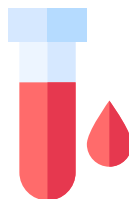
Deze overwegingen zijn van toepassing op neuromusculaire ziekten in het algemeen, en BMD is daarop geen uitzondering. In dit hoofdstuk bespreken we op basis van welke symptomen of verschijnselen de medisch deskundige op het gebied van neuromusculaire aandoeningen (neuroloog, kinderneuroloog, kinderneuropsychiater of anderszins) de klinische verdenking op BMD wekt; met welk diagnostisch onderzoek hij of zij deze verdenking bevestigt; en welke effecten de uitkomsten van het diagnostische traject op verschillende aspecten van het dagelijks leven van de patiënt hebben, met speciale nadruk op het delicate moment van het communiceren van de diagnose.

VERMOEDEN VAN BMD

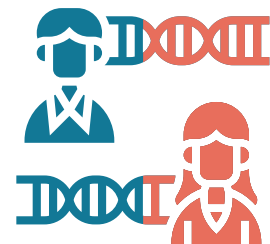
Het eerste klinische vermoeden van BMD kan voornamelijk voortvloeien uit drie soorten klinische waarnemingen:



Een krachttkort van de bekken- en dijbeenspieren;



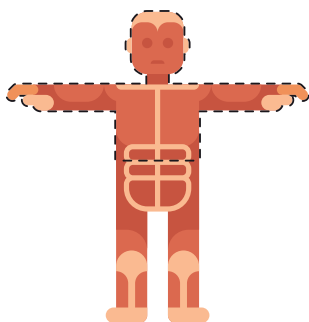
Een incidentele constatering van verhoogde creatinekinase (CK) in het bloed;



Een positieve familieanamnese voor BMD (of voor nog niet gekarakteriseerde neuromusculaire pathologie).

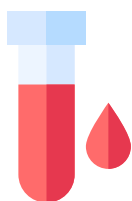
Alvorens deze verschillende observaties en hun implicaties in detail te analyseren, is het goed om de extreme fenotypische variabiliteit (d.w.z. van klinische manifestaties) van BMD te benoemen. De diagnostische definitie van BMD kan in feite mensen van alle leeftijden en met een zeer verschillende functionele status omvatten. Het mogelijke plaatje gaat van mensen die volkomen normaal zijn of die alleen spierpijn of kramp ervaren na inspanningen, tot mensen die een duidelijk krachtttekort vertonen met verlies van loopvermogen en, in de meest ernstige gevallen, zelfs met aanzienlijke functionele tekorten in de bovenste ledematen. Zowel pediatrische als volwassen patiënten kunnen dus als symptomatisch voor een krachtttekort bij de arts komen, maar de diagnose kan ook worden gesteld bij personen bij wie de symptomen zich nog niet hebben voorgedaan vanwege de jonge leeftijd van de patiënt. Het kan zelfs zijn dat de symptomen zich nooit ontwikkelen, omdat het een bijzonder milde vorm van dystrofieopathie is.

KRACHTTEKORT



Krachtttekort is het belangrijkste symptoom/verschijnsel van alle spierziekten. Bij spierdystrofieën is dit tekort te wijten aan de degeneratie van contractiele spiervezels en hun progressieve vervanging door niet-contractiel vezelig (litteken-)weefsel. De spieren die het meest worden beïnvloed door het krachtttekort bij BMD zijn die van het bekken en het femorale gedeelte, evenals de axiale spieren van de wervelkolom, vooral op lumbaal niveau. Het resulterende krachtttekort zorgt ervoor dat handelingen als rennen, traplopen en opstaan van de grond of uit een stoel moeilijk en vermoeiend zijn. Meestal zorgt BMD, dat in tegenstelling tot DMD een later ontstaansproces

heeft, ervoor dat deze handelingen in de eerste levensjaren volledig normaal kunnen worden uitgevoerd, terwijl de motorische problemen in de jeugd of op volwassen leeftijd beginnen.



INCIDENTELE AANWEZIGHEID VAN VERHOOGD CREATINEKINASE CK

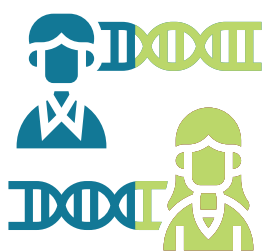
CK (ook wel creatinefosfokinase, CPK genoemd) is een spierenzym met hoge spiegels in het bloed en is een zeer gevoelige aanwijzing voor spierschade van welke aard dan ook. Bij patiënten met BMD is de CK-waarde vaak erg hoog: terwijl de maximale normaalwaarden die door testlaboratoria worden aangegeven rond de 200-300 eenheden per liter (U/L) liggen, is de CK-waarde in de meeste BMD-gevallen in de duizenden. Patiënten met DMD, waarbij de spierschade ernstiger is, hebben meestal bij diagnose (rond de leeftijd van 2-5 jaar) waarden van wel 10.000-20.000 U/L, die vervolgens de neiging hebben om in de loop van de tijd te dalen, al blijven ze van meting tot meting erg variabel en stijgen ze aanzienlijk bij intensieve spierinspanning. Bij niet-ambulante patiënten met DMD dalen de CK-waarden tot een paar honderd of duizend, totdat ze weer normaal worden bij patiënten met een zeer vergevorderd krachtttekort, een uiting van ernstige spieratrofie en immobiliteit. Bij BMD liggen de waargenomen CK-waarden over het algemeen lager, hoewel ze dezelfde niveaus kunnen bereiken als bij DMD, vooral bij kinderen en na inspanning. De waarden zijn over het algemeen ook constanter tijdens het leven en hun neiging om af te nemen in de gevorderde stadia van de ziekte is kleiner omdat patiënten met BMD zelden het niveau van extreme spieratrofie bereiken dat wordt gezien bij gevorderde DMD. Er moet echter op worden gewezen dat CK-waarden bij kinderen en jongeren met BMD slechte voorspellers zijn voor een min of meer goedaardig ziektebeloop. Ten slotte geldt dat, hoewel normale CK-waarden bij ambulante BMD-patiënten uiterst zeldzaam zijn, ze niet onmogelijk zijn om waar te nemen, vooral in rust of bij asymptomatische vormen.

Omdat BMD meestal een lange pre-symptomatische fase herkent, is het vrij gebruikelijk dat een verhoogde CK de eerste bevinding is die een verdenking op neuromusculaire pathologie oproept. Bij kinderen in de voorschoolse leeftijd (tot 5 jaar) bij wie de CK-waarden blijvend verhoogd zijn (10.000 U/L of meer), is onderzoek naar DMD een prioriteit en er zijn duidelijke richtlijnen die het zoeken naar verwijderingen en duplicaties van het gen voor dystrofie voorschrijven als de eerste test die moet worden aangevraagd, na evaluatie door een arts die deskundig is op het gebied van

neuromusculaire ziekten. Bij kinderen boven de 5 jaar en bij oudere kinderen en/of kinderen met CK-waarden die niet erg hoog zijn (1000-10.000 U/L), is BMD zeker (bij mannen) een van de eerste aannames om te evalueren, maar het diagnostische pad is minder gedefinieerd en meer geïndividualiseerd op de individuele patiënt volgens de aanwijzingen van de neuromusculaire arts. Een analyse van het dystrofine gen kan het eerste onderzoek zijn dat wordt gevraagd als de klinische kenmerken **indicatief** zijn: bijv. kuithypertrofie, hypotrofie van de dijen, loopkenmerken... In andere gevallen kan een spierbiopsie meer geïndiceerd zijn (zie hoofdstuk over differentiële diagnose).

Een verhoogde CK wordt vaak incidenteel gevonden tijdens onderzoeken om verschillende redenen: routine-tests, ziekenhuisopnames voor infecties, trauma of andere bijkomende gebeurtenissen, preoperatieve onderzoeken voor een operatie, enz... Het is belangrijk op te merken dat wanneer de spierschade aanzienlijk is en de CK hoger is dan ongeveer 1000 U/L, aspartaat- en alaninetransferase-enzymen (AST en ALT), die afkomstig zijn van zowel spierweefsel als leverweefsel, vaak ook aanzienlijk verhoogd zijn. In dergelijke gevallen is het van belang om de spieroorsprong van de stijging van AST en ALT te herkennen, als deze gelijktijdig optreedt met een stijging van CK, om de patiënt niet te onderwerpen aan onnodige, soms invasieve levertests.

FAMILIEANAMNESE



Gelukkig is het steeds zeldzamer dat vrouwen die op de hoogte zijn van broers, zussen, ooms of neven in de moederlijke lijn met BMD, zwanger worden zonder eerst de geneticus of in ieder geval de behandelend arts te raadplegen. Maar als bij het eerste optreden van een krachtdeficiëntie of het vinden van een verhoogde CK blijkt dat er een familieanamnese is van een geval van BMD dat consistent is met overdracht door de moeder, is het juist om moleculair onderzoek direct te richten op de specifieke mutatie die mogelijk bekend is bij het familielid. Bij asymptotische mannelijke proefpersonen bij wie de diagnose bij een familielid uitwijst dat ze een genetisch risico lopen, mag een presymptomatische diagnose alleen worden uitgevoerd met toestemming van de proefpersoon, waarbij in het geval van minderjarigen moet worden gewacht tot ze meerderjarig zijn. Een cardiologische screening met echocardiogram, om een verkeerd gediagnosticeerde cardiomyopathie uit te sluiten, is nog steeds geïndiceerd.

Aangezien mutaties bij patiënten met BMD in sommige gevallen volledig asymptomatisch kunnen zijn, kan het zijn dat de diagnose bij een kind wordt gesteld (vaak door het af en toe vinden van een verhoogde CK) terwijl volwassen ooms of grootouders van moederszijde, die ook asymptomatisch zijn, zich nog steeds niet bewust zijn van de diagnose. In dit soort gevallen, met name bij mutaties die gepaard gaan met milde verschijnselen, is screening van asymptomatische mannelijke familieleden in de moederlijke lijn, zelfs volwassenen, geïndiceerd, ongeacht de CK-waarde.

ANDERE "ATYPISCHE" PRESENTATIES VAN BMD

Het eerste symptoom of klinische verschijnsel dat leidt tot de verdenking op BMD kan in zeldzamere gevallen van een andere aard zijn. Een patiënt kan bijvoorbeeld naar de dokter komen vanwege spierpijn (myalgie) en/of spierkrampen, vooral na inspanning. Het soort inspanning dat het meest spierpijn veroorzaakt (en de CK verhoogt) bij dystrofineopathieën en andere spierziekten, maar ook bij gezonde mensen, is zogenaamde 'excentrische inspanning', d.w.z. inspanning waarbij de spier samentrekt in gestrekte toestand. Een klassiek voorbeeld hiervan is bergaf lopen of vele trappen afdalen: bij dit soort activiteiten trekt de quadriceps femoris samen in strekking om de knieflexie tijdens de afdaling onder controle te houden. Als de spierbeschadiging na inspanning erg intens is, kan het CK-gehalte in het bloed erg hoog zijn (enkele tienduizenden of zelfs honderdduizenden U/L), een gebeurtenis die 'rhabdomyolysis' (letterlijk 'scheuren van de dwarsgestreepte spier') wordt genoemd. In dat geval kan myoglobine, wat in grote hoeveelheden vrijkomt uit de spier, in de urine terecht komen, waardoor deze een donkere, cola-achtige kleur krijgt (myoglobinurie), met het risico op zelfs ernstige nierschade. Dit voorval kan optreden bij alle patiënten met dystrofineopathie na grote inspanning, of door hoge koorts, uitdroging, blootstelling aan extreme temperaturen, of een combinatie van deze factoren. Bij gevallen waarin rhabdomyolyse of myoglobinurie het eerste symptoom van BMD is, spreken we van een 'pseudometabole presentatie', aangezien deze verschijnselen vaker voorkomen bij andere spierziekten dan BMD, zogenaamde 'metabole' ziekten, d.w.z. ziekten waarbij de spier energiesubstraten zoals suikers en vetten verkeerd gebruikt.



BDM DIAGNOSEREN

Hypertrofie van enkele spiergroepen, voornamelijk de kuiten, is vaak bijzonder opvallend bij BMD en kan in bepaalde gevallen het eerste voorteken zijn van een spierprobleem, maar door de grote variatie in spieromvang, zelfs binnen de populatie, is het moeilijk om alleen al door de waarneming van slechts enkele hypertrofische spiergroepen de patiënt ertoe te bewegen de arts te raadplegen.

De betrokkenheid van het hart bij BMD staat vaak niet in verhouding tot de ernst van het musculaire aspect. Er zijn zelfs families waarin dystrofieopathie zich voornamelijk of uitsluitend op cardiaal niveau als gedilateerde cardiomyopathie kan manifesteren (in deze gevallen spreken we van 'X-gebonden cardiomyopathie'). Bij deze patiënten kan een incidentele vaststelling van dilatatie of pompfunctietekort van de hartkamers, of een episode van echt hartfalen, met symptomen zoals oedeem (zwellend door vochtretentie) in de onderste ledematen en dyspneu (kortademigheid) bij inspanning, het eerste symptoom van de aandoening zijn. Bij zorgvuldig neuromusculair onderzoek kunnen sommige patiënten symptomen vertonen die passen bij BMD en kunnen anderen volledig normaal zijn. De diagnose kan lastig zijn als er geen duidelijke familieanamnese is, omdat cardiomyopathie dan verward kan worden met virale myocarditis of andere gedilateerde cardiomyopathiën (al dan niet familiair). CK, dat gewoonlijk verhoogd is, hoewel minder dan bij 'typische' BMD, biedt een belangrijke diagnostische indicatie en wijst in de richting van spierbiopsie of genetisch onderzoek.

Uiteindelijk kan BMD, net als alle dystrofieopathiën, in sommige gevallen gepaard gaan met aantasting van het centrale zenuwstelsel, wat leidt tot problemen zoals vertraagde spraakverwerving, leerstoornissen of neuropsychiatrische stoornissen. Deze komen in een apart deel van dit document aan de orde, maar we willen hier wel vermelden dat deze aandoeningen, hoewel zeldzamer dan spier- en hartaandoeningen, ook het eerste teken van de ziekte kunnen zijn. Bij dit soort gevallen met een neuropsychiatrisch begin en bij afwezigheid van spierzwakte kan de diagnose moeilijk zijn en ook hier kan de CK-test helpen.

"DIFFERENTIAALDIAGNOSE" VAN BMD

In de klinische geneeskunde refereert het begrip 'differentiaaldiagnose' aan de reeks verschillende diagnostische hypothesen die de arts in overweging moet nemen wanneer hij wordt geconfronteerd met een patiënt die een bepaalde aandoening of afwijking vertoont die door diagnostisch onderzoek is ontdekt. Een beetje zoals bij een onderzoek naar een verdachte, probeert de arts dus informatie te verzamelen (uit het klinisch onderzoek, uit de anamnese van de patiënt, uit gerichte onderzoeken) om elk van deze hypothesen uit te sluiten of te bevestigen.

De 'differentiaaldiagnose' bij DMD is niet erg uitgebreid, omdat het presentatiebeeld van DMD relatief typisch is en slechts wordt gedeeld door een paar extreem zeldzame spierziekten (bijvoorbeeld sarcoglycanopathiën). Daarentegen zijn spierziekten die dezelfde manier van presenteren kunnen hebben als BMD frequenter en, hoewel ze nog steeds zeldzaam zijn, hebben ze een collectief vergelijkbare of hogere incidentie dan BMD. Deze omvatten vooral spierdystrofieën van de cingulate, bekken- en schoudergordel (limb-girdlemusculardystrofie, LGMD), spinale musculaire atrofie (SMA) type 3 of 4, en de hierboven genoemde metabole myopathiën. **Tabel 1** geeft een samenvatting van de overeenkomsten en verschillen van deze ziekten met betrekking tot BMD, en welke onderzoeken nuttig zijn om ze te onderscheiden.

TABEL 1: DIFFERENTIALDIAGNOSE VAN BMD

ZIEKTE	SOORTGELIJKE ELEMENTEN	ONDSCHIEDENDE ELEMENTEN	BEOORDELINGEN NUTTIG VOOR DIAGNOSTISCH ONDSCHIED
Spierdystrofie van Duchenne (DMD)	X-gelinkte transmissie, proximaal krachtttekort, hypertrofie van de kuit en andere spiergroepen, tibio-tarsale retractie, mogelijke gedilateerde cardiomyopathie, verhoogde CK	Beginnende krachtafwijking op 5-jarige leeftijd, verlies van mobiliteit op 13- of 16-jarige leeftijd (respectievelijk zonder of met glucocorticoïdbehandeling), dystrofine afwezig	Spierbiopsie, genetica
Recessieve spierdystrofie van de gordel door calpain-3 mutatie (LGMD-R1)	Proximaal krachtttekort, gevleugelde scapula, tibio-tarsale retracties, hoge CK	Recessieve transmissie, zeldzame kuithypertrofie, verhoogde zwakte van de schoudergordel, geen cardiomyopathie; normale dystrofine, calpain-3-deficiëntie (niet constant)	Musculaire MRI, echocardiogram, spierbiopsie met spiereiwitonderzoek, genetica
Recessieve spierdystrofie van de gordel door dysferlinemutatie (LGMD-R2)	Proximaal krachtttekort, CK (zeer) hoog	Recessieve transmissie, vroeg distaal krachtttekort, atrofie van de kuit in plaats van hypertrofie, geen cardiomyopathie; normale dystrofine, dysferlinetekort	Musculaire MRI, echocardiogram, spierbiopsie met spiereiwitonderzoek, genetica
Recessieve spierdystrofie van de gordel door sarcoglycan mutatie (LGMD-R3/R4/R5/R6)	Proximaal krachtttekort, verhoogde CK, hyperpertrofie van de kuit en andere spiergroepen, mogelijke cardiomyopathie	Lastig te onderscheiden op alleen klinische gronden; recessieve transmissie; normale dystrofine, tekort aan een of meer sarcoglycanen (die secundair verminderd kunnen zijn in dystrofinopathieën)	Spierbiopsie met onderzoek naar spiereiwitten, genetica
Recessieve spierdystrofie van de gordel met alfa dystroglycaan glycosyleringsdefecten (LGMD-R9/R11/R20)	Proximaal krachtttekort, verhoogde CK, hyperpertrofie van de kuit en andere spiergroepen, mogelijke cardiomyopathie	Moeilijk te onderscheiden op basis van kliniek alleen; recessieve transmissie; normale dystrofine, alfa-dystroglycaan glycosylatie deficiëntie (inconstant)	Spierbiopsie met onderzoek naar spiereiwitten, genetica

TABEL 1: DIFFERENTIAALDIAGNOSE VAN BMD

ZIEKTE	SOORTGELIJKE ELEMENTEN	ONDSCHIEDENDE ELEMENTEN	BEOORDELINGEN NUTTIG VOOR DIAGNOSTISCH ONDSCHIED
Spinale musculaire atrofie type 3 of 4 (SMA3, SMA4)	Proximaal krachttkort, (licht) verhoogd CK, hypertrofie van de kuit en relatieve atrofie van de dijen	Recessieve transmissie, neurogene tremor, toegenomen hypotonie, geen cardiomyopathie; neurogene EMG; normale dystrofine	Elektromyografie, spierbiopsie, genetica
Pompeziekte (alfaglucosidasedeficiëntie, GAA) in een laat stadium	Proximaal krachttkort, verhoogde CK, scoliose, myalgie	Recessieve transmissie, geen uitgesproken hypertrofie, cardiomyopathie (indien aanwezig) meer beperkend dan gedilateerd; verminderde GAA-enzymactiviteit; vacuolaire myopathie, normale dystrofine	Musculaire MRI, spierbiopsie, genetica, GAA-enzymactiviteit op bloedspot
Stoornissen in de vetzuurstofwisseling (carnitine-palmitoyltransferase-deficiëntie, andere lipidenmyopathiën)	Episoden van rhabdomyolysis/ myoglobulinurie, soms proximaal krachttkort	Recessieve transmissie, gewoonlijk geen permanent krachtdficit, meerdere episodes van rhabdomyolysis zonder krachtdficit, normale of licht verhoogde CK-waarden tussen episodes; veranderd acyl-carnitineprofiel; lipidenophoping op biopsie, normale dystrofine	Musculaire MRI, spierbiopsie, genetica, circulerend vetzuurprofiel (acyl-carnitine)
Emery-Dreifuss spierdystrofie (EMD)	X-chromosoom-gerelateerde transmissie, proximaal krachttkort, gedilateerde cardiomyopathie	Vroege gewrichtssamentrekkingen, spieratrofie in plaats van hypertrofie; normale dystrofine	Musculaire MRI, spierbiopsie, genetica

Bovenaan de tabel met de differentiaaldiagnose van BMD staat de andere hoofdvorm van dystrofinesopathie, namelijk DMD. Het verschil tussen de twee vormen is niet altijd duidelijk en er bestaat in feite, als een alom erkende klinische entiteit, een tussenvorm van dystrofinesopathie tussen DMD en BMD (ook wel 'intermediaire spierdystrofie', IMD genoemd). Anderzijds zijn de exacte grenzen tussen DMD, IMD en BMD nooit absoluut en ondubbelzinnig gedefinieerd. Deze grenzen kunnen op minstens drie verschillende niveaus worden bepaald: klinisch, biochemisch (d.w.z. met betrekking tot de detectie en kwantificering van het dystrofine-eiwit) en genetisch. In beginsel omvat de definitie van DMD-patiënten die op 13-jarige leeftijd (of 16, als ze behandeld worden met glucocorticoiden) klinisch niet meer kunnen lopen, biochemisch dystrofine in de spier missen en genetisch mutaties in het gen voor dystrofine hebben die onverenigbaar zijn met een normale productie van het eiwit. Daar-

entegen verliezen patiënten met BMD uit klinisch oogpunt hun loopvermogen nooit voor de leeftijd van 13 jaar, uit biochemisch oogpunt hebben ze een bepaalde mate van dystrofine in de spier, zij het kwantitatief en kwalitatief afwijkend ten opzichte van normaal, en uit genetisch oogpunt hebben ze mutaties in het gen voor dystrofine die de productie van een afwijkend en gedeeltelijk functionerend dystrofine-eiwit mogelijk maken. In sommige gevallen is dit onderscheid echter twijfelachtig, vooral door een discrepantie tussen het klinische, biochemische en genetische niveau. Patiënten met typische DMD-mutaties en afwezige dystrofine kunnen bijvoorbeeld langer dan 16 jaar zelfstandig lopen. Bovendien kunnen erg lage (sporen) dystrofinespiegels alleen door gevoeligere methoden worden gedetecteerd en niet door andere, waardoor onnauwkeurigheden in de diagnostische definitie kunnen optreden. Deze aspecten bij het onderscheiden van BMD en DMD moeten zeer zorgvuldig worden overwogen, vooral bij het doen van een voorspelling over het mogelijke verloop van de ziekte bij pediatrische patiënten.

