

Klinische genetica (41): Duchenne-spierdystrofie

Dr. C.E.M. de Die-Smulders, Klinisch geneticus, Academisch ziekenhuis Maastricht

Dr. C.G. Faber, Neuroloog, Academisch ziekenhuis Maastricht

Dr. Y. Pinto, Cardioloog, Academisch ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus, Academisch ziekenhuis Maastricht

Duchenne-spierdystrofie (*muscular dystrophy, Duchenne*)

Duchenne-spierdystrofie of de ziekte van Duchenne is met een incidentie van 1 op 4.000 jongens een relatief frequente erfelijke spierziekte. Er is een gerede kans dat de huisarts in zijn loopbaan met een patiënt of diens familieleden te maken krijgt. De diagnostiek bij een mogelijk aangedaan jongetje verloopt via de tweede of derde lijn, maar de opvang van de ouders in de moeilijke periode na de diagnose zal veelal een taak van de huisarts zijn. Aangezien de ziekte van Duchenne een chronische, langzaam progressieve aandoening is, is ook begeleiding van de patiënt, zijn ouders en niet te vergeten de gezonde broers en zussen op lange termijn een must. In de erfelijkheidsadviesing heeft de huisarts een signalerende taak: als er Duchenne in een gezin of familie voorkomt is (tijdige) verwijzing naar een afdeling klinische genetica aan te raden, om het herhalingsrisico en de eventuele handelingsopties te bespreken.

EXPRESINFORMATIE

Klinisch beeld: bij jonge kinderen komt de ziekte van Duchenne tot uiting in motorische ontwikkelingsachterstand en spierzwakte, in eerste instantie in de benen. De spierzwakte is progressief en uiteindelijk wordt de patiënt rolstoelafhankelijk. Vrijwel altijd ontstaat scoliose. Cardiomyopathie is zeer frequent en leidt bij 20% van de patiënten tot voortijdige dood. Patiënten zijn vaker mentaal geretardeerd, en vertonen meer gedrags- en emotionele problemen.

Klinische verschijnselen

• Kinderjaren

Hoewel er bij de ziekte van Duchenne al spierafbraak is vanaf de geboorte en zelfs daarvoor, doen de eerste verschijnselen zich pas voor als een bepaald gedeelte van de spieren gedegeneerd is. In het eerste levensjaar zijn er zelden problemen. Aangedane jongetjes leren later lopen: zo'n 50% loopt nog niet op de leeftijd van 18 maanden, en 25% loopt nog niet op 2-jarige leeftijd. Patiëntjes lopen met een breedbasische 'waggelgang', vallen vaak, hebben de neiging om op hun tenen te lopen als gevolg van een verkorte achillespees, en hebben moeite met traplopen. Aangedane jongens zijn niet in staat om normaal te rennen, te hinkelen of zonder handen op te staan vanuit zithouding op de grond. De symptomen nemen toe bij moeheid. Vaak valt ook op dat het kind stevige kuiten heeft. Naast de motoriek is bij 50 tot 70% van de kinderen ook de verstandelijke ontwikkeling vertraagd, met name de spraak- en taalontwikkeling. Ongeveer eenderde van de kinderen blijkt later een verstandelijke handicap te hebben. Sommige kinderen gedijen slecht, mogelijk als gevolg van de massale spierafbraak. Hoewel de symptomen al op jonge leeftijd optreden, wordt de diagnose veelal pas later gesteld, gemiddeld tussen de 4 en 5 jaar. Het is aan te raden om bij elke jongen die zich presenteert met een groeiachterstand en/of een vertraagde motorische of mentale ontwikkeling het gehalte creatinekinase (CK) in het bloed te bepalen om Duchenne-spierdystrofie uit te sluiten dan wel gerichte diagnostiek in te zetten bij afwijkende waarden.

Casus: het belang van een bewaard melktandje

De 29-jarige Astrid is vanmorgen op het spreekuur van de huisarts geweest. Zij heeft een kinderwens en vraagt of er in een eventuele zwangerschap een test gedaan kan worden. Haar acht jaar oudere broer Kees had immers de ziekte van Duchenne. Hij is 15 jaar geleden overleden, na een zeer zware ziekteperiode. Ze heeft meegemaakt hoe haar ouders, en niet te vergeten zijzelf, hebben geleden onder de situatie. Zij weet zeker dat ze haar kinderen dat niet wil aandoen.