BEVESTIGEN OF UITSLUITEN VAN DE DIAGNOSE VAN BMD

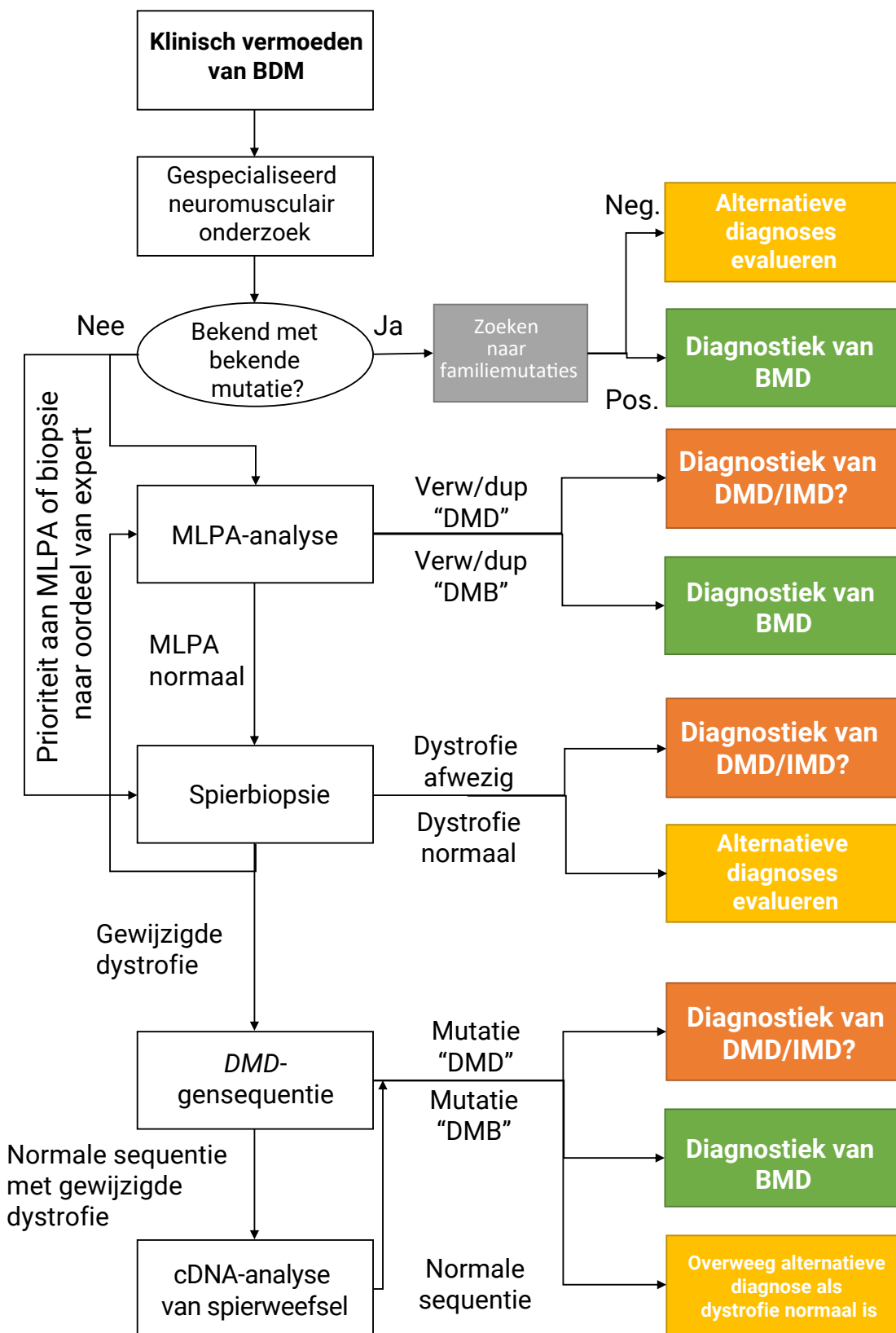
Als er een klinische verdenking is op BMD (zie vorige paragrafen), moet de arts de onderzoeken plannen en prioriteren die noodzakelijk zijn om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten. De eerste onderzoeken, die ook kunnen worden aangevraagd en in eerste instantie geïnterpreteerd door de niet-gespecialiseerde arts, zijn onder andere de CK-test, die in bijna alle gevallen verhoogd is, en elektromyografie, die een primitieve spierschade aantoonst of in ieder geval schade als gevolg van neurogene stoornissen uitsluit (d.w.z. van perifere zenuwen of motorische neuronen in het ruggenmerg).

Op dat moment moet de patiënt worden doorverwezen naar de neuromusculaire specialist, die, zoals eerder gezegd, kan beslissen of er direct een genetisch onderzoek op het niveau van het gen voor dystrofine wordt gestart, meestal een MLPA-analyse ('multiple ligation-dependent probe amplification'), gericht op het identificeren van deleties en duplicaties van hele delen van het gen, die de oorzaak zijn van ongeveer 80% van de BMD-gevallen, of dat er een spierbiopsie wordt gepland. Als de MLPA een deletie in het gen voor dystrofine laat zien die verenigbaar is met de productie van een bepaalde hoeveelheid eiwit, wordt de diagnose BMD gesteld. Men moet echter bedenken dat het bij pediatrische patiënten tot een leeftijd van minstens 5 jaar moeilijk is om klinisch onderscheid te maken tussen een DMD-fenotype en een BMD-fenotype. Zoals hierboven vermeld, kan daarom de twijfel over een exceptie op de regel van typische DMD- en BMD-mutaties aanwezig blijven en kan zich zelden een ernstig fenotype ontwikkelen, ondanks dat de mutatie typisch is voor BMD. In dit soort gevallen kan spierbiopsie nuttig zijn, aangezien de aanwezigheid van dystrofine, zeker in discrete of overvloedige hoeveelheden (meer dan 10%~30% op Western Blot) de voorspelling van een BMD-fenotype veel solider maakt.

Spierbiopsie wordt ook aangeraden in gevallen waarin het MLPA-onderzoek negatief blijkt, omdat de analyse op spierweefsel van dystrofine of andere spiereiwitten (sarcoglycanen, calpain, dysferlin in primis) helpt om de genetische analyse te richten op het meest geschikte gen. De groeiende beschikbaarheid en toegankelijkheid van gen-sequentiepanels met 'Next Generation Sequencing' (NGS) technologie zou een alternatieve oplossing voor deze overgang kunnen bieden. Er moet wel altijd in gedachten worden gehouden dat NGS methoden dikwijls varianten identificeren van onzekere betekenis, die op hun beurt gecorreleerd moeten worden met klinische, biochemische en zelfs biopsiegegevens om geïnterpreteerd te kunnen worden met betrekking tot hun potentiële pathogeniteit.

HET DIAGNOSTISCHE PROCES VAN BMD WORDT SAMENGEVAT IN DE VORM "VAN EEN 'STROOMDIAGRAM'" IN AFBEELDING 1.

Afbeelding 1. Stroomdiagram van het BMD-diagnoseproces



DIAGNOSE VAN DRAGER VAN BMD

Het voorkomen van een symptomatische presentatie bij een vrouwelijke BMD-drager is zeer zeldzaam, zo niet uitzonderlijk. CK is soms veranderd, maar in de meeste gevallen is het normaal. Maar, zoals beschreven in het hoofdstuk over genetische diagnose, zouden alle vrouwen met een genetisch risico getest moeten worden met MLPA of sequencing om mogelijke dragerschap vast te stellen.

DE DIAGNOSE OVERBRENGEN VAN BMD

De diagnose van een neuromusculaire aandoening communiceren is een zeer gevoelig moment, vanwege de ingrijpende psychologische gevolgen die het kan hebben voor de patiënt en zijn of haar familieleden en/of 'verzorgers'. Goede communicatie van de diagnose vormt de basis voor het opbouwen van een therapeutische alliantie tussen arts en patiënt. Het is daarom raadzaam dat dit gepaard gaat met zorgzame en multidisciplinaire zorg voor de patiënt.

Zoals voor de hand ligt, is het communiceren van de diagnose van BMD, net als van alle andere neuromusculaire ziekten in het algemeen, een bijzonder moeilijke en delicate taak voor de arts. Al deze ziektes hebben het kenmerk dat ze progressief zijn en leiden tot invaliditeit die in de loop van de tijd verergert. De sterk variërende graad van ernst van de aandoeningen die onder de definitie van BMD vallen, maakt het nog meer dan bij DMD noodzakelijk om de communicatiemethoden aan te passen. Het is duidelijk dat de communicatie over de diagnose heel verschillend zal zijn, bijvoorbeeld afhankelijk van het feit of de patiënt een jongvolwassene is met een verergerend krachttkort en een 'typische' vorm van BMD, of een 60-jarige met een intacte spierfunctie en een vaststelling van hyperkaliëmie, of zelfs een nog asymptomatisch kind van drie jaar.

Het is daarom belangrijk dat de arts met redelijke nauwkeurigheid de ernst van de vorm van BMD waaraan de patiënt lijdt probeert vast te stellen en onderscheid maakt tussen de ernstige vormen die dicht bij het IMDfenotype liggen en de 'typische', lichte of zelfs asymptomatische vormen (zie hieronder), en dat hij deze informatie doorgeeft aan de patiënt of de ouders, waarbij hij de marges van twijfel aangeeft en de elementen van hoop benadrukt. Zoals in het geval van DMD is het van essentieel belang om een aantal basisregels voor het communiceren van de diagnose in acht te nemen, zoals: het interview persoonlijk houden, met genoeg tijd beschikbaar en in een rustige en vertrouwelijke ruimte; de kennis en verwachtingen van de patiënt/verzorger aan het begin van het interview vaststellen; emotionele reacties verwelkomen en tijd geven om deze te uiten. Bij kinderen zal het gepast zijn om het eerste interview alleen met de ouders te houden, terwijl het betrekken van adolescenten in de communicatie van geval tot geval moet worden beoordeeld. Het gaat het bestek van dit document te buiten om een uitgebreid 'handboek' te voorzien voor goede communicatie over de diagnose, maar het is duidelijk dat hiervoor altijd de professionele vaardigheden van de arts nodig zijn (specialistische competentie en ervaring), maar ook meer individuele aspecten zoals gevoeligheid, menselijkheid, empathie en luisterbereidheid.

VAN DIAGNOSE TOT PROGNOSE EN KLINISCH MANAGEMENT

Zoals meerdere keren genoemd in andere hoofdstukken van dit document, vallen zelfs zeer verschillende klinische beelden binnen de definitie van BMD. Laten we de belangrijkste nog eens kort op een rijtje zetten:

Ernstige BMD van het type IMD, met verlies van mobiliteit tijdens de adolescentie of jongvolwassenheid

'Typische' BMD met verlies van lopen op volwassen leeftijd

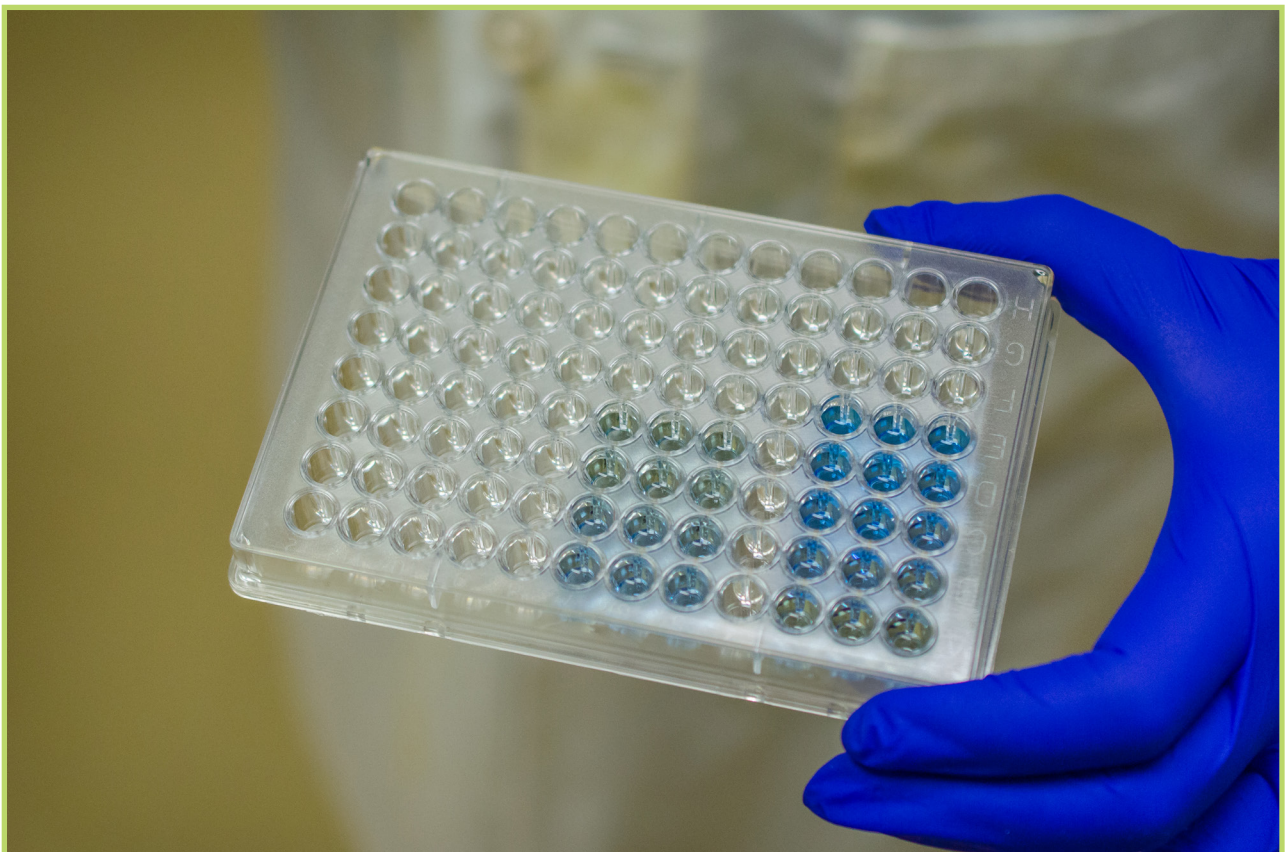
'Milde' dystrofieën waarbij het lopen op oudere leeftijd afneemt of waarbij het lopen niet afneemt, maar waarbij bij klinisch onderzoek duidelijk krachtsvermindering waarneembaar is

Asymptomatische dystrofieën waarbij het lopen op oudere leeftijd afneemt of waarbij het lopen niet afneemt, maar waarbij bij klinisch onderzoek duidelijk krachtsvermindering waarneembaar is



BDM DIAGNOSEREN

Om het nog ingewikkelder te maken, moet worden opgemerkt dat elk van deze vormen al dan niet gepaard kan gaan met cognitieve/linguïstische/psychiatrische stoornissen en gedilateerde cardiomyopathie. Omdat verschillende onderzoeken nogal robuuste genotype/fenotype correlaties hebben aangetoond (d.w.z. correlaties tussen specifieke mutaties in het gen voor dystrofine en specifieke klinische beelden), zij het niet zonder uitzonderingen, is het juist dat de ervaren neuromusculaire clinicus het diagnostische moment vergezeld laat gaan van het formuleren van een prognose op basis van deze correlaties. Hoe ouder de patiënt is op het moment van de diagnose, hoe meer er gekeken moet worden naar de feitelijke functionele status van de patiënt in plaats van naar moleculaire gegevens. Rond de leeftijd van 25-30 jaar heeft het klinisch onderzoek van spierkracht een hogere prognostische waarde dan biochemische en genetische tests. Veel lastiger is het om de prognose te beoordelen bij pediatrische of zelfs kleuters, bij wie zelfs volledige asymptomaticiteit niet uitsluit dat het fenotype zich in latere jaren kan manifesteren. De beoordeling van meer genuanceerde fenotypische aspecten zoals atrofie, hypertrofie, retracties is van bijzonder belang; terwijl het optreden van rhabdomyolitische episodes en de aanwezigheid van myalgie op de kinderleeftijd een milde vorm van BMD vanuit het oogpunt van musculoskeletale betrokkenheid niet noodzakelijk uitsluit.



De moleculaire basis van deze verbanden is complex en omvat verschillende mechanismen: bij mutaties in de eerste exonen (ongeveer de eerste 10) kan de 're-initiatie' van de eiwitvertaling door de ribosoom (de machine die het eiwit produceert uit de 'mal' die is afgeleid van de genetische code, boodschapper-RNA), stroomafwaarts van de mutatie, een rol spelen. In bepaalde gevallen van IMD, vooral bij de deletie van exon 45, speelt 'alternative splicing' een rol, dat wil zeggen het in- of uitsluiten van aan de deletie grenzende exonen in het boodschapper-mRNA die de correcte lezing van het gen kunnen herstellen in de context van een typische DMD-mutatie. Om onderscheid te maken tussen 'typische' of milde vormen van BMD zijn de stabiliteit en mechanische eigenschappen van het eiwit dat is afgeleid van het boodschapper-RNA dat de deletie draagt, uiteindelijk doorslaggevend. Een eiwit dat de gebieden mist die door exonen 45-47 worden gecodeerd, is bijvoorbeeld minder stabiel en efficiënt dan een eiwit dat de gebieden mist die door exonen 45-51 worden gecodeerd, ook al is de genetische informatie die in het laatste geval verloren gaat, groter.

Een verstandig en zorgvuldig gebruik van deze correlaties kan de arts helpen om de klinische follow-up op de juiste manier te beheren, de patiënt en/of ouders indien nodig gerust te stellen en ongerustheid over toekomstige ontwikkelingen van de pathologie tot een minimum te beperken; maar biedt ook objectieve aanwijzingen waarmee de implementatie van maatregelen om met de handicap om te gaan, indien nodig, gepland kan worden en waarmee geïnformeerde keuzes met betrekking tot reproductieve gezondheid gemaakt kunnen worden. Deze onderwerpen introduceren de volgende hoofdstukken van dit document, waarin genetische en familie counseling en neuromusculaire behandeling van BMD aan bod komen.

MUTATIES "DMD" EN "BMD"



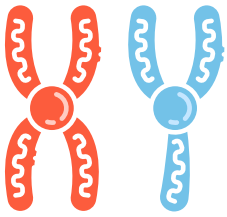
In de tekst spreken we gemakshalve over zogenaamde '*out of frame*'-mutaties, letterlijk 'buiten het kader [van lezen]', als 'DMD-mutaties'. Dat zijn mutaties waarin het leeskader van de genetische code is veranderd, waardoor de volledige informatie in het gen onleesbaar is en verloren gaat, met als gevolg dat dystrofine afwezig is. Bij de mutaties die we gemakshalve 'BMD' ('in frame'-mutaties) noemen, wordt het leeskader juist gerespecteerd en hoewel er een fout in de genetische code zit, is deze leesbaar en wordt er een bepaalde hoeveelheid min of meer functionerend dystrofine geproduceerd. Meestal zijn '*out of frame*'-mutaties deleties waar een aantal nucleotiden ('letters' van de genetische code) is verloren dat niet 3 of een veelvoud van 3 is; als het aantal verloren nucleotiden 3 of een veelvoud van 3 is, is de mutatie 'in frame'. Dit komt omdat de 'woorden' van de genetische code ('codon') altijd uit 3 'letters' (nucleotiden) bestaan.

3



GENETISCHE **DIAGNOSE**

3. GENETISCHE DIAGNOSE EN GENETISCH ADVIES



De spierdystrofie van Becker (BMD) wordt veroorzaakt door mutaties in het dystrofine gen, dat zich op het X-chromosoom bevindt. De geslachtschromosomen zijn de X- en Y-chromosomen. De vrouw heeft twee X-chromosomen (vandaar XX) en de man één X-chromosoom en één Y-chromosoom (vandaar XY), waardoor BMD alleen voorkomt bij mannen omdat zij slechts één defect exemplaar (hemizygoten) van het dystrofine gen hebben, terwijl vrouwen (XX), vanwege de aanwezigheid van het normale exemplaar van het dystrofine gen op het tweede X-chromosoom, worden omschreven als “**dragers**”, en

bijna altijd asymptomatisch zijn (alleen in zeer zeldzame gevallen symptomatisch). Mutaties in het dystrofine gen veroorzaken zowel een vermindering van de hoeveelheid dystrofine in de spier als veranderingen in het eiwit zelf, d.w.z. zowel kwantitatieve als kwalitatieve veranderingen in het eiwit. In tegenstelling tot bij spierdystrofie van Duchenne (DMD), waarbij dystrofine afwezig is, is dystrofine bij BMD dus wel aanwezig, maar verminderd en veranderd en 'functioneert' daardoor slecht.

GENETISCHE DIAGNOSE BIJ BMD

Het vermoeden van BMD in een patiënt, geformuleerd op basis van het klinische beeld of de familiegeschiedenis, dient altijd bevestigd te worden door een genetische test, d.w.z. een test die DNA bestudeert. Deze test wordt over het algemeen uitgevoerd op perifeer bloed waaruit DNA wordt geëxtraheerd. **Genetisch onderzoek** is altijd noodzakelijk, zelfs als de diagnose BMD al klinisch is gesteld en/of bevestigd door het onderzoek van dystrofine in spierbiopsie.

Genetische vaststelling van de diagnose wordt verkregen door het aantonen van een mutatie, d.w.z. een verandering in het DNA van het gen voor dystrofine, waardoor het dystrofine-eiwit zelf niet goed functioneert.

Genetische diagnose is om meerdere redenen belangrijk: voor de patiënt, omdat het genetische vaststellen van de klinische diagnose mogelijk maakt; voor de familie om preventieve maatregelen te beoordelen (bewustwording van het risico op herhaling van de ziekte in de familie, diagnose van dragers, of aanwezigheid van 'de novo' mutaties die daarom niet bekend zijn) en om beslissingen te nemen over reproductieve keuzes bij toekomstige zwangerschappen (ook voor mogelijke prenatale diagnose of pre-implantatiediagnose); en tot slot ook omdat een genetische diagnose nodig is om toegang te krijgen tot klinische proeven en gepersonaliseerde therapieën die al zijn goedgekeurd door de EMA en AIFA. Daarom is de begeleiding van een medisch geneticus noodzakelijk voor de patiënt en de familie om het genetisch onderzoek te plannen en uit te voeren, te interpreteren en vervolgens de uitkomst ervan te communiceren, waarbij de impact van de diagnose op de betrokken persoon en zijn/haar familiecontext op passende wijze wordt beheerd.

Uit genetisch oogpunt is het type mutaties dat geïdentificeerd kan worden in het gen voor dystrofine bij BMD patiënten erg breed, net als bij DMD patiënten.

De meest frequente mutaties bij BMD-patiënten (ongeveer 87-89% van de gevallen) zijn **deleties** (d.w.z. 'afwezigheid van een deel van het gen') en **uplicaties** (d.w.z. 'herhalingen van een deel van het gen'). Bij ongeveer 11-13% van de BMD-patiënten worden **kleine mutaties** geïdentificeerd, d.w.z. mutaties die één of enkele nucleotiden (of 'letters') van het DNA veranderen. Hieronder vallen “**nonsense mutaties**” d.w.z. mutaties waar de verandering van een nucleotide ('letter' in het DNA) tot de vorming van een signaal leidt dat wordt geïnterpreteerd als een 'stop van de dystrofine-productie', ook al is de dystrofine nog niet 'af' (nonsense mutatie). Tot slot kunnen **atypische mutaties**, die via complexere mechanismen werken, ook veel minder vaak (minder dan 1%) BMD veroorzaken. Gezien de grote variatie aan mutaties die kunnen worden waargenomen bij patiënten met BMD, is genetische diagnose daarom een proces dat bestaat uit verschillende stappen en het gebruik van verschillende soorten genetische tests: een proces dat ingewijden “**multistep**” (“meerstappen”) noemen.

In het bijzonder, gezien het feit dat deleties en duplicaties het meest frequente type mutaties in het dystrofine gen zijn, wordt in de eerste fase van de diagnostische procedure gebruik gemaakt van een methode die dit type mutatie kan identificeren: de methode heet “**MLPA**” (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification), detecteert deleties en duplicaties en is de meest gebruikte (**Level I analyse**). De CGH-techniek (Comparative Genomic Hybridization) brengt deleties en duplicaties ook in kaart, zelfs nog nauwkeuriger dan MLPA, maar aangezien deze techniek duur is, wordt deze meestal gebruikt als tweede keus of in speciale gevallen.



Als er geen deleties/duplicaties geïdentificeerd worden en er een sterke klinische verdenking op dystrofinesopathie overblijft, is het zinvol om te onderzoeken of de patiënt een kleine mutatie heeft. Dit type mutatie wordt bepaald door sequentie-bepaling ('letter voor letter lezen') van alle delen van het gen die coderen voor het eiwit ('exonen'), tegenwoordig voornamelijk met behulp van de technieken van **"Next Generation Sequencing"** (volgende-generatiesequentie-bepaling) (**Level II analyse**).

Tot slot is het mogelijk dat bij een klein percentage van de patiënten geen diagnose kan worden gesteld met MLPA- en sequentietechnieken. Zoals gezegd is dit een zeer klein percentage van de patiënten met BMD (minder dan 1%) met zeldzame en atypische mutaties, en hun detectie vereist het gebruik van complexere laboratoriummethoden (**array-CGH** en/of **RNA-analyse: Level III analyse**).

Door gebruik te maken van deze 'ultistep'-aanpak kan ongeveer 99% van de mutaties in het dystrofine gen geïdentificeerd worden.

Zodra de mutatie die BMD veroorzaakt is geïdentificeerd, is het in bepaalde gevallen mogelijk om de correlatie te beoordelen tussen het type mutatie dat is gevonden en het klinische beeld dat bij de patiënt is waargenomen: de zogenaamde **"genotype-fenotype correlaties"**.

De verschillen tussen de klinische beeldvorming van DMD (ernstiger) en BMD (milder) wordt grotendeels verklaard, op moleculair niveau, door het feit dat bij DMD-patiënten mutaties in het gen voor dystrofine de aanmaak van dystrofine in de spier verhinderen (dystrofine afwezig), waar mutaties aanwezig bij BMD-patiënten de aanmaak van een meestal korter, maar gedeeltelijk functioneel eiwit mogelijk maken (zie verklarend kader in hoofdstuk 2).

Genotype-fenotype correlatie is echter niet altijd haalbaar, vanwege bekende uitzonderingen op de 'frame' regel. In de gevallen waar correlatie mogelijk is, is dit vooral belangrijk voor de prognose en het klinisch beheer van de ziekte.

Een ander soort genotype-fenotype correlatie is gerelateerd aan de locatie van deleties (meestal). Er zijn namelijk bepaalde deleties in BMD-patiënten die vaak geassocieerd worden met het optreden van **vroege cardiomyopathie** en in dit geval maakt de identificatie van deze mutaties het mogelijk om cardiologische preventie vroegtijdig in te stellen bij het kind/de jongere. Andere mutaties worden in verband gebracht met een zeer milde vorm van de ziekte en, in sommige zeldzame gevallen, zelfs volledige asymptomatische toestand met behoud van het vermogen om levenslang te lopen. Indien mogelijk is kennis over de prognose van de ziekte natuurlijk relevant voor de levensplanning van patiënten.



Een genetische diagnose bij een kind/volwassene geeft gedetailleerde informatie over de mutatie die de ziekte veroorzaakt.

Als BMD in een familie voorkomt, is het mogelijk om het risico op herhaling van de ziekte te beoordelen, te evalueren of andere familieleden BMD hebben of dat er vrouwelijke dragers in de familie zijn door middel van **genetisch advies en gerichte genetische tests**. In de praktijk is het zo dat zodra de mutatie in het dystrofine gen die BMD veroorzaakt bij het kind/de volwassene is geïdentificeerd, er een genetisch onderzoek wordt aangeboden om de specifieke mutatie eerst bij de moeder van de patiënt te vinden. Deze diagnostische procedure is doorgaans snel, juist omdat het zich richt op het vinden van een precieze en al bekende mutatie in het dystrofine gen. Deze genetische analyse kan vervolgens worden uitgebreid naar andere vrouwelijke leden van de maternale tak van de familie (zussen, dochters, tantes, neven en nichten): voor hen allemaal is het passend om de genetische test aan te bieden om mogelijk dragerschap vast te stellen.

Als daarentegen de ziekteveroorzakende mutatie in de familie niet bekend is en de patiënt met BMD niet langer beschikbaar is voor genetische diagnose, moet er een volledige analyse van het gen voor dystrofine worden uitgevoerd in risicofamilieleden (moeders, zussen) om de mutatie te identificeren volgens het reeds geïllustreerde multistep-proces, dan eerst MLPA gevolgd door sequentiebepaling. Meestal wordt deze meervoudige diagnostiek aangeboden aan het meest nauw verwante familielid van de patiënt (moeder, zus) en daarna wordt het onderzoek, indien nodig, uitgebreid naar alle vrouwen in de stamboom die risico lopen op dragerschap, zoals ook is vastgelegd in recente richtlijnen.

In Italië moet genetisch onderzoek om dragerschap vast te stellen bij alle vrouwen boven de 18 die risico lopen worden uitgevoerd, ongeacht of ze zelfs maar lichte tekenen of symptomen van de ziekte vertonen (zoals een verhoogde CK bevestigd door ten minste drie verschillende bepalingen in rust, of symptomen zoals spierzwakte en vermoeidheid) of volledig asymptomatische vrouwen met een normale CK. Bij asymptomatische minderjarige vrouwen wordt genetisch testen niet routinematig aangeboden (internationale richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie, WHO, en richtlijnen voor dystrofinopathieën). Bij vrouwen met tekenen of symptomen van BMD (inclusief verhoogde CK) zijn echter genetische tests aangewezen en deze moeten altijd worden voorafgegaan door genetisch consult en het verkrijgen van geïnformeerde toestemming van beide ouders of gelijkwaardige voogden.

Bij vrouwelijke volwassenen die risico lopen op dragerschap, moet de diagnose zo vroeg mogelijk worden uitgevoerd voor tijdige preventie en voortplantingsplanning.

Alle genetische analyses om drager te identificeren moeten altijd worden voorafgegaan door genetisch advies ("**genetisch consult voorafgaand aan de test**").

BMD-patiënt

BMD-patiënten hebben zonen die altijd gezond zijn (omdat ze het Y-chromosoom doorgeven aan mannen) en dochters die altijd obligate dragers zijn (omdat ze hun enkele X-chromosoom met het gemuteerde gen voor dystrofine doorgeven aan alle vrouwelijke dochters), zoals hieronder beschreven.

Vrouwelijke drager van BMD

In het geval dat de genetische test de mutatie identificeert bij de vrouw die risico loopt, zal deze laatste worden opgeroepen "**drager**". Vrouwelijke dragers zijn, op een paar uitzonderingen na, asymptomatisch; maar ze hebben bij elke zwangerschap 50% kans om de mutatie door te geven aan hun nageslacht: mannelijke nakomelingen die de mutatie erven hebben BMD, terwijl vrouwelijke nakomelingen die de mutatie erven asymptomatische dragers zijn.

Het resultaat van de genetische test moet bekend worden gemaakt tijdens een "**genetisch consult voorafgaand aan de test**": dit consult stelt mensen in staat om de resultaten en implicaties van de test te bespreken, om te weten hoe groot de kans is dat ze de mutatie op hun kinderen overdragen en, als gevolg daarvan, om reproductieve keuzes te plannen.

Heel zelden kunnen vrouwelijke dragers last krijgen van klinische symptomen die voornamelijk de skeletspieren en het hart aantasten, meestal mild, in uitzonderlijke gevallen in een ernstigere vorm. Maar aangezien alle dragers een risico lopen op het ontwikkelen van hartaandoeningen, vooral op oudere leeftijd, is de diagnose van de drager ook belangrijk voor klinische opvolging en cardiologische preventie.

Vrouwelijke niet-drager van BMD

In ongeveer 30% van de gevallen wordt de ziekte bij patiënten met BMD veroorzaakt door een “**de novo**” mutatie, d.w.z. een mutatie die niet wordt overgedragen van een dragende moeder, maar optreedt in de eicel in de zeer vroege ontwikkelingsstadia van het embryo van het BMD individu. De mutatie is in dit geval alleen aanwezig bij de BMD-patiënt. De aanwezigheid van een **de novo** mutatie, dus een mutatie die constitutioneel afwezig is bij de moeder van de patiënt, sluit echter een mogelijk recidief van de ziekte als gevolg van “**kiembaanmozaïcisme**”, dus de aanwezigheid van meerdere gemuteerde eicellen in de eierstokken van de moeder, niet uit. De precieze frequentie van dit voorkomen is onbekend, maar wordt op basis van de weinige gepubliceerde werken geschat op 7%.

Daarom bevelen de richtlijnen een prenatale diagnose aan 'bij alle moeders van BMD-patiënten', ook als ze na genetisch onderzoek geen drager blijken te zijn, vanwege de mogelijke aanwezigheid van kiembaanmozaïcisme.

Als een vrouw met een verhoogd risico een negatieve genetische test heeft en niet de moeder is van een patiënt met BMD, is een prenatale diagnose niet geschikt, omdat haar risico op terugkeer van BMD superposable is aan dat van de algemene populatie.

REPRODUCTIEVE KEUZES, PRENATALE DIAGNOSE, PRE-IMPLANTATIEDIAGNOSTIEK

Zoals eerder vermeld, moet de diagnose van dragerschap bij vrouwelijke volwassenen met een verhoogd risico in een zo vroeg mogelijk stadium worden gesteld: als de mogelijke status van drager bekend is voordat een zwangerschap wordt gepland, kunnen de beschikbare prenatale interventies nauwkeurig en op tijd worden uitgevoerd, waardoor het succes van de test, die gekoppeld is aan een niet-afwijkend prenataal verloop, wordt vergroot.

Als het genotype van de vrouw niet vóór de zwangerschap bekend was, kan met moderne diagnostische technieken - met name Next Generation Sequencing - het dragerschap al tijdens de zwangerschap worden vastgesteld.

Als een zwangerschap eenmaal is vastgesteld, kan door middel van diverse prenatale onderzoeken worden beoordeeld of de genetische mutatie aanwezig is in het embryo/de foetus.

Het is van belang om te benadrukken dat, volgens nationale en internationale richtlijnen, een moleculaire diagnose van DMD/BMD alleen wordt gesteld bij mannelijke foetussen (met zeldzame uitzonderingen, om geestelijk psychologische redenen): dit is omdat, zoals al eerder vermeld, vrouwen asymptomatisch zijn en de zeldzame aanwezigheid van vrouwen met klinische symptomen op geen enkele manier te voorspellen is en ook geen verband houdt met de mutatie op zich of de overdracht ervan.

Het aanbod van prenatale diagnosetechnieken varieert op basis van de zwangerschapsduur, het type techniek dat wordt gebruikt en de informatie die ze opleveren.

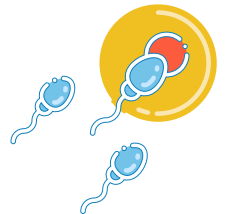
Tot nu toe kan de vrouwelijke drager, om te begrijpen of haar ongeboren kind de mutatie heeft geërfd die de ziekte veroorzaakt, kiezen tussen invasief prenataal onderzoek (aangeboden binnen de Nationale Gezondheidsdienst, SSN) en niet-invasief onderzoek (momenteel in Italië alleen toegankelijk via particuliere centra of in sommige regio's zoals Toscane en Emilia Romagna, in lopende proefprojecten).

Invasieve prenatale diagnosetechnieken

Invasieve prenatale diagnosetechnieken omvatten **vlokkentest**, **l'vruchtwaterpunctie** en **funiculocentese** of **cordocentese**.

Vlokkentest is een ingrijpende techniek omdat hierbij chorionvlokken, het embryonale deel van de placenta, worden verwijderd. Het is de voorkeurstechiek (tot nu toe, binnen het diagnostische aanbod van de NHS) voor moleculaire diagnose van Mendeliaanse genziekten (en dus ook voor de diagnose van DMD/BMD) aangezien het een zeer vroege techniek is, omdat deze bij voorkeur wordt uitgevoerd tussen de 10e en 12e week van de zwangerschap en biologisch materiaal in relatief overvloedige hoeveelheden kan worden verkregen. Een prenatale diagnose door middel van een villiocentese levert binnen 10-15 dagen een rapport op.

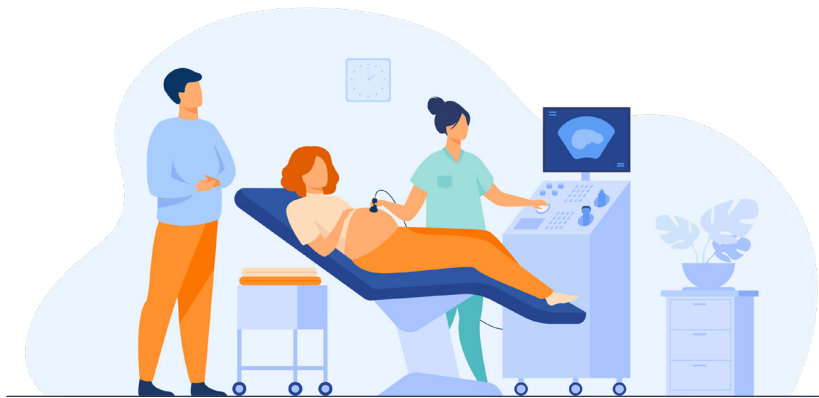
Als alternatief is het mogelijk om een **vruchtwaterpunctie** te doen, een onderzoek dat kan worden gedaan in het tweede trimester van de zwangerschap - bij voorkeur tussen week XV en XVII - waarbij vruchtwater wordt



afgenomen. De moleculaire diagnose is in dit geval complexer en duurt langer (zelfs 3-4 weken).

Tot slot is **funiculocentese** of **cordocentese** de laatste invasieve prenatale diagnosetechniek, omdat deze kan worden uitgevoerd tussen de 18e en 20e week van de zwangerschap. Bij deze test wordt er bloed afgenomen van de navelstreng, maar aangezien deze methode laat in de zwangerschap wordt uitgevoerd, is een moleculaire diagnose niet tijdig gegarandeerd voor een eventuele zwangerschapsonderbreking.

Met al deze methoden is het mogelijk om het DNA van de foetus te analyseren en zo een accurate en min of meer vroege diagnose van de ziekte te stellen door de veroorzakende mutatie te identificeren. In het geval dat een prenatale diagnosemethode een mutatie in het dystrofine gen aantoonde, kan het stel beslissen om de zwangerschap voort te zetten of af te breken, volgens het tijdschema van de Italiaanse wet. Daarom is het belangrijk om de genetische consulten zo vroeg mogelijk uit te voeren om toegang te hebben tot een vroege prenatale diagnosetechniek (mogelijk vlokcentest).



Niet-invasieve prenatale diagnosetechnieken

De beschreven technieken zijn ingrijpend en hebben een risico (variërend van 0,2% tot 2%) op een miskraam. Om deze reden worden niet-invasieve prenatale diagnosetechnieken, zoals "**niet-invasieve prenatale tests**" ("**Non-invasive prenatal testing- NIPT**"), de laatste jaren steeds algemener, die momenteel nog niet binnen de NHS worden aangeboden, maar wel al door de regio's Toscane en Emilia Romagna in proefprojecten. In vergelijking met vlokcentests en vruchtwaterpuncties wordt deze test niet-invasief uitgevoerd: het DNA van de foetus wordt geanalyseerd in het bloed van de moeder. Er is aangetoond dat er vanaf het eerste trimester van de zwangerschap vrij DNA van foetale oorsprong in het bloed van de moeder zit dat gemakkelijk en niet-invasief kan worden teruggewonnen en gebruikt om bepaalde foetale ziekten te bestuderen.

Dit onderzoek, dat vanaf de 9e week van de zwangerschap kan worden uitgevoerd, maakt het dus mogelijk om betrouwbaar, nauwkeurig en niet-invasief het **geslacht van het ongeboren kind** vast te stellen en maakt het mogelijk om te screenen op de meest voorkomende ziekten die verband houden met chromosoomafwijkingen (zoals het syndroom van Down of trisomie van chromosoom 21). De diagnose van de causatieve mutatie in het dystrofine gen is momenteel niet mogelijk via NIPT en moet nog verder technisch gevalideerd worden om in een diagnostische context gebruikt te kunnen worden.

Als we het geslacht van het ongeboren kind weten door middel van NIPT, kunnen we gerichte moleculaire onderzoeken uitvoeren met invasieve methoden (vlokcentest of vruchtwaterpunctie), om ons vervolgens alleen te richten op zwangerschappen met mannelijke foetussen en invasieve procedures te vermijden als de zwangerschappen vrouwelijke foetussen bevatten.

Genetische diagnose vóór de implantatie

Een procedure die prenatale diagnosetechnieken kan aanvullen - en die sinds kort beschikbaar is voor vrouwen met een genetische ziekte binnen de NHS - is de **Preimplantatie Genetische Diagnose** ("**Preimplantation Genetic Diagnosis**" - PGD).



GENETISCHE **DIAGNOSE**

PGD vertegenwoordigt een nieuwe methodologie, complementair aan prenatale diagnosetechnieken, die het mogelijk maakt om de aanwezigheid van genetische ziekten of chromosoomveranderingen te identificeren in embryo's die in vitro gegenereerd zijn bij koppels met een hoog reproductierisico.

PGD is een combinatie van **medisch geassisteerde voortplantingstechnieken (PMA)** en het nieuwste onderzoek op het gebied van genetica.

PMA verwijst naar alle procedures waarbij mannelijke geslachtscellen (spermatozoa), vrouwelijke geslachtscellen (oöcyten) of embryo's worden behandeld als onderdeel van een project om een zwangerschap tot stand te brengen.

Naargelang het geval kan PMA gebruikmaken van verschillende technieken, van de minder invasieve Level I tot de meer complexe Level II en III procedures.

Voor een pre-implantatiediagnose voor DMD/BMD wordt aangeraden om technieken van level II te gebruiken, d.w.z. IVF (waarbij de bevruchting buiten het lichaam van de vrouw plaatsvindt en de resulterende embryo's in de baarmoeder worden geplaatst) en ICSI (waarbij één zaadcel rechtstreeks in de eicel wordt geïnjecteerd).

Stellen die toegang vragen tot pre-implantatiediagnostiek zullen starten met een PMA-cursus, waarbij eicellen kunnen worden teruggehaald om te worden bevrucht met spermatozoa van de vader. Zodra de bevruchting heeft plaatsgevonden, worden één of twee cellen (blastomeren) genomen uit embryo's in een vroeg ontwikkelingsstadium (3 dagen). Het DNA uit deze cellen zal op een specifieke manier geanalyseerd worden, al naar gelang het type genetische of chromosomale ziekte dat gediagnosticeerd moet worden. Alleen embryo's die niet door de genetische aandoening zijn aangetast, worden daarom in de baarmoeder geplaatst.

Op die manier maakt PGD (dat nu ook kan worden voorgesteld en technisch kan worden uitgevoerd voor andere genetische aandoeningen dan DMD/BMD) het mogelijk om het gebruik van therapeutische abortus te vermijden. Voor meer informatie over de centra (openbaar en privé) die PMA verrichten en de gebruikte technieken kunt u terecht op de website van het Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it/rpma).

PRAKTISCHE ASPECTEN EN HET VOORSCHRIJVEN VAN GENETISCHE TESTS BIJ DE NATIONALE GEZONDHEIDSDIENST

BMD komt zelden voor volgens ministerieel besluit nr. 279/2001 en het daaropvolgende DPCM 12 januari 2017 (O.J. nr. 65, 18.03.2017). De aanduiding als zeldzame ziekte heeft een aantal uiterst belangrijke voordelen voor de gezondheid van patiënten en hun familie, zowel in de diagnostische fase als nadat de diagnose is gesteld. Dat is ook zeer relevant met het oog op de chronische aard van de ziekten en de talrijke gezondheidsinterventies die nodig zijn om de BMD-patiënt en zijn of haar familie te beheren en te verzorgen.

In de pre-diagnostische fase is het bij alle recepten die nodig zijn om het diagnostische vermoeden te bevestigen of uit te sluiten, om toegang te krijgen tot genetische counseling en om de genetische test uit te voeren, mogelijk om **vrijstellingscode R99** [Diensten nodig bij diagnostisch vermoeden van een zeldzame ziekte (ex art. 5 lid 2 van Ministerieel Besluit 18.05.2001 nr. 279)].

Dezelfde **R99-code** moet worden gebruikt voor de codering van genetisch onderzoek van familieleden van de patiënt (mogelijke vrouwelijke dragers). De code-R99 kan alleen door de specialist worden aangegeven op een openbaar receptenblok.