De huisarts weet dat de ziekte van Duchenne geslachtsgebonden overerft. Om een en ander verder uit te laten werken, verwijst hij Astrid en haar man Theo naar de afdeling klinische genetica van het academisch ziekenhuis. Door de klinisch geneticus worden de medische gegevens van Kees opgevraagd, die bevestigen dat hij Duchenne-spierdystrofie had. Ook wordt geconstateerd dat er bij Kees in het verleden geen DNA-onderzoek is gedaan. Na uitleg wordt er bij Astrid en haar moeder bloed afgenomen voor een CK-bepaling en voor DNA-onderzoek. De klinisch geneticus wijst hen erop dat de uitslag van het DNA-onderzoek drie tot zes maanden op zich kan laten wachten. Dat is een flinke tegenvaller voor Astrid: als ze had geweten dat het zo lang zou duren, zou ze het erfelijkheidsonderzoek veel eerder hebben aangevraagd.

Het CK-gehalte bij Astrid is normaal. Bij haar moeder is het licht verhoogd, maar daaruit mogen nog geen definitieve conclusies worden getrokken. Na zes maanden volgt de uitslag van het DNA-onderzoek: zowel bij Astrid als bij haar moeder is geen afwijking van het Duchenne-gen gevonden. De klinisch geneticus legt uit dat het nog steeds niet zeker is dat Astrid geen draagster is. Alleen een deletie of een duplicatie in het Duchenne-gen is zoveel mogelijk uitgesloten. Maar omdat niet bekend was welke mutatie Kees had, is er nog steeds een potentieel verhoogd risico dat Astrid en/of haar moeder draagster zijn van een puntmutatie. Een van de laatste opties is om toch materiaal van Kees te vinden en dat te onderzoeken. Misschien hebben ze thuis nog wel een melktandje van hem?

In een oud doosje wordt inderdaad nog een tandje gevonden en dit wordt opgestuurd naar het DNA-laboratorium. Na weer 6 maanden volgt de uitslag: in het DNA dat geïsoleerd is uit de tand van Kees is inderdaad een mutatie gevonden! Vervolgens is het DNA van Astrid en haar moeder specifiek op deze puntmutatie onderzocht: haar moeder is draagster, maar Astrid heeft de mutatie niet. Al bij al heeft het erfelijkheidsonderzoek ruim een jaar geduurd. Het resultaat is voor Astrid en Theo geruststellend: zij hebben geen verhoogde kans op een zoon met Duchenne en prenatale diagnostiek is dus niet aan de orde. Een jaar later wordt een gezonde zoon geboren.

Bij onderzoek zijn de proximale spieren van de benen het eerst aangedaan. De spierzwakte is bilateraal en symmetrisch, het patroon van spieraantasting is specifiek en betreft met name de glutei, de iliopsoas, de quadriceps, de pectoralis major, de brachioradialis, de biceps en de triceps. Later zal er ook een zwakte van de aangezichtsspieren (mild), de kauw- en slikspieren en de intercostale spieren ontstaan. Aan de kuiten is de karakteristieke pseudo-hypertrofie van de spieren te zien, die deels veroorzaakt wordt door een teveel aan vet en bindweefsel in de spier, deels door echte hypertrofie van spiercellen als compensatie voor de zwakte van de proximale spieren. Soms wordt deze spierhypertrofie ook gezien in de schoudergordel en bovenarmen. Het teken van Trendelenburg (bij optillen van een been kantelt het bekken naar de ipsilaterale zijde door zwakte van de bilspieren) is positief. Er is een versterkte lordose door zwakte van de m. gluteus maximus en vooroverkanteling van het bekken. Door een onbalans tussen de voetheffers en voetstrekken is er een neiging tot tenenlopen en een spitsvoetstand. Heel typisch is het symptoom van Gowers bij opstaan: als gevolg van de zwakte van de knie- en heupextensoren duwt het kind zich op met de handen op de bovenbenen. De zwakte van de schoudergordel uit zich doordat het kind doorglijdt als het onder de oksels wordt opgetild. De spierreflexen zijn laag, hoewel de achillespeesreflex lang normaal blijft.