Als de diagnose eenmaal is vastgesteld, moet een patiënt met BMD worden **gecertificeerd als een zeldzame patiënt**. Hiervoor moet de patiënt zich aanmelden bij het Nationale Register Zeldzame Ziekten om zijn ORPHA-code te ontvangen die hem **vrije toegang geeft tot alle gezondheidszorgdiensten** die verband houden met zijn ziekte en met gefaciliteerde excellentiepaden binnen de Europese Referentienetwerken (ERN's, <https://ern-euro-nmd.eu>). Daarom is het essentieel dat de patiënt op het moment van diagnose geregistreerd wordt in de regionale registers die daarna worden opgenomen in het nationale register dat wordt beheerd door het Istituto Superiore di Sanità (IIS). Er zijn centra en certificerende artsen aangewezen in alle Italiaanse regio's en patiënten moeten zelf specifiek bij de arts hun certificering vragen en hun code en specifieke certificaat krijgen, dat vervolgens moet worden getoond voor eventuele toekomstige gezondheidsbehoeften.

Gezondheidsvoorschriften (op een SSN-recept) voor de toegang tot genetische consulten kunnen worden opgesteld door een huisarts of een specialist (zoals een neuroloog of kinderarts), terwijl verzoeken (ook op een SSN-recept) voor genetische tests alleen kunnen worden ingediend bij een specialist (elke branche).

Op het recept moet je de vrijstellingscode invullen om in aanmerking te komen voor gratis diensten, de vrijstellingscode kan ook worden gebruikt voor de dragerschapstest of prenatale diagnostiek, die dan is vrijgesteld van betaling.

Psychologische aspecten in genetisch en familie consult

Psychologische aspecten in een genetisch consult

Als de moeder drager van de ziekte bleek te zijn en het stel nog een zwangerschap wil, kan een ruimte om de ervaringen die in deze fase kunnen ontstaan te verwelkomen en te delen, een grote steun zijn. Preconceptietherapie is een hulpmiddel dat het stel kan gebruiken, met de hulp van een psycholoog, om dit belangrijke traject zo goed mogelijk te doorlopen.

Psychologische ondersteuning tijdens genetisch consult

De periode van het genetisch onderzoek is absoluut een tijd van afwachten waarbij de hoop op goed nieuws wordt afgewisseld met de angst om drager te zijn. Dikwijls kan de persoon die geconfronteerd wordt met een diagnostisch traject ongebruikelijke emotionele reacties vertonen in verhouding tot zijn/haar normale functioneren, waardoor hij/zij angst ervaart en niet in staat is om de wachttijd aan te kunnen. Om de ervaren emotionele toestand te beheersen, kan de steun van een professionele psycholoog, waarmee je gedachten en ervaringen kunt delen, strategieën kunt identificeren om met deze tijd van opschorting om te gaan en de betekenis en waarde van de gevoelde emoties kunt erkennen, belangrijk en zeer behulpzaam zijn.



Voornaamste ervaringen van vrouwelijke dragers en psychologische ondersteuning

Wanneer de moeder ontdekt dat ze drager is van de ziekte, kan ze desoriëntatie, schuldgevoelens, hulpeloosheid, woede en moedeloosheid ervaren. Met zijn partner wordt hij geconfronteerd met ontgoocheling over zijn levensproject.

Het is lastig om te bepalen welke manier het meest geschikt is om met de situatie op te lossen; het is zeker van belang om de juiste aandacht te besteden aan psychische verschijnselen die het persoonlijke en familiale evenwicht kunnen verstoren:

Angst, slaperigheid, tachycardie, buitensporige zorgen over de toekomst van het kind en de eigen gezondheid

Stemmingswisselingen: de situatie niet aankunnen, gevoel van onrechtvaardigheid en machteloosheid over wat er is gebeurd, schuldgevoel

Concentratieproblemen, herhaaldelijk denken, prikkelbaarheid, terugtrekken

In deze moeilijke fase is het raadzaam om psychologische ondersteuning te krijgen, om de eventuele start van individuele, relatietherapie of gezinstherapie te evalueren, die het mogelijk maakt om de ervaringen te verwerken en de middelen te identificeren die nodig zijn om de emotionele last van de diagnose en de gezinsreorganisatie die deze met zich meebrengt aan te kunnen.

4



NEUROMUSCOLAIRE **BEHANDELING**

NEUROMUSCOLAIRE **BEHANDELING**

Het hoofddoel van neuromusculaire behandeling van een patiënt met BMD is het behoud van kracht en motoriek.

WELKE BEOORDELINGEN JE MOET MAKEN EN WAAROM

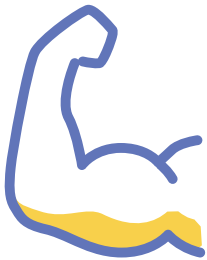
Een patiënt met BMD moet regelmatige klinische controles krijgen bij een specialist die de natuurlijke geschiedenis van de ziekte kent en de nodige expertise heeft om de evolutie te volgen. De specialist moet dus in staat zijn om preventieve therapieën toe te passen en vroegtijdig in te grijpen bij de verschillende complicaties die deze ziekte met zich meebrengt.

De klinische symptomen en verschijnselen van BMD zijn zeer verschillend, zowel in de leeftijd waarop ze ontstaan als in de manier waarop ze evolueren, en daarom kunnen klinische controles ook een verschillende timing hebben, afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en de klinische verschijnselen. In de vroege stadia van de ziekte, eerste en tweede tien dagen, presenteren jongens zichzelf vaak met een geïsoleerde verhoging van CK of een intolerantie voor inspanning (begin van pijn tijdens lichamelijke activiteit). In deze fase worden jaarlijkse klinische controles voor motorische beoordeling aanbevolen. Als de eerste symptomen van spierzwakte of initiële gewrichtsretracties verschijnen (typisch is de neiging om op de tenen te lopen, een teken van initiële achillespeesspanning), is het belangrijk om halfjaarlijkse controles uit te voeren.



De klinische tests die worden uitgevoerd moeten gericht zijn op de evaluatie van:

Spierkracht: kunnen handmatig worden gemeten (met behulp van de conventionele MRC-schaal van spierkracht, die is gebaseerd op de uitvoering van bewegingen door de patiënt tegen de weerstand die door de operator wordt uitgeoefend) of door middel van apparaten (dynamometers, vast of mobiel) die het mogelijk maken om de kracht van verschillende spiergroepen gevoeliger en kwantitatief te meten. Afhankelijk van de mate van spierzwakte en de snelheid van progressie wordt het revalidatieprogramma gericht op actieve, actief ondersteunde of passieve mobilisatie van verschillende spiergroepen opgezet.



Gezamenlijke bewegingen: bij de beoordeling van een patiënt met BMD is het belangrijk om het verschijnen of de progressie van gewrichtsstijfheid of spier-pees-retracties in de gaten te houden. Waar gewrichtsretractie of stijfheid wordt geconstateerd, is het van belang om revalidatie-interventies op te zetten, zoals rekoefeningen of het gebruik van positioneringsorthesen om vervormingen van de extremiteiten tegen te gaan.



Snelheid bij motorische functies: erg nuttig is het gebruik van getimede tests (tijd die nodig is om op te staan van de grond, een route te lopen, verschillende trappen op en af te gaan). Dit levert waardevolle informatie op over hoe de ziekte zich bij de patiënt ontwikkelt en hoe hij of zij op de behandeling reageert.



Beoordelingsschalen voor motorische functies: met beoordelingsschalen voor de motorische functie kunnen individuele vaardigheden van patiënten worden gescoord (bijv. springen, op een been staan, opstaan van de grond, enz.) waarvoor het gebruik van verschillende spieren nodig is (in tegenstelling tot de evaluatie van spierkracht met de MRC-schaal of dynamometer, die slechts één spier tegelijk beoordelen). Er bestaan veel klinische schalen en sommige daarvan worden internationaal gebruikt en gevalideerd. Deze zijn eenvoudig toe te dienen, al is het belangrijk dat de beoordelaar instructies heeft gekregen over hoe hij ze moet toepassen. Het gebruik van deze schalen laat toe om de klinische veranderingen van de patiënt in de loop van de tijd te volgen en om het effect van een revalidatiebehandeling, een medicijn of gewoonweg het natuurlijke verloop van de ziekte te begrijpen.





Magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)

van spieren: MRI is een radiologische methode waarbij de gezondheid van skeletspieren kan worden bestudeerd zonder blootstelling aan röntgenstralen. De nieuwe radiologische methoden bieden de mogelijkheid om zowel kwalitatieve als kwantitatieve metingen van de gehele skeletmusculatuur uit te voeren in één enkel onderzoek. Het onderzoek kan zonder verdoving worden uitgevoerd en kan ook worden aangeboden aan kinderen vanaf 9-10 jaar. Dit onderzoek geeft, samen met de klinische evaluatie, veel informatie en kan zelfs kleine veranderingen in het spierweefsel detecteren.

Vragenlijsten over de kwaliteit van leven en persoonlijke autonomie in het dagelijks leven: deze vragenlijsten bieden de mogelijkheid om te onderzoeken wat de problemen van de patiënt zijn bij de activiteiten van het dagelijks leven, waardoor de artsen die de patiënt volgen hulpmiddelen kunnen bieden om de autonomie te verbeteren.

FARMACOLOGISCHE BEHANDELINGEN VOOR SKELETSPIEREN

Voor BMD bestaan er tot op heden geen farmacologische behandelingen met bewezen klinische werkzaamheid en gecodificeerde richtlijnen.

Bij DMD wordt het therapeutisch effect van glucocorticoïden of 'steroïden' (GC) erkend. Van chronisch GC-gebruik is met name aangetoond dat het de spierkracht verhoogt, het verlies van het loopvermogen vertraagt, het risico op scoliose vermindert en de ademhalingsfunctie behoudt. GC vertraagt de spierdegeneratie door een rechtstreeks ontstekingsremmend effect op de spier en door het verminderen van spierbeschadigende effecten die worden uitgelokt door het dystrofine-defect en ontsteking.

In BMD zijn nooit gecontroleerde klinische studies uitgevoerd om een mogelijk positief effect van GC's aan te tonen, mede gezien de grote klinische (asymptomatische patiënten en patiënten met ernstige krachtdeficiëntie) en biochemische variatie van BMD (verschillende mutaties met verschillende dystrofinespiegels in de spier), waardoor er niet gemakkelijk een homogene groep patiënten met dezelfde kenmerken kan worden geïdentificeerd.

Omdat de biologische processen die verantwoordelijk zijn voor spierdegeneratie bij patiënten met BMD echter vergelijkbaar zijn met, zij het milder dan, de mechanismen die worden waargenomen bij DMD, is het veilig om aan te nemen dat GC ook een beschermende rol zouden kunnen spelen bij BMD. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur meerdere meldingen van patiënten met BMD die behandeld werden met GC en baat hadden bij de therapie.

Daarom is het belangrijk om GC te beschouwen als een therapeutische optie, zelfs bij patiënten met BMD, waarbij de leeftijd van het begin van de symptomen en het klinische verloop goed in overweging moeten worden genomen bij de keuze van de behandeling, waarbij deze therapie, op advies van de verwijzende neuroloog/neuropsychiater, eventueel alleen gereserveerd moet worden voor patiënten met progressieve spierzwakte. De specialist zou deze optie daarom moeten beschouwen als een 'gepersonaliseerde therapie'. Als eenmaal besloten is om GC-therapie te starten, is het nodig om de positieve effecten en mogelijke bijwerkingen van steroïden in de loop van de tijd zorgvuldig in de gaten te houden.

Bij patiënten met BMD die op ontwikkelingsleeftijd worden gediagnosticeerd en chronische GC-therapie krijgen, is het belangrijk om de puberteitsontwikkeling te volgen om eventuele hormoondeficiënties te identificeren en indien nodig vervangingstherapie te bieden.

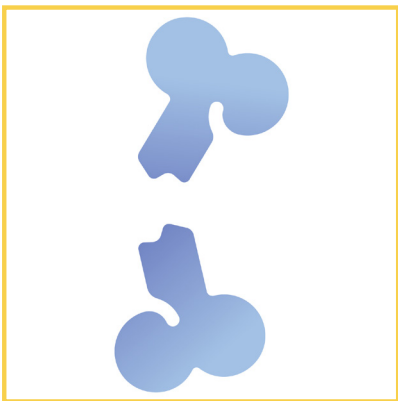
Bij deze patiënten is er sprake van een aandoening die hypogonadisme wordt genoemd en die een vermindering inhoudt van de productie van hormonen die niet alleen betrokken zijn bij seksuele rijping, maar ook bij staturele groei. Daarom is er sprake van een groeiachterstand in termen van gestalte en van verschillende metabole complicaties. De inname van GC kan het testosteron-

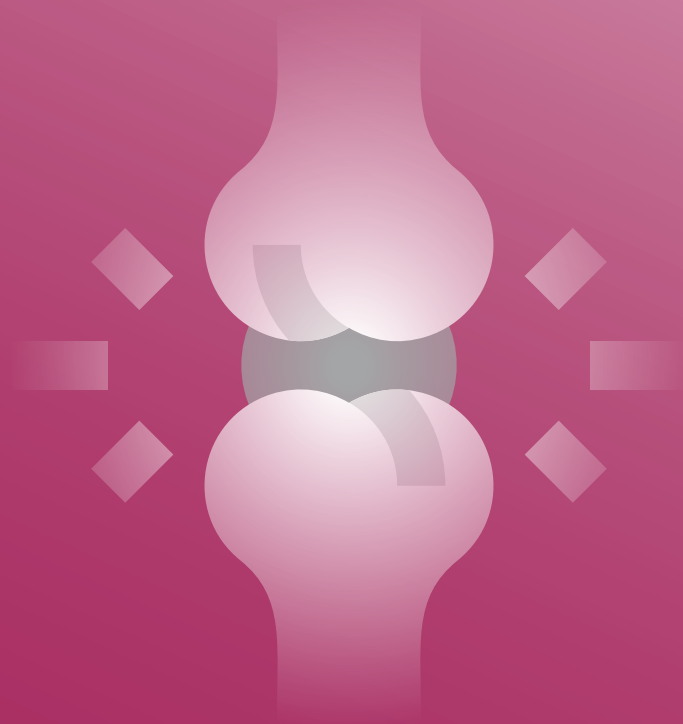


gehalte in het serum (bloed) beïnvloeden, het verlagen en zo bijdragen tot zowel groeiachterstand als botverzwakking.

Een behandeling met testosteron, dat een van de gebrekshormonen is bij hypogonadisme, kan het bewegingsapparaat aanzienlijke voordelen opleveren, met een toename in spiermassa en spierkracht en positieve effecten op de gezondheid van de botten. Dit hormoon kan via injecties of pleisters worden ingenomen en bij het bepalen van de dosering wordt rekening gehouden met de beginserumniveaus van de patiënt.

Onder de verschillende effecten, positief en negatief, veroorzaakt door GC, is er een gevaarlijke complicatie verbonden aan een abrupte onderbreking van de inname: de zogenaamde 'bijniercrisis'. Fysiologisch gezien wordt cortisol geproduceerd door de bijnier, een soort hormoon dat nuttig is bij het omgaan met stressvolle situaties; als het van buitenaf wordt ingenomen, zoals in het geval van spierdystrofie-patiënten die chronische GC-therapie krijgen, wordt de interne productie verminderd. In het geval van een abrupte stopzetting van de inname van GC of in geval van een verhoogde behoefte in het lichaam (bijvoorbeeld na een fractuur of operatie), kan een bijniercrisis optreden. Dit is echt een medisch noodgeval dat te herkennen is aan uitdroging en een toestand van verwarring, hoofdpijn, plotselinge daling van de bloeddruk, tachycardie, zweten en soms braken. In dit geval is het aan te raden om onmiddellijk naar de eerste hulp te gaan.





GEZONDHEID VAN BOTTEN

5



Het bot heeft een belangrijke mechanische functie voor het ondersteunen en in stand houden van de houding en beweging, via de aanhechting van spierpezen op het bot zelf. Door deze functie is het noodzakelijk dat de structuur van het bot zich aanpast aan de behoeften van het individu om beter te kunnen reageren op de verschillende eisen in het dagelijks leven. Een dun persoon bijvoorbeeld met weinig spiermassa heeft een dunner en over het algemeen minder sterk bot, terwijl een gespierde atleet meestal een steviger bot heeft. Dit biologische profiel van botten wordt in de eerste plaats gereguleerd door de genen die we erven, de voeding en lichaamsbeweging waaraan we ons lichaam blootstellen. Het bot is in staat om zijn omvang en structuur, inclusief zijn samenstelling, gedurende het hele leven van een individu te reguleren, van geboorte tot dood, door de productie van stoffen die worden afgescheiden door organen op afstand (endocriene hormonen) of door het bot zelf (cytokinen) die worden aangemaakt op basis van de behoeften waarop het bot zelf moet reageren.

De spieractiviteit is één van de belangrijkste regelgevende factoren van dit 'botmetabolisme' en het werkt vanaf de eerste stadia van de skeletgroei, waardoor het bot steeds sterker wordt naarmate de groei vordert, totdat het een 'piekbotmassa' heeft bereikt, die de botmassa vormt die het individu zijn hele leven lang zal vergezellen en die onvermijdelijk zal uitdunnen tijdens de ouderdom. Een hoge piekbotmassa betekent dat we meer botreserve hebben wanneer de ouderdom ons dwingt om die uit te geven.

Spierziektes hebben altijd een negatieve impact op de gezondheid van de botten, en ziektes die al optreden in de prepuberteit, zoals BMD, maken het moeilijk om een goed niveau van piekbotmassa te bereiken en belemmeren het behoud van een goede gezondheid van de botten. In principe kan het bot van iemand met BMD fragieler zijn dan dat van een gezonde leeftijdsgenoot, waardoor het zelfs bij een klein trauma kan breken.

Bij patiënten die glucocorticoïden (GC) gebruiken, moet eraan worden herinnerd dat deze geneesmiddelen de broosheid van de botten kunnen bevorderen door een verlaging van het mineraalgehalte. Hierdoor zijn de botten eerder verzwakt dan bij mensen van dezelfde leeftijd, met een verhoogd risico op breuken door een klein trauma, vooral in de wervels en lange botten, zoals het dijbeen of scheenbeen. Een fractuur is een erg negatieve ervaring in de klinische geschiedenis van de ziekte omdat het kan leiden tot een verdere beperking van het loopvermogen en de dagelijkse levensverrichtingen.

De eerste aanbeveling om de gezondheid van het bot te beschermen, is beweging aan te moedigen, binnen de beperkingen en mogelijkheden van de patiënt, en deze in de open lucht uit te voeren; lichaamsbeweging en gerichte fysiotherapie laten de spieren bewegen en zorgen ervoor dat het bot gestimuleerd wordt. Buitenactiviteit is nuttig om een goede vitamine D-productie door de huid te bevorderen. Bovendien is een gezonde, evenwichtige voeding met de juiste hoeveelheid vitaminen en calcium belangrijk; een tekort aan deze voedingsstoffen kan worden aangevuld met supplementen (van calcium en vitamine D) in de vorm van flesjes of tabletten die moeten worden ingenomen volgens voorschrift van een arts, dat altijd moet worden ingenomen bij chronisch GC-gebruik.

Om het gebrek aan deze stoffen nauwkeuriger te kunnen kwantificeren, is het nuttig om jaarlijks bloedmonsters te nemen om het gehalte aan 25-hydroxy vitamine D [25(OH)D] te meten (dit is de referentiemetabooliet voor het beoordelen van het vitamine D-niveau in het bloed en dus van mogelijke hypovitaminose) en de voedingsinname van calcium te bepalen met behulp van vragenlijsten die gemakkelijk beschikbaar zijn op internet of via apps, waarmee men nauwkeurig en in een paar minuten de dagelijkse hoeveelheid kan berekenen in vergelijking met de aanbevolen hoeveelheid op basis van de leeftijd van de patiënt. (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>).

Ten slotte is het belangrijk om patiënten met BMD periodiek te onderwerpen aan een specifiek onderzoek dat de botdichtheid kwantificeert (zogenaamde botdensitometrie of MOC). Met deze methode is het mogelijk de minerale massa en botdichtheid te meten met scans van de wervelkolom in de lendenwervels en het hele lichaam en deze scans moeten minstens elke 24 maanden worden uitgevoerd.

Deze techniek maakt gebruik van röntgenstralen, maar met een zeer lage dosis in vergelijking met gewone radiografie. Bij aanhoudende rugpijn kan het echter nuttig zijn om de persoon te laten onderzoeken met röntgenstralen met zijwaartse projectie om de wervelkolom te beoordelen en na te gaan of er geen breuken in de structuur (fracturen) van de wervels zijn.

Het monitoren van de botdichtheid en botstructuur bij patiënten met een risico op fracturen is handig om het optreden van nieuwe fracturen tegen te gaan en eventueel een therapie te starten met specifieke medicijnen voor botgezondheid, zoals bisfosfonaten, die de sterkte van de botten vergroten doordat ze de botresorptie remmen, die overmatig kan zijn als gevolg van een gebrek aan spieractiviteit en chronisch cortisongebruik.

ORTHOPEDISCHE BEHANDELING

De orthopedische behandeling van de patiënt met BMD heeft als voornaamste doel het loopvermogen zoveel mogelijk te controleren en te verlengen en, in gevorderde stadia, de rolstoelhouding te optimaliseren.



Tijdens de loopfase is het aan te raden dat de patiënt zoveel mogelijk een goede algemene gewrichtsbouw en symmetrie in de ondersteuning van de voeten behoudt om het ontstaan van contracturen/retracties te voorkomen die op den duur kunnen leiden tot gewrichtsdeformiteiten, die moeilijk te corrigeren zijn met fysiotherapie. In dit stadium wordt het aanbevolen om 's nachts been-voetorthesen te gebruiken, vooral wanneer het enkelgewricht minder goed begint te bewegen. Deze orthesen zorgen ervoor dat de voet in een neutrale positie wordt gestabiliseerd en worden op maat gemaakt om aan de kenmerken van de drager te voldoen. Het is beter om ze 's nachts te gebruiken, zodat de proefpersoon ze beter aankan en de orthesen hun functie kunnen vervullen, namelijk gewrichtsdeformiteiten voorkomen door gewrichts- en spierstructuren die het risico lopen terug te trekken, langdurig uit te rekken.



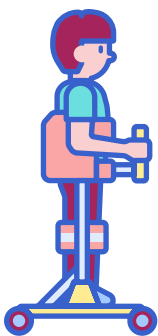


GEZONDHEID VAN BOTTEN

Om het verlies van mobiliteit uit te stellen, kunnen been-enkel-voetorthesen worden gebruikt: deze worden gedragen tijdens het lopen voor hun ondersteunende werking, waardoor de patiënt langer kan blijven staan en het gebruik van de rolstoel wordt uitgesteld.

In dit stadium kunnen zogenaamde 'functionele' operaties nuttig zijn, aangezien dit kleine operaties betreft om een verkorte pees te verlengen (meestal een teruggetrokken achillespees die een klompvoet veroorzaakt, d.w.z. de voet die de neiging heeft om alleen met de tenen op de grond te rusten). Minder vaak en in speciale gevallen kunnen ook andere verkorte pezen, zoals de achterste pezen van het dijbeen (wat een gebogen knie veroorzaakt) of de laterale pezen van het dijbeen (wat leidt tot gedwongen abductie van de heup) of het transpositioneren van een pees op een ander gewrichtsoppervlak zodat deze de functie vervult die niet langer wordt vervuld door de pees die hij vervangt (transpositie van de tibialis posterior), verlengd worden. Deze ingrepen worden op individuele patiëntbasis overwogen, waarbij de mogelijkheid van een succesvol resultaat en de garantie van een functioneel herstel zorgvuldig worden beoordeeld.

In de niet-ambulante fase dient de patiënt zich aan te passen aan het gebruik van de rolstoel, die alle technische kenmerken moet hebben om verslechtering van de houding te voorkomen en het maximale vermogen van de patiënt tot interactie met de buitenwereld zo lang mogelijk in stand te houden. Het is voor een ervaren team belangrijk om houdingssystemen en kussens die de patiënt vasthouden te evalueren, om te voorkomen dat de patiënt afwijkende houdingen aanneemt en om de juiste ontlasting van gebieden die meer druk ondervinden



op het steunvlak te bevorderen, en om de steunen voor rustende armen en voeten correct uit te lijnen in termen van voldoende hoogte en lengte. Statische orthesen kunnen ook overdag worden gebruikt, mits ze goed worden verdragen door de patiënt, voor zowel de onderste ledematen, om veranderingen in de structuur van de voet te voorkomen, als voor de bovenste ledematen, om een goede manuele grip te behouden en de patiënt in staat te stellen interactie te hebben met zijn of haar omgeving. Een handige hulp is het gebruik van statische tafels: deze hulpmiddelen maken veilig staan mogelijk en kunnen ook thuis worden gebruikt.



Belangrijk in dit stadium is de invoering van transferplanken en glijders om verplaatsingen in huis van de rolstoel naar de verschillende ondersteuningsoppervlakken mogelijk te maken.

Het is essentieel om te blijven lopen en een correcte houding aan te nemen om een gevreesde complicatie te voorkomen: scoliose.

Scoliose is een misvorming van de wervelkolom (die de neiging heeft om zijdelings te buigen) die bij deze patiënten optreedt als gevolg van een zwakte van de spieren die de rug recht en uitgelijnd houden. Op lange termijn en als de vervorming van de wervelkolom verergert, kan scoliose ook leiden tot ademhalingscomplicaties.

Belangrijk is om vooraf de uitlijning van de wervelkolom te controleren door middel van röntgenfoto's die rechtopstaand gemaakt moeten worden, jaarlijks voor scoliotische krommingen $<20^\circ$ en minstens elke zes maanden wanneer $>20^\circ$ (de graden van een kromming worden gemeten op een röntgenfoto in een antero-posterieure projectie van de wervelkolom door een ervaren arts).

Het gebruik van een korset in een vroeg stadium, om de juiste uitlijning van de wervelkolom te stimuleren, wordt tot nu toe over het algemeen niet aanbevolen; in bepaalde gevallen, na een nauwkeurige beoordeling van de mate van flexibiliteit van de scoliose door een ervaren arts, kan een korset worden gebruikt om te voorkomen dat de curve verergert. Wanneer de patiënt in een rolstoel zit, kan het nuttig zijn om een op maat

gemaakt houdingssysteem te introduceren om te zorgen voor correcte en symmetrische ondersteuning in een zittende positie.

Wanneer er sprake is van ernstige scoliose, kan er een operatie worden aanbevolen om de wervelkolom zoveel mogelijk uit te lijnen en te voorkomen dat de misvorming verergert door het gebruik van staven en schroeven.

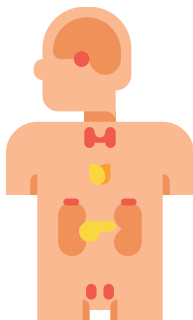


Bij lange botbreuken, die veel voorkomen bij deze mensen, wordt de orthopedische ingreep gebaseerd op de behoeften en mogelijkheden van de patiënt. Bijvoorbeeld, voor breuken van het dijbeen of been, als de patiënt ambulant is, verdient het de voorkeur om te opereren met interne fixators om een snelle revalidatie te kunnen uitvoeren. Bij niet-ambulante patiënten daarentegen wordt de voorkeur gegeven aan fixatie met gips of braces om het lassen van het bot te vergemakkelijken bij patiënten die het gebroken ledemaat toch niet zouden kunnen belasten.

De behandeling van een patiënt met BMD die een breuk heeft opgelopen, kan niet worden losgekoppeld van discussies met familieleden en de eigen behoeften van de patiënt.



Een gevaarlijke complicatie van de fractuur is een **vetembolie**, d.w.z. een stukje **vetweefsel** dat vanaf de plaats van de fractuur in de bloedsomloop terecht komt en ter hoogte van de longen kan stoppen en een ademhalingscrisis kan veroorzaken. Wanneer een patiënt met BMD valt en/of breuken krijgt, is het altijd raadzaam om hem naar de spoedeisende hulp te brengen voor de juiste behandeling van de aandoening, inclusief het voorkomen van deze complicatie.



ENDOCRINOLOGISCHE BEHANDELING

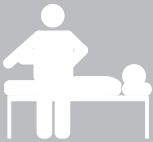
Bij de patiënt met BMD die op een ontwikkelde leeftijd wordt gediagnosticeerd, is het belangrijk om de groeiparameters (lengte en gewicht) en de puberteitsontwikkeling te controleren om eventuele hormoondeficiënties te identificeren en een mogelijke vervangingstherapie te bieden. Metabolische veranderingen kunnen ook het gevolg zijn van ondervoeding, vooral in een gevorderd stadium wanneer ademhalingscomplicaties een verhoogde calorie-inname vereisen. Verder kunnen diabetes en obesitas veel voorkomen, wat in de hand wordt gespeeld door zowel de beperkte bewegingsvrijheid als de mogelijke beperking in een rolstoel.

Obesitas moet worden bestreden met een evenwichtige voeding, rekening houdend met de resterende hoeveelheid lichamelijke activiteit, vermindering van de calorie-inname in geval van gewichtstoename en verlies van mobiliteit, en met de juiste inname van micronutriënten, vooral calcium en vitamine D.

6



NEURO-MOTORISCH REVALIDATIE- MANAGEMENT



NEURO-MOTORISCH REVALIDATIEMANAGEMENT

De optimalisatie van multidisciplinair klinisch beleid, met inbegrip van de spiercomponent, hart- en ademhalingsfunctie, voedings- en gastro-intestinale aspecten, fysiotherapie en psychologische ondersteuning, heeft in de afgelopen 30 jaar geleid tot een verlenging van de levensverwachting bij zowel DMD als BMD, een algemeen verbeterd cardiorespiratoir welzijn, een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames en daardoor een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven.

Voor een effectieve neuro-motorische revalidatie hebben BMD-patiënten een multidisciplinair team nodig dat hen helpt bij revalidatie, 'habilitatie' en educatie om de oefeningen af te stemmen op de klinische spier- en cardiologische toestand. Het team bestaat uit de kinderneuroloog/neuropsychiater, cardioloog, longarts, fysiatr, fysiotherapeut en hulptherapeut, ergotherapeut, logopedist en orthopeed. Deze professionals interveniëren op basis van de klinische vorm van de patiënt.



TIJDSHEMA EN DOELSTELLINGEN VAN DE EVALUATIE

Een multidisciplinaire evaluatie moet elke 10-12 maanden worden gedaan of vaker als de patiënt zijn of haar loopvermogen heeft verloren of cardiomyopathie heeft.

De doelstellingen van rehabilitatie in BMD zijn:

behoud van autonomie

**de evolutie van symptomen
vertragen**

complicaties voorkomen

Daarom kan een revalidatie-interventie zijn:

preventief

curatief

compenserend

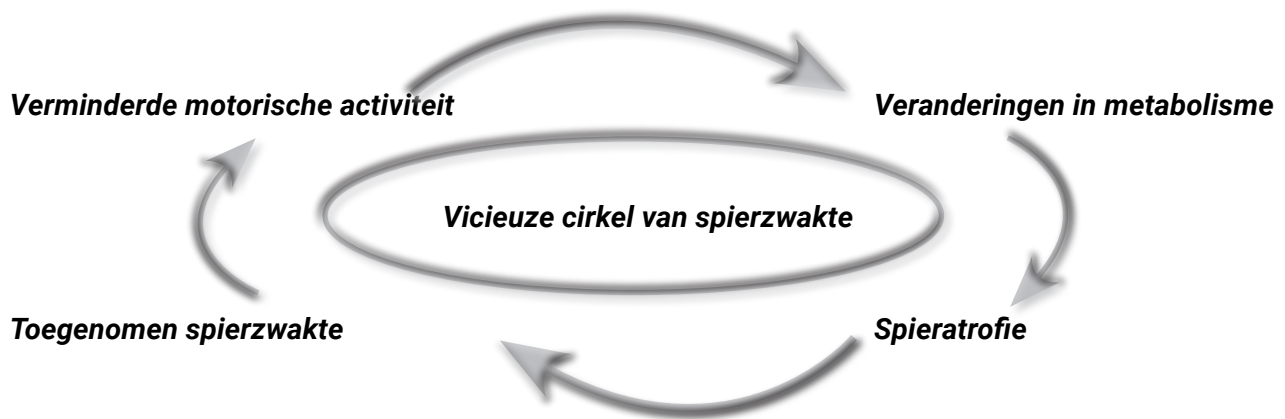
DE INTERVENTIES

Lichaamsbeweging

Lichaamsbeweging is een geplande en gestructureerde fysieke activiteit die regelmatig wordt beoefend met als doel een goede conditie te verbeteren of te behouden. Het is bekend dat lichaamsbeweging een gunstig effect heeft op de spieren en zorgt voor meer kracht en spieruithoudingsvermogen. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat ongecontroleerde lichaamsbeweging een averechts effect kan hebben op de dyrofische spier.

Aan de andere kant is aangetoond dat aerobe spiertraining van lage intensiteit het fysieke welzijn van patiënten met BMD en spierkracht in specifieke gebieden verbetert, waarbij geen spierschade wordt veroorzaakt (geen veranderingen in CK-niveaus of spiermorfologie bij biopsie) en/of hartschade, en met voordelen die na verloop van tijd blijven bestaan en geassocieerd worden met een algehele verbetering van de gezondheid en het psychofysisch welzijn.

NEURO-MOTORISCH REVALIDATIEMANAGEMENT



AFBEELDING 2: VERANDERINGEN IN SKELETSPIEREN GERELATEERD AAN 'NIET-GEBRUIK'.

Het is eveneens bekend dat atrofie door niet-gebruik (gebrek aan lichaamsbeweging), gelinkt aan het gebrek aan mechanische spierbelasting, een vermindering van de spiermassa en bijgevolg van het aantal spiervezels veroorzaakt.

Bij BMD (net als bij andere spierdystrofieën) kan spierzwakte leiden tot een zittende levensstijl, waarbij een zittend leven leidt tot een vermindering van de spiermassa en veranderingen in het metabolisme en een mogelijke toename van het lichaamsgewicht met een nog verdere vermindering van de motorische activiteit en een vermindering van de kracht die de spier kan opwekken, wat de spierzwakte nog verergert.

Samengevat:

- De reactie op inspanning is specifiek en hangt samen met twee factoren: het type inspanning (intensiteit, duur en frequentie) en de klinische conditie van de patiënt.
- Aerobe lichaamsbeweging is goed te verdragen, veilig, verbetert het welzijn en het uithoudingsvermogen van de patiënt; het effect is langdurig. Aanbevolen aërobe activiteiten zijn zwemmen en wateractiviteiten in het algemeen.
- Oefeningen met behulp van robotische apparaten en exoskeletten (mobiele externe structuren) kunnen nuttig zijn bij patiënten die zeer motorisch beperkt zijn.
- Alle activiteiten moeten worden gecontroleerd door een fysiotherapeut met ervaring in neuromusculaire aandoeningen.



Mobiliseren en stretchen

Het behouden van een goede gewrichtsuitslag en symmetrie in verschillende gewrichten draagt bij aan het behoud van een goede functie en voorkomt de ontwikkeling van retracties. Het is essentieel om spier-peesretracties te voorkomen:

- dagelijkse spierstrekkingen ook in eigen beheer, na 'opvoeding' in de oefening door een ervaren fysiotherapeut;
- gebruik van orthesen, braces en andere hulpmiddelen (met name voor niet-ambulante personen): bijv. been-voetbraces voor nachtelijke stretching ter hoogte van de enkel; manuele en gemotoriseerde statische hulpmiddelen (om een rechte houding te garanderen, als de retracties niet zo ernstig zijn dat ze de houdingstolerantie aantasten)



Preventie van valbreuken

Het is van essentieel belang om het risico op vallen te minimaliseren, zowel thuis als op het werk bij ambulante en niet-ambulante patiënten. **Daarom wordt aanbevolen:**

- ➔ in een huiselijke omgeving: tapijten, draden en oneffenheden verwijderen;
- ➔ de gladheid van de ondersteunende oppervlakken te beoordelen;
- ➔ plaats antislipmatten in de douche en het bad;
- ➔ plaats steunhandgrepen;
- ➔ plaats leuningen waar trappen en treden zijn.

Voor de rolstoelpatiënt is het cruciaal:

- ➔ de patiënt en familieleden leren de rolstoel veilig te gebruiken;
- ➔ bewustmaking van het valrisico van de rolstoel, zowel thuis als buitenshuis;
- ➔ instrueer familieleden over hoe ze van houding moeten veranderen en hoe ze liften en voetplaten moeten gebruiken.

Rolstoelen en andere hulpmiddelen

Het is aan te raden om van tevoren na te denken over de verschillende hulpmiddelen die veiligheid bij het verplaatsen (lift), autonomie (bijv. steungrepen voor de badkamer, toiletliften voor ambulante patiënten; elektronische rolstoel voor patiënten met aanzienlijke spierzwakte) en deelname aan activiteiten die voldoening geven (handmatige of elektronische rolstoel of gemotoriseerde systemen zoals scooters) kunnen garanderen.

Vooraf bij personen met meer motorische beperkingen is het nuttig om het bed en de matras aan te passen om compressieklachten te voorkomen en om autonome positiewisselingen tijdens de nacht te vergemakkelijken (elektronisch bed).

Het is aan te bevelen om handmatige en elektrische statische systemen te gebruiken die de mogelijkheid van het handhaven van een rechtopstaande positie (orthostatisme) garanderen bij proefpersonen met matig-ernstige spierkrachtvermindering (hypostenie) in de onderste ledematen, maar met een retractiekader dat een adequate houding en een goede tolerantie daarvoor garandeert.

Er bestaan eenvoudige hulpmiddelen op de markt om zelfstandig te kunnen eten, zoals verhoogde dienbladen, gebogen bestek en aangepaste rietjes.

In de afgelopen jaren zijn geavanceerde technologieën beschikbaar gekomen zoals robot/bluetooth systemen voor omgevingscontrole, spraakherkenningssystemen voor gebruik van pc's, telefoons, intercoms en het openen/sluiten van deuren in huis.



Het identificeren van de reden voor de pijn is essentieel voor de juiste interventie. Vele pijnen zijn te wijten aan een verkeerde lichaamshouding: op het niveau van de wervelkolom kan lumbosciatica zich bijvoorbeeld voordoen bij wandelende patiënten met een aanzienlijke lumbale hyperlordose. Als je de pijn in de wervelkolom probeert te beheersen door staan of lopen te vermijden, kan dat het risico op sedentair zijn vergroten. De pijn in de wervelkolom kan ook het resultaat zijn van een verkeerde houding in een rolstoel of van aanzienlijke osteoporose (wat mogelijk het geval is bij patiënten die lange tijd aan een rolstoel gekluisterd zijn geweest en niet zijn behandeld vanuit het oogpunt van revalidatie). In dergelijke gevallen kan de behandeling symptomatisch zijn, met niet-steroïde ontstekingsremmende medicijnen of in zeldzame gevallen steroïden, altijd op doktersvoorschrift. Het gebruik van opioïde pijnstillers moet uiterst voorzichtig gebeuren.

Om pijn onder controle te houden, zijn het corrigeren van de houding en het gebruik van geschikte orthesen ook een essentieel onderdeel van de behandeling.

Myalgieën en krampen komen vaak voor bij BMD: ze kunnen behandeld worden met massagetherapie, spierrekoefeningen en mineralensupplementen.

ALGEMENE INDICATIES VOLGENS DE KLINISCHE SITUATIE

Patiënten met een goede bewegingsautonomie, goede spierkrachtniveaus in alle gebieden, geen hartziekte en geen hoog risico op cardiomyopathie

- Dagelijks bewegen met een lage intensiteit.
- Voorkomen van terugtrekken van pezen en behoud van voldoende gewrichtsexcursie door rekken en manipulatie.

Patiënt met een goede of licht verminderde autonomie en cardiomyopathie

- Beperkte lichaamsbeweging met de juiste ondersteuning.
- Activiteiten in het water alleen als er in- en uitstapvoorzieningen beschikbaar zijn.
- Preventie van retracties met doelgerichte stretching en gebruik van lichte been-voetbraces tijdens de nacht.
- Aandacht besteden aan de omgevingssituatie thuis en op het werk om vallen te voorkomen.
- Aandacht besteden aan botten en algemene metabolische aandoeningen.
- Lichaamsgewicht controleren.

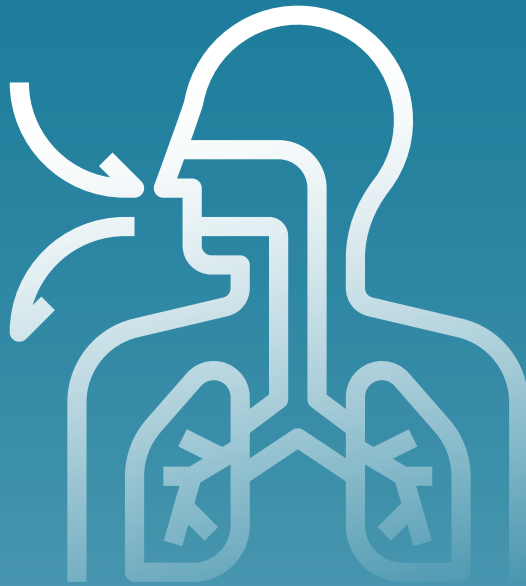
Patiënt met een verminderde bewegingsautonomie, verminderde spierkracht met name in de proximale delen van de onderste ledematen, afwezigheid van hartaandoeningen

- Beperkte lichaamsbeweging met de juiste ondersteuning.
- Activiteiten in het water alleen als er in- en uitstapvoorzieningen beschikbaar zijn.
- Preventie van retracties met doelgerichte stretching en gebruik van lichte been-voetbraces tijdens de nacht.
- Gebruik van statische systemen.
- Aandacht besteden aan de omgevingssituatie thuis en op het werk om vallen te voorkomen.
- Aandacht besteden aan botten en algemene metabolische aandoeningen.
- Lichaamsgewicht controleren.

Niet-ambulante patiënt

- Beperkte lichaamsbeweging met de juiste ondersteuning.
- Activiteiten in het water alleen als er in- en uitstapvoorzieningen beschikbaar zijn.
- Preventie van retracties met doelgerichte stretching en gebruik van lichte been-voetbraces tijdens de nacht.
- Aandacht besteden aan de omgevingssituatie thuis en op het werk om vallen te voorkomen.
- Autonomie faciliteren (rolstoelen, domotische systemen, faciliteren van maaltijden etc.)
- Aandacht besteden aan botten en algemene metabolische aandoeningen.
- Lichaamsgewicht controleren.

7



BEHANDELING VAN DE LUCHTWEGEN

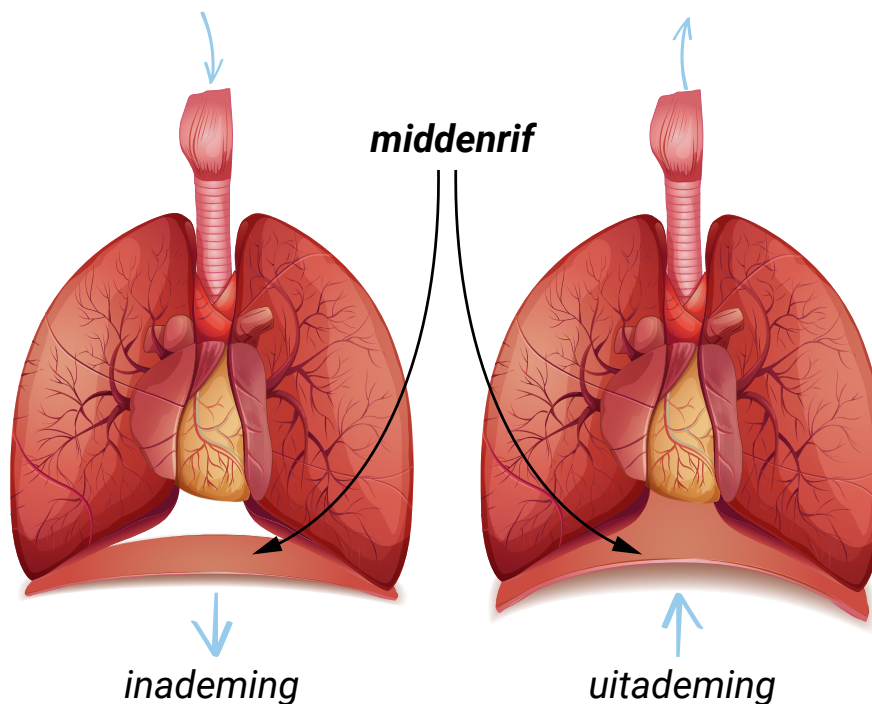
BEHANDELING VAN DE LUCHTWEGEN

HET BEGIN VAN ADEMSTILSTAND

Neuromusculaire ziektes, waaronder BMD, kunnen een grote invloed hebben op de ademhalingsfunctie, als gevolg van de betrokkenheid van de zogenaamde “**ventilatoire pomp**”, d.w.z. de structuren, waaronder de ademhalingsspieren, die zorgen voor het transport van atmosferische lucht naar de longen voor gasuitwisseling (alveolaire ventilatie).

Bij BMD kan betrokkenheid van de **diafragmaspier** (een integraal onderdeel van de 'ventilatiepomp') een vermindering van de longventilatie veroorzaken, die op zijn beurt kan afnemen tot het eigenlijke begin van Respiratoire Insufficiëntie (IR), met verminderde oxygenatie en retentie van kooldioxide (CO_2). De evolutie naar IR in BMD kenmerkt zich door een tweeledig verloop: het begin is meestal chronisch en laat, ondersteund door een zogenaamde progressieve globale hypoventilatie (Chronic Respiratory Insufficiency, CRI). Echter, acute beginnende IR (IRA) is niet ongebruikelijk, wat kan optreden tijdens een fase van relatief goed ademen ('clear-sky' IR): dit wordt over het algemeen veroorzaakt door een luchtweginfectie die leidt tot bronchiale secretoire obstructie als gevolg van ineffectief hoesten.