• Adolescentie en volwassenheid

In de loop van de jaren is de spierzwakte progressief, maar er kunnen perioden zijn met relatieve stilstand. Het lopen wordt steeds moeilijker, de spitsvoetstand neemt toe, en de lordose wordt ernstiger. De helft van de jongens is aan de rolstoel gebonden tussen 8 en 9 jaar, en 99% op 13-jarige leeftijd. Er is geen correlatie tussen de leeftijd van rolstoelafhankelijkheid en de beginleeftijd van de symptomen, wel met de progressie: hoe eerder het kind afhankelijk is van de rolstoel, hoe slechter de prognose. Als de spierzwakte toeneemt en rolstoelafhankelijkheid optreedt, ontstaan er contracturen, met name van de enkels, de heupen, de knieën en de ellebogen. Ook ontstaat er vrijwel altijd een scoliose, ondanks preventieve maatregelen. Daarnaast kan ernstige osteoporose ontstaan met dun worden van de botten (dumb-bell-vorm), als gevolg van de immobiliteit.

Zolang de kinderen nog ambulante zijn, zijn de ademhalingsspieren meestal nog niet ernstig aangedaan. Op den duur ontstaat een respiratoire insufficiëntie door zwakte van de intercostale spieren gecombineerd met vormafwijkingen van de thorax door de scoliose. Hypoventilatie met daling van de zuurstofsaturatie en hypercapnie treedt aanvankelijk vooral 's nachts op en kan zich presenteren als onrustig slapen met nachtmerries, hoofdpijn 's morgens, vermoeidheid en slaperigheid overdag, en soms een verminderde eetlust.

- **Hartproblemen**

Cardiale problemen zijn onderdeel van de aandoening. Door een verbeterde overleving worden jongens met de ziekte van Duchenne in toenemende mate geconfronteerd met het ontstaan van cardiomyopathie, dat wil zeggen aantasting van de hartspier. Het betreft dan dilaterende cardiomyopathie.

Meestal ontstaat cardiomyopathie in een later stadium van de ziekte. Doordat patiënten zich dan door de vaak al uitgebreide spierzwakte weinig meer inspannen, wordt een (door het hart veroorzaakte) inspanningsbeperking minder goed opgemerkt. Er ontstaat dus vaak - volgens sommigen uiteindelijk in 90% van de gevallen - asymptotische linkerkamerdisfunctie. Uiteindelijk kan de linkerkamerdisfunctie progressief zijn met als gevolg hartfalen of letale ventriculaire hartritme stoornissen.

Hoewel cardiale afwijkingen bij de overgrote meerderheid van de patiënten voorkomen (90%) wordt geschat dat de cardiale afwijkingen in ongeveer 20% de doodsoorzaak zijn.

- **Verstandelijke ontwikkeling, gedrags- en psychologische problemen**

Er is een groot aantal studies verricht naar de verstandelijke ontwikkeling van jongens met Duchenne-spierdystrofie. Samengevat is de Gausscurve van het IQ naar links verschoven. Het gemiddelde IQ is 82, waar dat 100 is voor de normale populatie. Van de aangedane jongens heeft 20% een IQ lager dan 70, en 3% is ernstig mentaal geretardeerd met een IQ van lager dan 50. De verminderde intelligentie is niet te wijten aan een lagere opleiding door de fysieke handicap, maar is een gevolg van de genmutatie, die ook in de hersenen tot expressie komt. Er is een positieve correlatie qua intellectuele prestaties tussen aangedane broers: als een jongen met Duchenne mentaal geretardeerd is, dan zal zijn aangedane broer vrijwel zeker ook verstandelijk gehandicapt zijn.