Longanatomie en -functies



"Ontworpen door brgfx / Freepik".

Onderliggend aan progressieve CRI in BMD is zwakheid van de inspiratoire spieren, wat wordt begrepen als een vermindering van het vermogen om normale druk- en luchtstroomniveaus te genereren tijdens inspiratie. Verzwakking van de inspiratoire musculatuur verandert aanvankelijk de longvolumes, wat een zogenaamd beperkend ventilatietekort veroorzaakt dat kan worden beoordeeld met spirometrie; vervolgens leidt het tot openlijke IR, met CO_2 -retentie. De ernst van CO_2 -retentie hangt samen met de mate van respiratoire spierzwakte.

De veranderingen in de ademhaling tijdens de slaap hebben een belangrijke rol bij het ontstaan van CRI: bij gezonde mensen veroorzaken deze bescheiden veranderingen in het patroon van de gasuitwisseling, maar ze worden meer uitgesproken bij patiënten met ademhalingsspierzwakte, vooral wanneer het middenrif er aanzienlijk bij betrokken is. Bij patiënten met BMD is het mogelijk dat veranderingen in de ventilatie tijdens de slaap leiden tot het optreden van nachtelijke IR, terwijl het ventilatiepatroon tijdens het waken bevredigend blijft. Op lange termijn leidt nachtelijke hypoventilatie tot stabiele CO₂-retentie, zelfs overdag. Het is mogelijk dat het obstructief slaapapneusyndroom (obstructie van de luchtwegen ter hoogte van de nek, in de hand gewerkt door zwakte van de faryngo-laryngeale spieren, die op hun beurt leiden tot het ontstaan van obstructieve apneu met verslechtering van de ademhalingsuitwisselingen; OSA) tegelijkertijd voorkomt bij BMD-patiënten, vooral wanneer er sprake is van snurken en overgewicht.

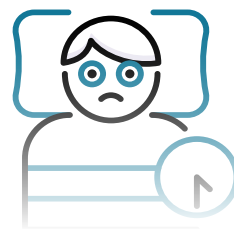
Tijdens een infectie van de luchtwegen werkt dit tekort de ophoping van bronchiale secreties in de hand, waardoor de gasuitwisseling wordt belemmerd en de longoxygenatiecapaciteit wordt aangetast, wat resulteert in 'hypoxemie' en verminderde beschikbaarheid van zuurstof voor de weefsels. Een andere mogelijke oorzaak van IRA in BMD is onder andere congestief hartfalen met het optreden van longoedeem.

DE BEOORDELING VAN DE ADEMHALINGSFUNCTIE

Bij BMD heeft slechts een fractie van de patiënten last van ademhalingsproblemen (ongeveer 50% van de gevallen) en de ernst varieert. De frequentie van klinische en functiecontroles van de luchtwegen is afhankelijk van de snelheid van progressie van de ziekte bij de betreffende patiënt; bij langzame progressie kan een halfjaarlijkse of jaarlijkse frequentie als redelijk worden beschouwd.

Klinische gegevens

De progressie van ventilatietekort en de ontwikkeling van IR zijn vaak sluipend bij patiënten met BMD. Niet-specifieke symptomen zoals moeheid, slaperigheid en concentratieproblemen kunnen vroege indicatoren zijn van IR. Dyspneu, d.w.z. de sensatie van een moeilijke ademhaling of piepende ademhaling, is vaak niet aanwezig, soms is er sprake van orthopneu (moeite met op de rug slapen) met de noodzaak om half te blijven zitten tijdens de slaap. Symptomen zoals 's nachts ontwaken, nachtmerries, slaperigheid overdag en hoofdpijn 's ochtends kunnen een weerspiegeling zijn van slaapgerelateerde ademhalingsveranderingen met abnormale CO₂-retentie.



Instrumentele gegevens

Meten van de kracht van de ademhalingsspieren

De spierkracht van de ademhaling kan worden bepaald door de maximale inspiratoire druk (MIP) en maximale expiratoire druk (MEP) bij de mond te meten met een eenvoudig apparaat (druktransducer) tijdens maximale ademhalingsinspanningen. CO₂-retentie begint over het algemeen wanneer de MIP-waarde minder is dan 40% van de theoretische waarde; de afname van MIP en MEP voorspelt echter niet nauwkeurig de ernst van IR.

Meting van longvolumes

Ze worden beoordeeld met spirometrie. De referentieparameter is de meting van de Forced Vital Capacity (CVF; het totale volume aan lucht dat kan worden uitgestoten bij geforceerde expiratie, na het uitvoeren van een maximale inademing). Omdat de kracht van de inspiratoire spieren significant verminderd is (met minstens 50%) voordat een aanzienlijke daling van de CVF optreedt, is spirometrie niet bruikbaar voor de vroege diagnose van ademhalingsspierdeficiëntie, die in plaats daarvan kan worden gedetecteerd met behulp van gevoeliger parameters zoals de meting van MIP en MEP. In de BMD is een progressieve afname in CVF, voorafgegaan door een significante afname in MIP en MEP.



Evaluatie van de effectiviteit van hoesten



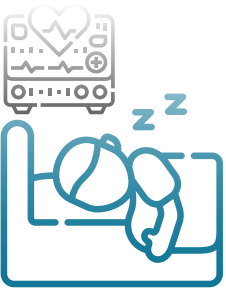
De effectiviteit van hoesten kan simpelweg worden beoordeeld door het meten van de zogenaamde piek-expiratoire stroom tijdens hoesten, PCEF (ook wel piekhoest genoemd): PCEF geeft de maximale expiratoire stroom weer die gegenereerd kan worden tijdens het hoesten en geeft directe informatie over het vermogen om de luchtweg te deblokken. Een minimumwaarde tussen 160 en 270 L/min laat effectief hoesten toe; onder dit niveau is de toepassing van hoestondersteuningstechnieken aangewezen. Het bepalen van PCEF tijdens synchrone thoracale en abdominale compressie laat toe om te bepalen in welke mate deze manoeuvres de effectiviteit van hoesten verhogen.

Hemogasanalyse



Het meten van de partiële zuurstofdruk (PaO_2) en kooldioxide (PaCO_2) in het arteriële bloed is de belangrijkste parameter voor het bepalen van de efficiëntie van de gasuitwisseling en is onmisbaar voor de diagnose van IR. Een abnormale toename van de PaCO_2 (> 45 mmHg) wijst op alveolaire hypoventilatie, wat op zijn beurt het eindeffect is van het progressieve verlies aan ventilatiecapaciteit.

Nachtelijke cardio-respiratoire bewaking



Het betreft een onderzoek dat geïndiceerd is bij alle gevallen waarin op basis van klinische gegevens slaapgerelateerde hypoventilatie wordt vermoed; het wordt gedaan om in een vroeg stadium een longinsufficiëntie te diagnosticeren die nog latent is in de waakfase en die de neiging heeft om zich alleen tijdens de nachtelijke uren te manifesteren. Dit onderzoek bestaat uit het gelijktijdig detecteren en registreren tijdens de slaap van een aantal parameters: oro-nasale luchtstroming, afzonderlijke thoracale en abdominale motiliteit, ECG, SaO_2 .

DE BEHANDELING VAN ADEMHALINGSCOMPLICATIES

Langdurige beademingszorg

Patiënten met BMD kunnen worden gestart met **Non-Invasieve Ventilatie (NIV)** om CRI als gevolg van voortschrijdende hypoventilatie te vertragen en tegen te gaan: een mechanische beademingsmachine helpt bij het beademen van de patiënt door lucht volumes vrij te laten via een neus- of oro-nasaal masker of een mondstuk, zonder dat een tracheostomie nodig is. Deze behandeling wordt thuis langdurig toegepast, meestal 's nachts.

De indicatie voor NIV bij een stabiele patiënt wordt bepaald door de volgende voorwaarden:

- dagelijkse hypercapnie ($\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg);
- nachtelijke hypercapnie ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg) gepaard met symptomen die toe te schrijven zijn aan hypoventilatie (asthenie, dyspneu, ochtendhoofdpijn);
- CVF $< 50\%$ voorspelbaar, in geval van snel progressieve ziekte.

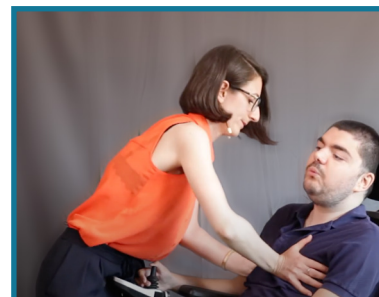
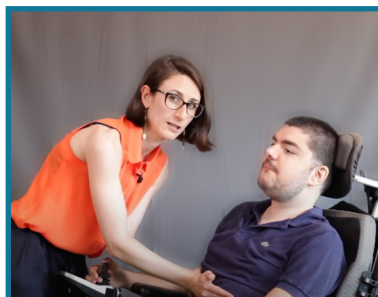
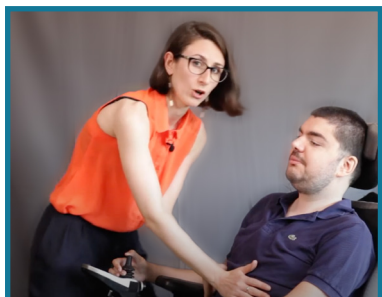
Gebruik van NIV brengt een aantal gunstige effecten teweeg: a) MIP en CVF stabiliseren of verbeteren tijdelijk; de gasuitwisseling in de waakfase normaliseert zich snel; b) het risico op ademhalingscomplicaties en de behoefte aan ziekenhuisopname neemt af; c) de symptomen veroorzaakt door CO_2 -retentie nemen af, de perceptie van de eigen gezondheidstoestand en de mate van sociale integratie verbeteren; d) de levensverwachting neemt toe.



BEHANDELING VAN DE LUCHTWEGEN

Assistentie bij hoest

Handmatige en/of mechanische hulpmanoeuvres kunnen de effectiviteit van hoesten vergroten. Handmatige hoestassistentie, voornamelijk gebaseerd op thorax- en buikcompressiemanoeuvres, vergt de medewerking van de patiënt, een goede coördinatie tussen patiënt en zorgverlener en een aanzienlijke fysieke inspanning van de zorgverlener, omdat er vaak moet worden gehoest.



Klinische onderzoeken laten de grotere effectiviteit zien van de combinatie van longhyperinflatie [die wordt uitgevoerd door het samendrukken van een ballon (Ambu ballon) die lucht in de longen duwt] + handmatige hoestondersteuning, in vergelijking met eenvoudige handmatige ondersteuning; ook is bekend dat longhyperinflatie helpt om het vermogen van de longen om uit te zetten te verbeteren, waardoor het risico op ademhalingscomplicaties afneemt.



Als handmatige hulp onvoldoende is, is mechanische hulp een effectief alternatief: dit wordt uitgevoerd door middel van apparaten die diepe inademin- gen (geforceerde luchttoevoer in de longen) uitvoeren, onmiddellijk gevolgd door even grote uitademingen (door een machine opgewekte uitademings- stroom die sterk genoeg is om scheidt naar de luchtwegen te duwen en zo de uitdrijving of aspiratie ervan te vergemakkelijken). De in- en uitadem- druk en doseertijden zijn onafhankelijk van elkaar instelbaar. In- en uitadem- druk in het bereik van +40 tot -40 cm H₂O is over het algemeen effectief en wordt door de meeste patiënten verdragen; extra profijt kan ontstaan door buik- druk toe te passen synchroon met uitademing. Mechanische inademing/ uitademing kan worden toegediend via een oro-nasaal masker, mondstuk of tracheostomiecanule. Fasecycli (overgang inademen-uitademen) kunnen

handmatig of automatisch worden gestart: in het eerste geval wordt de coördinatie tussen patiënt-bedie- ner-instrument vergemakkelijkt.



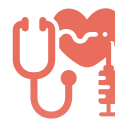
De behandeling met zuurstof om hypoxemie te corrigeren die gepaard gaat met bronchiale secretieverstopping als gevolg van ineffectief hoesten, moet apart worden vermeld: deze procedure kan gevaarlijk zijn en kan leiden tot een verkeerde interpretatie van de klinische evolutie van de patiënt: Zuurstoftherapie corrigeert in feite de zuurstofwaarde in het bloed zonder de oorzaak weg te nemen die de hypoxemie heeft veroorzaakt, d.w.z. de stagnering van de secreties; dit kan leiden tot een onbedoelde, 'gemaskeerde' progressie naar ernstigere complicaties (atelectase, d.w.z. het niet uitzetten van de long, longontsteking).

Tot slot kan het gebruik van mucolytica het volume en de vloeibaarheid van slijm verhogen: in geval van een slecht werkende hoest kan de toediening van dergelijke geneesmiddelen dus het ontstaan van ast- matische crises bevorderen. Daarom moeten ze worden gebruikt als deel van een programma dat ook het gebruik van bronchiale deblokkeringstechnieken omvat; in het speciaal moet de voorkeur worden gegeven aan aerosoltoediening, aangezien dit wordt gekenmerkt door een onmiddellijk, kortstondig en beter con- troleerbaar effect, terwijl orale toediening, vanwege het langdurige en vertraagde effect, in het algemeen moet worden vermeden.

8



BEHANDELING VAN HET HART



BEHANDELING VAN HET HART

Bij vele neuromusculaire ziekten is hartinsufficiëntie de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. De grote mate van heterogeniteit tussen de verschillende neuromusculaire ziekten en de beperkte kennis over de specifieke ontstaansmechanismen van hartaandoeningen maken diagnose en behandeling tot een complexe uitdaging.

Patiënten met BMD hebben 50% kans op het ontwikkelen van hartafwijkingen, ongeacht de spierafwijking. De rol van dystrofine in zowel hart- als skeletspieren is om de spier te beschermen tegen door contractie veroorzaakte schade. Verlaagde of abnormale dystrofine zorgt voor een door inspanning veroorzaakte hartceldood waarbij hartspecifieke eiwitten (troponinen) vrijkomen in de bloedsomloop.

De patiënt met BMD, in het bijzonder in de milde vormen, die niet de functionele bewegingsbeperking heeft die aanwezig is bij de patiënt met DMD, is in staat om zelfs aanzienlijke spierinspanningen uit te voeren, wat een overbelasting van het cardiale niveau veroorzaakt die schadelijk kan zijn.

In de hartspier kunnen hartcellen, net als in de skeletspier, celdood ondergaan. De vervanging door fibroadipose die hiervan het gevolg is, genereert littekenweefsel dat begint in de buitenste zone van het hart (epicardiale zone) en doorloopt naar de binnenste zone (endocardiale zone). Myocardiale fibrose veroorzaakt het dunner worden van de hartwand, verlies van contractiliteit en evolutie naar gedilateerde cardiomyopathie.

Soms, maar veel minder vaak, wordt een evolutie naar hypertrofische cardiomyopathie waargenomen.

Vrouwelijke dragers hebben een risico op het ontwikkelen van cardiale betrokkenheid, die een prevalentie heeft van 15% onder de 16 jaar en oploopt tot 45% boven de 16 jaar.

DE BEOORDELING VAN DE HARTFUNCTIE

Het doel van een goed cardiologisch beheer is om hartschade vroegtijdig op te sporen en te behandelen, via een baseline beoordeling die jaarlijks moet worden uitgevoerd vanaf de diagnose van BMD en elke 3-5 jaar bij vrouwelijke dragers, met een hogere frequentie afhankelijk van het klinische beeld.

De cardiologische basisbeoordeling moet bestaan uit hematochemisch onderzoek (inclusief CK en troponine), basis elektrocardiogram (ECG), 24-uurs Holter ECG en transthoracaal echocardiogram.

Hematochemisch onderzoek kan schade aan het hart aantonen door een stijging van troponines die in de loop van de tijd gevolgd moet worden, en door het bepalen van bepaalde andere eiwitten (natriuretische peptiden) die toenemen bij ventriculaire overbelasting en dus cardiomyopathie.

Het basis ECG kan in een nog subklinische fase tekenen van cardiomyopathie tonen, net als het Holter ECG, dat ritmestoornissen kan detecteren nog voor het openlijke begin van cardiomyopathie.

Het transthoracaal echocardiogram geeft een beeld van de grootte en de anatomische kenmerken van het hart en is van fundamenteel belang om de functionaliteit ervan te beoordelen. Bij een echocardiogram worden meerdere parameters beoordeeld: de grootte van de hartholten, vorm en dikte van de hartwanden, het hartkleppenstelsel, de morfologische kenmerken en de ejectiefractie (de hoeveel bloed die het hart bij elke hartslag uit de linkerventrikel pompt), rek (index van de contractiliteit van de hartspier), diastolische functie (verandering in het vermogen van de hartkamer om los te laten en dus om met bloed gevuld te worden).

Cardiale MRI is een onderzoek van het derde niveau dat de eerder genoemde parameters beter beoordeelt en een aanzienlijke diagnostische gevoeligheid heeft voor het karakteriseren van myocardweefsel door fibrose te identificeren. Bij dit onderzoek wordt een contrastmiddel gebruikt dat nodig is om eventuele gebieden met fibrose te identificeren, en met meer gevorderde technieken kan de betrokkenheid van de hartspier in de vroegste stadia worden beoordeeld.



BEHANDELING VAN HET HART MET MEDICIJNEN:

ACE-REMMERS (ACEI's (enalapril, captopril, ramipril, perindopril, etc.)): ACEI's zijn bloeddrukverlagende medicijnen die aantoonbaar de progressie van linkerventrikeldisfunctie bij DMD vertragen, zelfs bij patiënten met een normale hartfunctie, en die ook voordelen bieden in termen van langere overleving. Voor BMD is de enige erkende indicatie voor het starten van ACEI-therapie helaas de aanwezigheid van een verminderde ejectiefractie, terwijl er geen richtlijnen zijn voor het starten van therapie bij de asymptomatische patiënt. Bij DMD na de leeftijd van 9 jaar is perindopril aanbevolen om progressie naar de gedilateerde vorm te voorkomen.

BETA-BLOKKERS (medicijnen die de hartslag verlagen (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, enz.)): ze worden gebruikt om de hartslag, die vaak hoog is bij BMD, te verlagen, de bloeddruk te verlagen en de linkerventrikelfunctie te verbeteren. Jammer genoeg beperkt de frequente aanwezigheid van hypotensie bij BMD het gebruik ervan. Het is aangetoond dat deze klasse van medicijnen de ventriculaire functie verbetert als deze ten minste matig verstoord is en niet reageert op andere therapie.

SARTANEN (antihypertensiva; verlieartan, valsartan, irbesartan, candesartan, etc.): er zijn geen specifieke onderzoeken naar het gebruik van sartanen bij BMD.

VOCHTAFDRIJVENDE MIDDELEN (geneesmiddelen die zorgen voor een hogere urineproductie): bij lever- en/of longcongestie moeten diuretica worden gebruikt. Tot de diuretica behoren ook anti-aldosteronmiddelen (diuretica; spironolacton, canrenon, eplerenon, enz.): deze geneesmiddelen moeten volgens de richtlijnen worden toegevoegd aan ACEI's en beta-blokkers in geval van therapeutisch falen en aanhoudende symptomen. Recente studies wijzen echter op een mogelijke rol van eplerenon naast ACEI's in het verminderen van de achteruitgang van de ventriculaire functie bij BMD. Het exacte mechanisme is onbekend, maar aangenomen wordt dat het secundair is aan een ontstekingsremmend effect van eplerenon.

IVABRADINE: is een geneesmiddel dat, in tegenstelling tot beta-blokkers, de hartslag vertraagt zonder hypotensie te veroorzaken en dat mogelijk een effect heeft op het verbeteren van de hartfunctie, al zijn er klinische onderzoeken nodig om dit te bewijzen.

SACUBITRIL/VALSARTAN: is een combinatie van twee antihypertensiva die een relevante rol zou kunnen gaan spelen bij het verminderen van het risico op hartfalen bij patiënten met matige ventrikeldisfunctie en verhoging van bepaalde eiwitten, die gebruikt worden als markers van decompensatie en die wijzen op hartfalen (NT pro-BNP). Er zijn op dit moment geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij BMD.

ANTI-ARITMATICA GENEESMIDDELEN: in aanwezigheid van aritmieën moeten anti-aritmica worden gebruikt die niet verschillen van die welke in de gangbare klinische praktijk worden gebruikt.

NIET-FARMACOLOGISCHE THERAPIE:

IMPLANTEERBARE ICD-DEFIBRILLATOREN: De ICD is klein elektronisch apparaat dat constant alle hartslagen registreert en ingrijpt wanneer het een ernstige hartritmestoornis detecteert. ICD-implantatie moet overwogen worden bij een verhoogd risico op ritmestoornissen en ernstige vermindering van de ejectiefractie (ejectiefractie < 35 procent en aanwezigheid van ventriculaire tachycardie) om plotselinge hartdood te voorkomen.

MECHANISCHE VENTRICULAIRE ASSISTENTIE VAD: is een mechanische pomp die wordt geïmplant in de borstkas en het hart helpt om voldoende bloed te pompen. Bij refractair hartfalen en als het hart dus niet voldoende bloed kan pompen, wordt VAD als een mogelijke therapeutische strategie beschouwd, waarbij altijd rekening moet worden gehouden met mogelijke complicaties tijdens de anesthesie, mogelijke moeilijkheden bij het afkicken van invasieve beademing en complicaties gerelateerd aan immunosuppressie. Het kan worden gebruikt als overbrugging tijdens de wachttijd voor een harttransplantatie.

HARTTRANSPLANTATIE: harttransplantatie is een therapeutische optie voor patiënten met BMD bij wie medische therapie niet langer voldoende hartfunctie kan handhaven.

Bij alle patiënten met BMD is het dus belangrijk om periodieke controles van de hartfunctie uit te voeren om de progressie van de cardiomyopathie en de respons op de therapie te controleren.