Gedrags- en emotionele problemen komen vaker voor bij Duchenne-jongens. Dat is voor een deel te verklaren door de frustratie en het onvermogen die voortkomen uit hun beperkingen. De gedrags- en emotionele problemen zijn bij jongens met Duchenne echter vaak meer uitgesproken dan bij kinderen met een vergelijkbare lichamelijke handicap, hetgeen het waarschijnlijker maakt dat er (ook) een organische oorzaak is. Naarmate het kind ouder wordt, zullen zijn fysieke beperkingen meer gaan opvallen en wordt het verschil met leeftijdsgenootjes duidelijker. Als het kind zich zelf bewust wordt van de progressieve aard van zijn ziekte en zijn dreigende voortijdige dood, kan een depressie volgen of kunnen gedragsproblemen ontstaan of toenemen.

Het grootbrengen van een zoon met de ziekte van Duchenne is een enorme opgave voor de ouders. Aanvankelijk overheersen vooral de schrik en het ongeloof over de diagnose en de prognose. Later kan er een fase van verzet zijn, en soms een intensieve zoektocht naar (alternatieve) therapieën. Met het verlies van mobiliteit worden de ouders steeds meer verzorgers en moeten zij ook allerlei praktische zaken regelen zoals aanpassing van de woning, hulpmiddelen voor hun zoon en zo nodig aangepast onderwijs.

De gezonde broers en zussen van een patiënt worden ook zwaar belast en kunnen gevoelens van jaloezie ervaren omdat hun aangedane broer (te) veel aandacht opeist van de ouders. Het spreekt voor zich dat (het handhaven van) een stabiele thuissituatie van het grootste belang is, evenals een open communicatie tussen de gezinsleden onderling en tussen de patiënt, ouders en hulpverleners.

Symptomen bij draagsters

Van de draagsters heeft 5 tot 10% enige spierzwakte, die vaak asymmetrisch is; soms is er ook pseudo-hypertrofie van de kuitspieren. Deze symptomen kunnen vanaf jonge leeftijd aanwezig zijn of pas op volwassen leeftijd ontstaan. Daarnaast is recentelijk gebleken dat 5 à 8% van de draagsters een dilaterende cardiomyopathie heeft, waarvan de ernst zeer variabel is. Het advies is om bij draagsters eens per 5 jaar cardiologisch onderzoek te laten doen, inclusief een ECG en echocardiografisch onderzoek.

Wie was Guillaume Duchenne?

Dat de in dit artikel beschreven spierziekte de naam heeft gekregen van Guillaume Duchenne, een Franse neuroloog die leefde van 1806 tot 1875, is niet helemaal terecht. Duchenne schreef weliswaar in 1861 een artikel over de ziekte en publiceerde daarbij ook foto's van patiënten - revolutionair voor die tijd - maar hij was niet de eerste die de aandoening beschreef. Al in 1838 hadden de Italiaanse artsen Coste en Giorja en in 1851 de Britse arts Meryon de ziekte beschreven.

Duchenne werd geboren in de Noord-Franse havenstad Boulogne in Picardië. Zijn medische opleiding volgde hij in Parijs, waar hij in 1831 afstudeerde. Aanvankelijk vestigde hij zich in Boulogne als huisarts, maar na 10 jaar keerde hij terug naar Parijs en startte een privé-praktijk. Hij specialiseerde zich in de werking van spieren en het onderzoek bij spierziekten. Zijn grote interesse in elektriciteit, een nieuwigheid in die tijd, gebruikte hij bij de ontwikkeling van apparaten om spieren te prikkelen. Gaandeweg kreeg hij meer erkenning voor zijn kennis over spieren en spierziekten, en hij publiceerde een aantal wetenschappelijke artikelen. Het lukte hem echter niet een vaste aanstelling bij een van de ziekenhuizen of universiteiten in Parijs te krijgen.

Het privé-leven van Duchenne was niet erg gelukkig. Zijn eerste vrouw stierf in het kraambed. Een tweede huwelijk mislukte. Zijn enige zoon, die door zijn grootmoeder werd opgevoed, zag hij als kind nauwelijks. Later herstelde de vader-zoonrelatie zich en was zijn zoon hem behulpzaam bij het medisch onderzoek, maar zijn zoon stierf in 1871 aan tyfus. Duchenne zelf overleed in 1875 plotseling aan de gevolgen van een apoplexie.