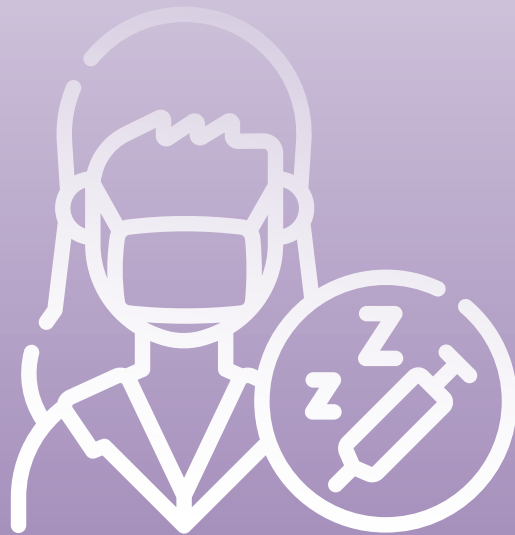


TABEL 2. HARTBEHEER BIJ PATIËNTEN MET BMD

Screening level I - cardiologisch onderzoek +ECG
Screening level II - echocardiogram, 24-uurs holter-ECG, cardiale biomarkers (troponine, NT pro-BNP), cardiopulmonale test*.
Preventie van de evolutie van cardiomyopathie - ACEI -eplerenon
Behandeling van hartfalen en hartritmestoornissen - beta-blokkers - Ivabradine - andere anti-aritmica - vochtafdrijvende middelen
Geavanceerde decompensatie en aritmetherapieën -sacubritil/valsartan -ICD -VAD -harttransplantatie

* De cardiopulmonaire test maakt de integrale analyse mogelijk van cardiovasculaire, respiratoire en metabolische reacties op inspanning.





ANESTHESIE EN VERDOVING BIJ CHIRURGISCHE INGREPEN

9

ANESTHESIE EN VERDOVING BIJ CHIRURGISCHE INGREPEN

Wanneer een patiënt met BMD een operatie onder narcose of sedatie moet ondergaan, moet er rekening worden gehouden met de volgende zaken, die ook zijn samengevat in **Tabel 3**.

✓ Patiënten met een BMD hebben vaak een verwijde hartaandoening, waardoor ze tijdens de anesthesie en in de postoperatieve periode risico lopen op hartfalen. Voordat de patiënt anesthesie of verdooving ondergaat, **moet daarom de cardioloog worden geraadpleegd**. Er zal ook een echocardiogram worden uitgevoerd, behalve als dit onderzoek onlangs al is uitgevoerd (zes maanden voor de operatie, afhankelijk van de ernst van de hartziekte). Het is belangrijk om te weten wat de mate van cardiale impairment is, omdat deze informatie de anesthesist niet alleen helpt bij het bepalen van het type anesthesie, maar ook bij de hemodynamische bewaking die tijdens de operatie en erna moet worden uitgevoerd.

✓ Patiënten met BMD kunnen ook risico lopen op *post-operatieve ademhalingscomplicaties*. Voordat een chirurgische ingreep onder algehele narcose of sedatie wordt uitgevoerd, moet daarom een **longarts worden geraadpleegd**. Tijdens de preoperatieve ingreep wordt ook spirometrie uitgevoerd om de Geforceerde Vitale Capaciteit (CVF) te meten en wordt de effectiviteit van hoesten beoordeeld door de Piek Expiratoire Flow tijdens Hoesten (PCEF) te meten. Deze onderzoeken moeten niet herhaald worden als ze onlangs (zes maanden voor de operatie) al zijn uitgevoerd. In het geval van CVF lager dan 50% van de bovengenoemde waarde, moet vóór de operatie training in het gebruik van Niet-Invasieve Ventilatie (NIV) worden uitgevoerd. In dergelijke gevallen kan NIV in de directe postoperatieve periode worden toegepast om het risico op ademhalingscomplicaties te verminderen. In het geval van een hoestpiek lager dan 270 l/minuut wordt er ook training in hoestondersteuningstechnieken gegeven vóór de operatie. Het kan noodzakelijk zijn om deze technieken te gebruiken aan het einde van de algehele anesthesie om het ophoesten van bronchiale afscheidingen te vergemakkelijken.

✓ Als algemene anesthesie vereist is bij een patiënt met BMD, mogen alleen **intraveneuze anesthetica** worden toegediend bij zowel de inductie als het onderhoud van de anesthesie.. Het medicijn dat het meest gebruikt wordt voor inductie en onderhoud bij patiënten met BMD is propofol (kortwerkend anesthesiemedicijn). **Halogeenhoudende inhalatieanesthetica** (zoals sevofluraan en desfluraan) moeten **absoluut worden vermeden**. Het gebruik van halogenaten brengt bij deze patiënten een hoog risico op **rhabdomyolysis met zich mee**. Rhabdomyolysis is een ernstige, levensbedreigende complicatie die wordt gekarakteriseerd door massale beschadiging van spiervezels, waardoor spiereiwitten en ionen (myoglobine en kalium) vrijkomen in de bloedbaan. Myoglobine is schadelijk zijn voor de nieren omdat het alen kan veroorzaken; kalium daarentegen is gevaarlijk voor het hart, omdat het kan leiden tot ernstige levensbedreigende hartritmestoornissen. nierf

✓ Als tijdens de algehele anesthesie de spieractiviteit geheel moet worden geblokkeerd of voor het type operatie (bijv. voor laparoscopische chirurgie, endoscopisch onderzoek van de buikholte door middel van kleine incisies in de buikwanden, of laparotomie, chirurgische opening van de buik) of voor intubatie van de luchtpijp, **kan succinylcholine** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de spieren te ontspannen) worden gebruikt. In feite kan succinylcholine ook leiden tot rhabdomyolyse. In zulke gevallen moeten niet-depolariserende curatieven (een andere klasse van geneesmiddelen die de spieren ontspannen), zoals rocuronium, worden gebruikt. Het is voor de anesthesist ook van belang om in gedachten te houden dat het effect van niet-depolariserende curatieven bij mensen met dystrofieopathieën langzamer optreedt en langer duurt dan bij gezonde patiënten. Daarom is het aan het einde van de anesthesie nodig om de werking van de curars volledig tegen te gaan met antagonistische geneesmiddelen. Van de antagonisten is Sugammadex het meest effectief.

✓ Bij patiënten met BMD moeten **opiaten**, bijv. morfine, **ook met voorzichtigheid worden gebruikt, zowel tijdens de anesthesie als postoperatief**. Deze drugs kunnen zowel de frequentie als de diepte van de ademhaling gevaarlijk vertragen.



ANESTHESIE EN VERDOVING BIJ CHIRURGISCHE INGREPEN

✓ Als de patiënt regelmatig glucocorticoïden (GC) gebruikt, moeten tijdens de operatie en postoperatief extra doses intraveneuze stresssteroiden (hydrocortison) worden toegediend. De richtlijnen voor intraveneuze hydrocortison doses om chirurgische stress te bestrijden zijn te vinden in het PJ Nicholoff Steroid Protocol op de volgende link: www.parentprojectmd.org/PJ.

Daarom moet, als een patiënt met BMD een operatie moet ondergaan waarvoor anesthesie of verdoving nodig is, de ingreep worden uitgevoerd in een ziekenhuis waar het personeel dat betrokken is bij de operatie en de postoperatieve behandeling bekend is met de specifieke problemen van de ziekte en in staat is om hiermee om te gaan.

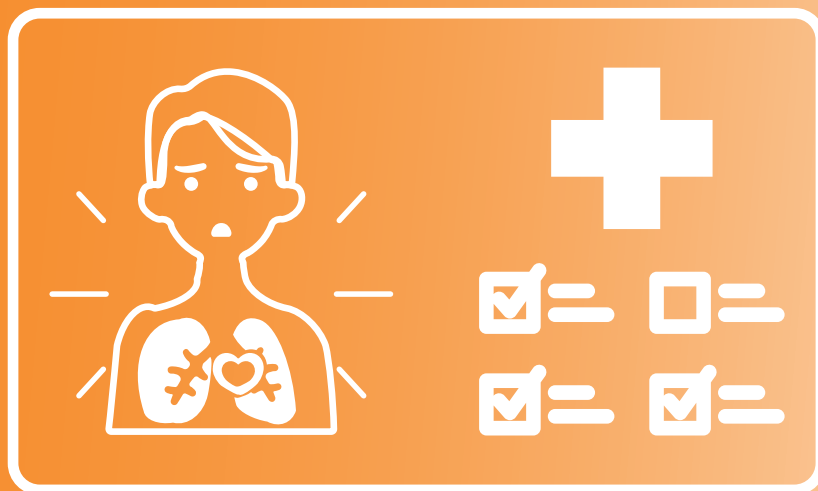


TABEL 3 BEHANDELING VAN DE BMD-PATIËNT ONDER NARCOSE OF VERDOVING

- 1** De patiënt dient een cardiologische evaluatie te ondergaan met een **echocardiogram** en een recent ECG (niet meer dan zes maanden voor de operatie). Bij ernstige hartinsufficiëntie is intensievere monitoring essentieel.
- 2** Het is zinvol dat de patiënt voor de operatie een **pulmonologisch onderzoek** ondergaat met een recente (niet meer dan zes maanden voor de operatie) meting van de geforceerde vitale capaciteit CVF en hoestpiek. In het geval van CVF < 50% of de voorspelde waarde moet de patiënt vóór de operatie worden getraind in het gebruik van NIV. Als de hoestpiek lager is dan 270 l/minuut, moet de patiënt vóór de operatie getraind worden in het gebruik van hoestondersteunings-technieken. In feite is het in deze gevallen **mogelijk dat NIV en/of technieken voor hoestondersteuning moeten worden gebruikt aan het einde van de algehele anesthesie**.
- 3** Als algemene anesthesie nodig is, mogen alleen **intraveneus toegediende anesthetica** (bijv. propofol) gebruikt worden voor inductie en behoud van anesthesie en moeten gehalogeneerde inhalatieanesthetica (bijv. sevofluraan en desfluraan) koste wat kost vermeden worden.
- 4** Als het noodzakelijk is om de spieractiviteit volledig te blokkeren, dan mag succinylcholine nooit worden gebruikt; in plaats daarvan kunnen **niet-depolariserende curars**, zoals rocuronium, worden gebruikt. Aan het eind van de anesthesie is het noodzakelijk om de werking ervan volledig tegen te gaan met behulp van antagonisten zoals **sugammadex**.
- 5** Het is noodzakelijk om zowel intra- als postoperatief voorzichtig om te gaan met **opiaten**.
- 6** Als de patiënt gewoon is glucocorticoïden te gebruiken, moeten extra doses intraveneus hydrocortison worden overwogen.
- 7** In geval van een geplande operatie waarbij anesthesie of verdooving nodig is, moet de procedure worden uitgevoerd door een **ervaren team** dat in staat is om te gaan met de specifieke problemen van de pathologie.

LEGENDE: **ECG**, elektrocardiogram; **CVF**, geforceerde vitale capaciteit; **NIV**, niet-invasieve ventilatie.

10



CRISISBEHEER
EN EMERGENCY CARD

CRISISBEHEER EN EMERGENCY CARD

Spierdystrofie van Becker (BMD) stelt iemand bloot aan het risico op levensbedreigende hart- en ademhalingscomplicaties. De behandeling in noodsituaties bij BMD-patiënten wordt samengevat in **Tabel 4**.

✓ De typische cardiale veranderingen bij patiënten met BMD, d.w.z. gedilateerde cardiomyopathie met veranderingen in de contractiliteit van het hart, hartritmestoornissen en veranderingen in de intra-cardiale geleiding, kunnen leiden tot de volgende complicaties: acuut hartfalen, hypotensie of acuut respiratoir falen (IRA) door cardiogeen longoedeem, kwaadaardige ritmestoornissen (zowel hypokinetisch als hyperkinetisch).

Als één van deze complicaties wordt vermoed, is het van essentieel belang om een grondige cardiologische evaluatie te doen, inclusief een elektrocardiogram, röntgenfoto van de borstkas, echocardiogram en het beoordelen van de bloedspiegels van bepaalde eiwitten die verhoogd kunnen zijn (natriuretisch peptide) en de mate van bloedoxygenatie met een saturimeter of hemogasanalyse.

In het geval van acuut hartfalen moet de hartfunctie dringend worden beoordeeld om de meest geschikte therapie (inotropes, diuretica, vasodilatoren, enz.) te kunnen starten volgens de huidige richtlijnen.

In het geval van hartritmestoornissen moet het ECG het type hartritmestoornis herkennen, zodat de meest geschikte medicamenteuze behandeling kan worden uitgevoerd of het gebruik van een pace maker (PM) of defibrillator (ICD) kan worden overwogen (zie hoofdstuk 8).

Als al deze therapieën falen, kan harttransplantatie worden overwogen. Het is in afwachting van transplantatie mogelijk om mechanische ventriculaire hulpmiddelen te gebruiken (zie hoofdstuk 8), voornamelijk als levensreddende strategie als overbrugging naar harttransplantatie.

In de nabijheid van acuut longoedeem (overtollig vocht in de longen) is het belangrijk om niet-invasieve beademing (NIV) en zuurstoftherapie te combineren.

✓ Bij patiënten met BMD is het mogelijk dat zich veranderingen in de ademhalingsspieren ontwikkelen die kunnen leiden tot een verminderd vermogen om adequaat te ademen, een aanzienlijk hoesttekort met verminderd vermogen om bronchiale afscheidingen te expectuleren en een verhoogde vatbaarheid voor obstructieve apneu. Vooral in het geval van luchtweginfecties of na anesthesie is het daarom mogelijk om acuut respiratoir falen (IRA) te ontwikkelen, gekarakteriseerd door een tekort aan oxygenatie en een opeenhoping van kooldioxide.





CRISISBEHEER EN EMERGENCY CARD

In geval van IRA is het essentieel om NIV te combineren met mechanische hoestondersteuning, met behulp van de hoestmachine of handmatige technieken voor hoestondersteuning. Er moeten zo snel mogelijk röntgenfoto's van de borstkas worden genomen en het zuurstofgehalte en kooldioxide in het arteriële bloed moeten worden bepaald met een hemogasanalytisch onderzoek.

Als er een luchtweginfectie wordt vermoed en de pulsoxymetriewaarde $< 95\%$ in kamertemperatuur is, moet vroegtijdig een breedspectrumantibioticatherapie worden gestart.

In het geval van chirurgische noodsituaties waarvoor algemene noodanesthesie nodig is, is het essentieel om de aanbevelingen voor anesthesie op te volgen (zie hoofdstuk 9).

✓ Het is een algemene ervaring dat spoedeisende hulp artsen vaak niet voldoende kennis en klinische ervaring hebben met de behandeling van patiënten met neuromusculaire ziekten als zeldzame ziekten. Dit probleem is nog groter als we kijken naar de spoedbehandeling van een voldoende aantal patiënten met BMD, zodat de nodige ervaring en kennis beschikbaar is om deze patiënten op de juiste manier te behandelen.

In recente internationale aanbevelingen, die zijn gepubliceerd in de Lancet, wordt de invoering van een Emergency Card voor DMD-patiënten voorgesteld, waarmee artsen die deze patiënten in een noodsituatie behandelen beknopte informatie krijgen over de meest voorkomende complicaties van de ziekte en de behandeling ervan in noodsituaties. We zijn van mening dat deze aanbevelingen ook kunnen worden uitgebreid naar patiënten met BMD.



TABEL 4. CRISISBEHEER BIJ PATIËNTEN DIE LIJDEN AAN BMD

1 CARDIOLOGISCHE COMPLICATIES:

BMD kan tot de ontwikkeling van een cardiomyopathie leiden met veranderingen in de contractiliteit van het verwijde hart, hartritmestoornissen of een veranderde geleiding. Deze omstandigheden kunnen leiden tot de volgende noodsituaties: hartstilstand, acuut hartfalen, lage bloeddruk of acuut longoedeem, hypo- of hyperkinetische aritmieën (de hartslag is te traag of te snel).

In zulke gevallen is het cruciaal:

- om onmiddellijk een cardiologische beoordeling uit te voeren met een ECG, een röntgenfoto van de borstkas, een echocardiogram en beoordeel de bloedspiegels van natriuretisch peptide en de mate van oxygenatie van het bloed met een saturatiemeter of hemogasanalyse;
- om onmiddellijk te starten met een geschikte cardiologische therapie [inotropes (medicijnen die het hart helpen beter samen te trekken), diuretica, vaatverwijdende middelen, antiaritmica, enz.];
- associëren NIV in de aanwezigheid van acuut longoedeem;
- om het plaatsen van een pace maker te overwegen in geval van een ernstige verstoring van de hartgeleiding of het implanteren van een defibrillator in geval van ventriculaire aritmie;
- overweeg in het geval van ernstig hartfalen dat resistent is tegen medicamenteuze behandeling VAD-implantatie in afwachting van harttransplantatie.

2 RESPIRATOIRE COMPLICATIES:

BMD kan tot een aanzienlijke vermindering leiden van het ademhalingsvermogen en het vermogen om bronchiale afscheidingen te expectuleren, evenals een verhoogde vatbaarheid voor obstructieve apneu. Vooral in het geval van luchtweginfecties of na anesthesie is het daarom mogelijk om acuut respiratoir falen (IRA) te ontwikkelen.

Bij een IRA is het cruciaal:

- om direct een arteriële bloedgasanalyse uit te voeren;
- om te overwegen het gebruik van NIV en mechanische hoestondersteuning;
- om een röntgenfoto van de borst te maken;
- om uit te sluiten dat de IRA veroorzaakt wordt door cardiogeen longoedeem door een echocardiogram uit te voeren;
- als er een luchtweginfectie wordt vermoed en de pulsoxymetriewaarde < 95% in kamertemperatuur is, moet vroegtijdig een breedspectrumantibioticatherapie worden gestart.

3 In het geval van **ECHIRURGISCHE NOODSITUATIES** waarvoor algemene noodanesthesie nodig is, is het essentieel om de aanbevelingen voor anesthesie op te volgen.

4 Het zou wenselijk zijn om een **EMERGENCY CARD** voor patiënten met BMD in te voeren, zodat artsen die deze patiënten in een noodsituatie behandelen beknopte informatie krijgen over de meest voorkomende complicaties van de ziekte en de behandeling ervan in noodsituaties.

LEGENDE: **ECG**, elektrocardiogram; **NIV**, niet-invasieve beademing; **VAD**, ondersteunend ventriculair apparaat; **IRA**, acuut ademhalingsfalen

11



VOEDINGSBEHEER en **REVALIDATIE**

VOEDINGSBEHEER en REVALIDATIE

Het gebrek aan specifieke internationale richtlijnen voor personen met de spierdystrofie van Becker (BMD) leidt onvermijdelijk tot het raadplegen en aanpassen van richtlijnen voor de spierdystrofie van Duchenne (DMD).

WELKE BEOORDELINGEN JE MOET MAKEN EN WAAROM

Voedingsondersteuning bij BMD is bedoeld om standaard ondervoeding en overgewicht te voorkomen, wat moet worden bereikt door regelmatige beoordeling van staturele groei en gewicht; het is ook bedoeld om een gezonde, evenwichtige voeding te bevorderen met een optimale inname van calorieën, eiwitten, vloeistoffen en micronutriënten, vooral calcium en vitamine D. Wat betreft specifieke voedingskenmerken moet ook worden benadrukt dat het ontbreken van solide, op bewijs gebaseerd voedingsonderzoek specifiek voor BMD wijst op het gebruik van dat voor de algemene bevolking.



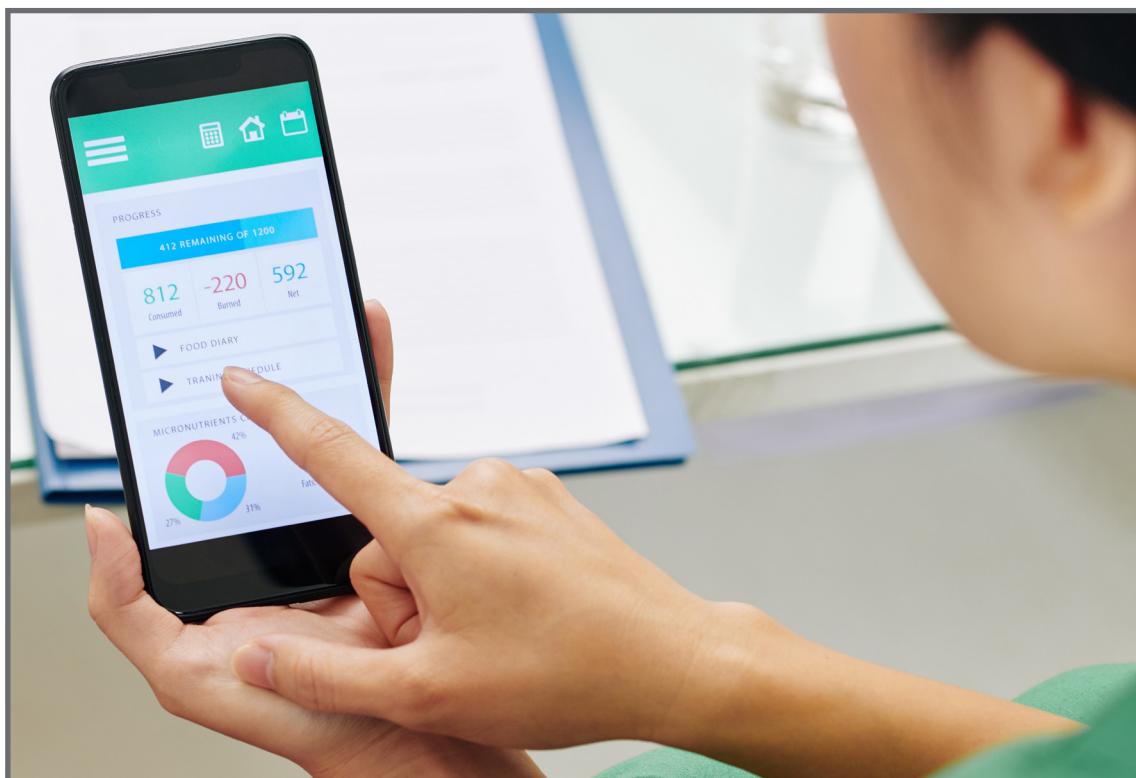
EVALUATIE VAN DE VOEDINGSSTATUS: bij elk medisch onderzoek, bij voorkeur elke 6 maanden, moet de voedingsstatus worden beoordeeld, waarbij gewichts- en lengtewaarden, lichaamssamenstelling en verdeling van vetweefsel en voedselconsumptie moeten worden geregistreerd.

Gewicht en lengte moeten worden gemeten door medisch personeel dat getraind is om deze metingen bij neurologische patiënten uit te voeren, omdat door de specifieke kenmerken van de ziekte deze patiënten soms scoliose, spiercontracturen, enz. hebben. In de ontwikkelingsfase worden gewicht en lengte geïnterpreteerd aan de hand van groeicurven, die wel bestaan voor DMD maar niet voor BMD. De interpretatie ervan moet dus met voorzichtigheid gebeuren en alleen continue monitoring kan inzicht geven in de trend in de voedingsstatus. Bij volwassenen worden de metingen van gewicht en lengte gebruikt om de body mass index (gewicht in kg/hoogte in m², BMI) te berekenen en te interpreteren volgens de klassen in de onderstaande tabel.

BMI	CONDITIE
< 18.5	ONDERGEWICHT
18,5 - 25	NORMAAL GEWICHT
25 - 30	OVERGEWICHT
30 - 40	MIDDELMATIGE OBESITAS
> 40	ZWARE OBESITAS

Men moet niet uit het oog verliezen dat deze klassen van BMI-waarden, waarmee een voedingsstatus overeenkomt, zijn gedefinieerd voor de gezonde algemene bevolking en daarom zorgvuldig en via voortdurende gewichtscntrole moeten worden geïnterpreteerd.

Lichaamscompositie: het bestuderen van de lichaamscompositie betekent het analyseren van het lichaamsgewicht in termen van vetvrije massa, waarvan spieren een van de belangrijkste componenten zijn, vetmassa, waarbij vetweefsel de meest relevante plaats van accumulatie is, en het gehalte aan botmineralen waaruit de dichtheid van botmineralen kan worden afgeleid, wat nodig is voor de diagnose van osteopenie (een aandoening waarbij botten brozer zijn dan normaal) en osteoporose (een aandoening waarbij botten brozer zijn dan normaal en vatbaar zijn voor breuken). BMD en meer in het algemeen neuromusculaire aandoeningen gaan gepaard met een progressief verlies van vetvrije massa, een toename van vetmassa en een afname van de botmineraaldichtheid. Het controleren van deze componenten is dus uiterst nuttig om te begrijpen hoe de voedingsstatus verandert. De bepaling van vetmassa en vetvrije massa kan worden verricht met behulp van eenvoudige methoden zoals plicometrie (een methode om lichaamsvet te meten met behulp van een instrument, een plicometer genaamd, waarmee de dikte van huidplooien kan worden gemeten) en de meting van lichaamsomtrekken, of met behulp van complexere en uiteraard nauwkeurigere methoden, waaronder niet-invasieve instrumentale onderzoeken zoals bioïmpedantieanalyse (BIA) en Dual X-Ray Energy Absorptiometry (DXA) voor het schatten van vetvrije massa en vetmassa. De BIA meet de impedantie van het lichaam ('bioïmpedantie'),



d.w.z. de weerstand van het lichaam tegen de doorgang van een elektrische stroom met een laag vermogen en een hoge frequentie om de lichaamssamenstelling te bepalen (vetmassa, vetvrije massa, totaal vocht). Het wordt in de klinische praktijk gebruikt vanwege de snelheid en het gebruiksgemak en omdat het goedkoop, draagbaar en niet-invasief is. De resultaten moeten echter met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat het niet specifiek is getest op BMD. DXA wordt gezien als een referentiemethode voor het bepalen van de samenstelling, omdat het onderscheid kan maken tussen bot- en niet-botweefsel en een meting van de hoeveelheid bot kan geven met behulp van kleine doses röntgenstraling. DXA levert gegevens over kg vetvrije massa, vetmassa en botmineraal massa van het hele lichaam en segmenten (bovenste ledematen, onderste ledematen en romp). Hoewel het een radiologische techniek is, is de bestralingsdosis voor elk individueel onderzoek zeer laag, waardoor de patiënt minder wordt blootgesteld. Dit maakt het mogelijk om het onderzoek zelfs op groeiende proefpersonen uit te voeren en is met korte tussenpozen herhaalbaar.

Voedselconsumptie: het inschatten van de voedselconsumptie houdt in dat de dagelijkse consumptie van calorieën en de consumptie van macro- (eiwitten, vetten en suikers) en micronutriënten (vitaminen en mineralen) wordt bepaald. De voedselconsumptie wordt geschat aan de hand van een 3- of 7-daags **voedingsdagboek** dat vervolgens met specifieke software wordt geanalyseerd. De resultaten moeten vervolgens worden vergeleken met de aanbevolen vereisten. Er zijn op dit moment geen specifieke adviezen beschikbaar voor patiënten met BMD en daarom wordt verwezen naar de aanbevolen innameniveaus voor de Italiaanse algemene bevolking (LARN). Specifieke formules kunnen gebruikt worden om het energieverbruik in rust (REE) te schatten, wat onmisbaar is voor het berekenen van de dagelijkse caloriebehoefte. In bijzondere gevallen van een veranderde voedingstoestand is het aangewezen om gebruik te maken van indirecte calorimetrie, een instrumenteel onderzoek dat de REE nauwkeurig meet. Met **calorimetrie** kan het basale metabolisme worden gemeten, d.w.z. de hoeveelheid energie van het lichaam om vitale functies in stand te houden wanneer het volledig in rust is.

EVALUATIE VAN PROBLEMEN MET HET MAAGDARMSTELSEL: Dysfagie, constipatie, gastro-oesofageale reflux en gastroparese zijn veel voorkomend en vaak progressief bij patiënten met BMD met ernstig krachttekort. Een preventieve beoordeling van dysfagie vindt plaats en is belangrijk en moet regelmatig worden uitgevoerd: vragen voor screening, door middel van halfjaarlijkse vragenlijsten, moeten gericht zijn op de problemen die men ervaart bij het slikken van vloeistoffen en vaste stoffen, de perceptie van voedsel dat 'in de keel blijft steken', de tijd die het kost om een gemiddelde maaltijd te eten en de invloed van eten op de kwaliteit van leven. Een gastro-enteroloog moet geraadpleegd worden voor het behandelen van constipatie, gastro-oesofageale reflux en gastro-intestinale motiliteitsproblemen en, indien nodig, voor het plaatsen van PEG's (een sonde die direct in de maag wordt ingebracht en eruit komt via een gaatje in de buik) en/of dagelijkse behandeling met laxeremiddelen. Uit voedingsoogpunt moet altijd worden beoordeeld of de dagelijkse inname van vezels en vocht toereikend is.

Beoordeling van de botgezondheid: Mensen met BMD hebben mogelijk broos botweefsel door chronisch calciumverlies veroorzaakt door verminderde motiliteit. De gezondheid van het bot moet jaarlijks worden gecontroleerd door de calciuminname via de voeding en de serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D te bepalen. Als deze respectievelijk onder de aanbevolen leeftijdswaarde en minder dan 30 ng/mL blijken te zijn, moet er adequate inname via de voeding en suppletie worden gegeven volgens de huidige richtlijnen.

NUTRITIONELE CONSEQUENTIES VAN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Door verergering van de ziekte, verminderde lichamelijke activiteit en spieratrofie kan de vetvrije massa nog verder afnemen, wat leidt tot verminderde functionele capaciteit en ernstige morbiditeit en mortaliteit. Patiënten met BMD kunnen ook soms behandeld worden met glucocorticoiden (GC). Hoewel GC een positief effect hebben op het vergroten van de spierkracht, het uitstellen van loopverlies, het behoud van de ademhalingsfunctie en het vertragen van de spierdegeneratie door een direct anti-inflammatoir effect op de spier, is medisch en nutritioneel toezicht noodzakelijk vanwege de ongewenste effecten. De meest voorkomende en verontrustende bijwerkingen van therapie zijn osteoporose, hyperglykemie, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten en infecties. GC stimuleren ook het ontstaan aan overgewicht en obesitas door een toename in eetlust en, als gevolg daarvan, calorie-inname en een toename in natrium- en vochtretentie, wat benadrukt hoe voeding een fundamenteel onderdeel is van de klinische behandeling van ziekten.



12



**PSYCHOLOGISCHE
NEUROCOGNITIEVE
EN PSYCHIATRISCHE
ASPECTEN VAN BMD**

PSYCHOLOGISCHE, NEUROCOGNITIEVE EN PSYCHIATRISCHE ASPECTEN VAN BMD

LEVEN MET BMD

BMD is een diagnose die een grote impact kan hebben op het leven van individuen en hun families. Het heeft niet alleen invloed op de fysieke en klinische aspecten van de ziekte, maar ook op het psychologische en relationele gebied van het individu. Net als andere chronische ziekten kan BMD eigenlijk ook worden gezien als een ziekte van het familiesysteem, precies omdat zowel de persoon die er voor het eerst mee te maken krijgt als zijn of haar familieleden (ouders, partners, kinderen, enz.) erbij betrokken zijn. We moeten er allemaal naar streven om nieuwe evenwichten te herstellen, niet alleen na de diagnose, maar ook tijdens andere veranderingen in de levenscyclus.

Steeds vaker omvat de zorg voor patiënten met BMD en hun families in klinische centra een multidisciplinaire aanpak, waarbij medische aspecten samengaan met en een aanvulling vormen op de psychologische aspecten.

Leven met BMD houdt in dat men toegang heeft tot zijn interne hulpbronnen, zoals bewustzijn, hoop, het vermogen om van dag tot dag te leven, een realistisch en op het heden gericht perspectief op zijn aandoening, en de externe hulpbronnen die vertegenwoordigd worden door zijn familie, gezondheidsprofessionals (neurologen, psychologen, maatschappelijk werkers...), werk- en schoolomgeving.

Het komt voor dat men niet alleen worstelt met het 'praktische' omgaan met de pathologie, maar ook met de bijbehorende psychologische ervaringen.

Juist daarom kunnen ze zich manifesteren:

moeite met het accepteren van de ziekte en de gevolgen ervan



concentratie- en aandachtsproblemen



angst, onrust, aanwezigheid van intrusieve gedachten, paniekaanvallen

verdriet, stemmingswisselingen, woede, gevoelens van hulpeloosheid en schuldgevoelens



isolatie van relaties, eenzaamheid, schaamte



buitensporige bezorgdheid over de eigen lichaamstoestand



veranderde fysieke pijn door pathologie en psychologische toestand

Zulke psychologische symptomen kunnen zowel voorkomen bij de persoon met BMD als bij leden van zijn of haar familie.

PRENATALE DIAGNOSE

Voor kersverse ouders kan de ontdekking tijdens de zwangerschap dat hun kind een BMD-diagnose heeft een heel belangrijk psychologisch effect hebben. Om deze reden moet het intake-team, en in het bijzonder de psycholoog, bijzondere aandacht besteden aan de impact van het nieuws op het stel om het uitwerkingsproces te vergemakkelijken en mogelijke emotionele reacties in te dammen.

DIAGNOSE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN

Vanwege de veranderlijkheid van de ziekte is het moeilijk om het begin van de eerste symptomen precies vast te stellen en dus om het precieze moment te bepalen waarop de diagnose BMD kan worden gesteld. In dit hoofdstuk onderzoeken we de impact van de diagnose en de symptomen in relatie tot de ontwikkelingsfase van de persoon.

Kindertijd: de eventuele aanwezigheid van lichamelijke symptomen in een zo vroeg stadium leidt ertoe dat het kind de diagnose van dichtbij ervaart, soms zelfs voordat het weet. In deze fase kan het kind rusteloosheid, tegendraadsheid, passiviteit en competitiviteit vertonen. Zulke ervaringen met betrekking tot iemands fysieke grenzen moeten door de familie worden geaccepteerd en in de hand gehouden door middel van passende communicatie.

Daarnaast is het mogelijk, hoewel in mindere mate dan bij kinderen met DMD, dat zich ook problemen voordoen op neuropsychologisch gebied, zoals problemen met aandacht, geheugen of perceptie, of op gedragsgebied, zoals aandachtstekort-/hyperactiviteitsstoornis en autismespectrumstoornis. De verschillen in het cognitieve ziektebeeld tussen Duchenne en Becker zijn mogelijk afhankelijk van kwalitatieve en kwantitatieve veranderingen in dystrofine, dat in het geval van BMD in gedeeltelijke en variabele mate aanwezig is.

Adolescentie: in deze fase van het leven verandert het lichaam voortdurend. Als het lichaam door de pathologie als beschadigd wordt ervaren, vormt het een obstakel voor het opbouwen van een goed zelfbeeld, waardoor een gevoel van minderwaardigheid en ontoereikendheid ontstaat. In deze fase groeien leeftijdsgenoten bovendien en verwerven ze grotere capaciteiten, terwijl bij BMD-kinderen het emotionele en affectieve ontwikkelingsproces enigszins tot stilstand komt door functionele problemen, die leiden tot een regressie die vooral de sfeer van autonomie en sociale en emotionele relaties beïnvloedt.

Psychologische reacties die vaak voorkomen zijn woedeaanvallen, tegenwerking, gevoelens van eenzaamheid en isolement.

Volwassenheid: BMD ontdekken op volwassen leeftijd kan ambivalente ervaringen met zich meebrengen; terwijl de gedachte dat iemand in het begin van zijn leven geen noemenswaardige symptomen had, een positief element kan zijn, kan de noodzaak om na te denken over het moeten aanpassen van iemands levensstijl en gewoonten in een levensfase waarin iemands persoonlijke identiteit al gedefinieerd is, erg vermoeiend zijn. Risico- of beschermende factoren kunnen de ernst van de pathologie, de aanwezigheid van belangrijke symptomen, de aanwezigheid van andere gevallen van neuromusculaire pathologie in de familie en de steun van het sociale netwerk zijn.

Het familieperspectief: het moment dat ouders de diagnose krijgen is ongetwijfeld een heel delicaat moment; de toekomstverwachtingen die ze tot dan toe van hun kind hadden, worden onvermijdelijk teleurgesteld. Het kan voor het stel belangrijk zijn om ondersteuning te krijgen die het verwerken van hun ervaringen vergemakkelijkt en begeleiding die het bewustwordingsproces stimuleert. Daarnaast kan het erg ingewikkeld zijn voor ouders om de moeilijkheden van hun kind te accepteren en hen te helpen de frustratie van het ervaren van hun eigen beperkingen te verdragen.

Ook voor broers en zussen kan het moeilijk zijn om de diagnose van hun broer of zus met BMD te integreren in hun eigen ervaring. Dit kan soms schuldgevoelens, jaloezie, schaamte, oververantwoordelijkheid of juist vermijding en regressief gedrag aanwakkeren.

VARIABILITEIT EN ONVOORSPELBAARHEID VAN BMD

Als we de psychologische aspecten in verband met BMD bekijken, is het van belang om rekening te houden met de mate van ernst van de pathologie op klinisch niveau; de ervaringen die gepaard gaan met een ernstig beeld zullen immers anders zijn dan bij een asymptomatisch beeld.

Daarnaast vertonen symptomatische patiënten een enorme variatie, zowel wat betreft de leeftijd van het begin van de pathologie als de leeftijd waarop de symptomen zich uiten en de patiënt niet meer kan lopen, waardoor het erg moeilijk is om de evolutie van de pathologie te voorspellen. Deze onvoorspelbaarheid belemmert investeringen in de toekomst van de patiënt en zijn familie.

Het is erg belangrijk om in de zorg voor de persoon en zijn of haar familie aandacht te besteden aan het belang van ondersteuning van autonomie, enerzijds vanuit praktisch oogpunt en dus gekoppeld aan het dagelijks leven van de persoon, en anderzijds vanuit het oogpunt van de realisatie van persoonlijke levensplannen.

INTERVENTIES VOOR PSYCHOLOGISCHE ONDERSTEUNING

Welke psychologische interventies toegepast kunnen worden, hangt af van het ontwikkelingsstadium waarin de diagnose gesteld is en het evolutiestadium van de pathologie. Dat kan noodzakelijk zijn:

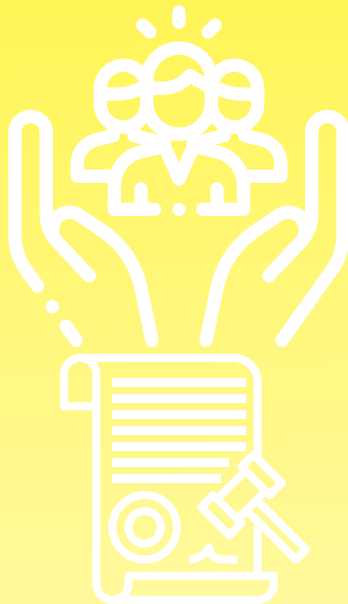
- *Psychologische ondersteuning voor individuen en koppels tijdens genetische, pre- en postnatale onderzoeken;*
- *Psychotherapie voor individuen, gezinnen en stellen: om het bewustzijn en de acceptatie van de ziekte te bevorderen; om het aanpassingsvermogen van de persoon te vergroten; om persoonlijke bronnen te bevorderen door nieuwe te ontwikkelen; om eventuele emotionele verstoringen te voorkomen, te beheersen en te ondersteunen;*
- *screening op neuropsychologische, leer- en gedragsproblemen;*
- *de integratie van de patiënt in de school-, educatieve en sociale context ondersteunen.*



PSYCHOLOGISCHE, EN PSYCHIATRISCHE ASPECTEN VAN BMD



13



**SOCIALE,
ARBEIDS- EN
ADMINISTRATIEVE
ASPECTEN**

SOCIALE, ARBEIDS- EN ADMINISTRATIEVE ASPECTEN

Het leven van patiënten met BMD kan erg complex zijn door het krachtttekort en daarom moet er naast klinische en medische zorg ook psychosociale ondersteuning worden geboden.

De behandeling van psychosociale problemen is een fundamenteel aspect van het welzijn van de patiënt met BMD en draagt bij aan de ontwikkeling van onafhankelijkheid, verbeterde levenskwaliteit, verbetering van persoonlijke hulpbronnen en relaties met de primaire groep, de familie, en de secundaire groep, de sociale gemeenschap.

De gebieden van interventie verschillen afhankelijk van de leeftijdsgroep, gezondheidstoestand, behoeften, interesses en wensen van de patiënt. De mogelijkheid om het hoogst mogelijke niveau van onafhankelijkheid te bereiken vereist meestal zorgvuldige planning.

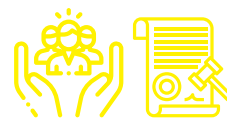
DE BELANGRIJKSTE ASPECTEN OM OP TE FOCUSSEN ZIJN:



- DE BEVORDERING VAN ONAFHANKELIJKHEID EN AUTONOMIE;
- PERSOONLIJKE, FAMILIE-, GEMEENSCHAPS-, SOCIALE EN FINANCIËLE MIDDELEN;

- DE BEHOEFTE, EISEN EN AMBITIES VAN HET INDIVIDU;
- HET BEDENKEN EN REALISEREN VAN TOEKOMSTIGE DOELSTELLINGEN MET BETREKKING TOT ONDERWIJS, WERK, HUISVESTING EN ZORG.





SOCIALE, ARBEIDS- EN ADMINISTRATIEVE ASPECTEN



KINDERTIJD

Zodra de diagnose gesteld is, is het mogelijk om de activering van bepaalde diensten en de erkenning van de voordelen aan te vragen om het leven van de patiënt en zijn of haar familie gemakkelijker te maken.

Het is mogelijk een certificaat van zeldzame ziekte (ministerieel besluit nr. 279/2001) in het klinisch centrum waar je wordt behandeld aan te vragen en vervolgens naar de lokale dienst te gaan die de patiënt een kaart van zeldzame ziekte zal verstrekken.

Op de kaart staat de identificatiecode die nuttig is om de vrijstelling te activeren voor alle geschikte en effectieve diensten voor de behandeling en bewaking van de ziekte en voor de preventie van verdere verergering.

Daarnaast is het mogelijk om erkenning van zowel burgerlijke invaliditeit (Wet 118/1971) als handicap (**Wet 104/92**), aan te vragen, ofwel door persoonlijk naar het INPS webportaal te gaan of door contact op te nemen met een CAF of Patronato die het dossier zal opvolgen.

Zodra de invaliditeits- en handicapcertificaten verkregen zijn, is het mogelijk om financiële bijdragen en belasting-, werk- en onderwijsuitkeringen aan te vragen.

Vanaf de diagnose geeft de arts van het klinisch referentiecentrum de patiënt de instructies om fysiotherapie, psychomotoriek en/of hydrokinesithérapie te ondergaan, afhankelijk van het ontwikkelingsstadium van de pathologie. De arts schrijft het recept voor en bepaalt welke activiteit het best past bij de behoeften van de patiënt. Om hiervan te profiteren, moet je een aanvraag indienen bij de territoriale diensten.



SCHOOLCARRIÈRE

De schoolcarrière is een fundamentele fase in de opbouw van de persoonlijkheid en autonomie van het kind en de jongere. Het is handig om contact op te nemen met de diensten in de omgeving om een Functionele Diagnose aan te vragen die een klinisch overzicht geeft waarmee revaliderende, therapeutische en educatief-didactische interventies kunnen worden gestuurd, die door de verschillende betrokken professionals wordt gedeeld.

PERIODE VAN ADOLESCENTIE EN OVERGANG NAAR VOLWASSENHEID

BMD kent een zeer heterogeen verloop en dit maakt de interventies die moeten worden uitgevoerd zeer variabel. De behoefte kan zich voordoen:

- ***hulp aanvragen bij territoriale diensten;***
- ***bij de gemeente waar ze wonen thuiszorgdiensten aanvragen;***
- ***werken aan de persoonlijke relaties en de integratie van het kind in de sociale gemeenschap, het activeren van een informeel ondersteuningsnetwerk of de ontwikkeling van kennis, vriendschappen en steungroepen;***
- ***het beoordelen van de krachten, capaciteiten en vaardigheden van het kind om toekomstige behoeften adequaat te plannen;***
- ***het ontwikkelen van zelfstandigheid en onafhankelijkheid door het plannen van geschikte huisvesting, een plan voor samenwonen of zelfstandig wonen, thuiszorg;***
- ***aanmoedigen en plannen van speel- en ontspanningsmomenten door ruimtes, tijdstippen en modaliteiten te evalueren (activiteiten, opdrachten, toegankelijke sporten, kinderdagverblijven, gemeenschappen, sociaal-educatieve centra en educatieve diensten aan huis).***

Activiteit op het werk is voor patiënten met BMD een belangrijk aspect in de opbouw van hun leven. Het is nodig om te beginnen met een zorgvuldige beoordeling van iemands aanleg, wensen en mogelijkheden om een opleidings- en loopbaantraject te plannen.

In Italië is er al lang een systeem dat regels vastlegt voor de toegang van personen met een handicap tot de wereld van het werk, voornamelijk geregeld door **Wet 68/1999**, die bepaalt welke capaciteiten kunnen worden opgenomen in de zogenaamde '**beschermde categorieën**'. Bovendien is het mogelijk om toegang te krijgen tot: stages, aanbestedingen, opleidingen en universitaire cursussen. Het is in dit stadium nuttig om na te denken over hulpmiddelen die de persoon kunnen helpen om specifieke dagelijkse activiteiten uit te voeren. Alle genoemde interventies kunnen worden toegepast door contact op te nemen met de relevante sociale dienst. De sociaal werker zal, rekening houdend met de behoeften en eisen van het kind, maar ook de middelen die in de omgeving beschikbaar zijn, een plan opstellen dat gericht is op het ontwikkelen van sociale vaardigheden.





Contanten

Via Pietro de Francisci, 36

00165 - Rome

06 66182811

Gratis nummer: 800.943.333

associazione@parentproject.it