EXPRESINFORMATIE

Diagnostiek: het karakteristieke klinisch beeld en een sterk verhoogd CK-gehalte moeten aan Duchenne doen denken. Bij de meeste patiënten zorgt DNA-onderzoek voor bevestiging van de diagnose. Soms kan aanvullend onderzoek op een spierbiopsie aangewezen zijn. Differentiaaldiagnostisch moet vooral rekening worden gehouden met de ziekte van Becker.

Diagnostiek

Het vermoeden van de ziekte van Duchenne ontstaat bij de combinatie van het karakteristieke klinisch beeld bij een jongen en een sterk verhoogd CK-gehalte in bloed. Door de massale spieraftbraak kan het CK-gehalte 50- tot 100-maal verhoogd zijn en oplopen tot 2.000-30.000 IU/l. De diagnose wordt meestal door de (kinder)neuroloog of de kinderarts gesteld of bevestigd, eventueel in samenwerking met de klinisch geneticus. Bij tweederde van de jongens wordt bij DNA-onderzoek een deletie of duplicatie in het Duchenne-gen gevonden, hetgeen de diagnose dan bevestigt. Het spierbiopsie vertoont dystrofische afwijkingen, dat wil zeggen naast myopathische afwijkingen ook tekenen van degeneratie, soms necrose en regeneratie. Daarnaast is er geen of nauwelijks aantoonbaar dystrofine in het spierweefsel bij immunohistochemisch onderzoek. Dergelijk spieronderzoek wordt vooral gebruikt wanneer DNA-onderzoek niet beslissend is en/of om te differentiëren tussen Duchenne-spierdystrofie en de mildere Becker-variant. Bij Duchenne wordt in het spierbiopsie, bij onderzoek met antilichamen tegen dystrofine, geen dystrofine in de spiercelwand gevonden, terwijl bij Becker-spierdystrofie er nog wel enige aankleuring is van het dystrofine-eiwit.

Differentiaaldiagnose

Bij een jongen met een sterk verhoogd CK en proximale spierzwakte wordt in eerste instantie gedacht aan de ziekte van Duchenne. De mildere variant, de ziekte van Becker, wordt gekenmerkt door een minder snel progressief beloop. Daarnaast zijn er spierdystrofieën in de schouder-bekken-gordel die een vergelijkbaar beloop kunnen hebben als de ziekte van Duchenne, en die autosomaal-recessief of autosomaal-dominant overerven. Als het CK niet sterk verhoogd is, moet ook aan een neurogene aandoening worden gedacht.

EXPRESINFORMATIE

Therapie: fysiotherapie speelt een belangrijke rol in het voorkomen van contracturen. Een korset en een goede zithouding kunnen de ontwikkeling van scoliose afremmen, maar een operatie kan niet altijd worden voorkomen. Bij ademhalingsproblemen kan thuisbeademing aangewezen zijn. Asymptomatische linker-kamerdisfunctie kan worden behandeld met ACE-remmers en bètablokkers. Een goede voeding houdt het gewicht op peil. Behandeling met glucocorticoiden verdient verder onderzoek. Gentherapie is nog niet mogelijk.

Behandeling

Een curatieve behandeling voor de ziekte van Duchenne bestaat nog niet en is op korte termijn niet te verwachten, ondanks de enorme toename van kennis in de afgelopen 20 jaar. Palliatieve zorg van aangedane jongens is van groot belang om de levenskwaliteit te optimaliseren en zo mogelijk de levensduur te verlengen. Veelal wordt de zorg voor jongens met de ziekte van Duchenne gecoördineerd door een kinderrevalidatiearts. Ook controle door een kinderneuroloog, kinderarts en kinderorthopeed is nodig. Paramedici als de fysiotherapeut hebben ook een belangrijke rol. Naast medische en paramedische hulp kunnen patiënten en hun familieleden veel profijt hebben van de steun, begeleiding en adviezen die patiëntenverenigingen, zoals de Vereniging Spierziekten Nederland (www.vsn.nl) en het Duchenne Parents Project (www.duchenne.nl), kunnen bieden.

Zolang het aangedane kind klein is en er nog weinig klachten zijn, worden de ouders gestimuleerd om een zo normaal mogelijk leven te leiden.

Orthopedische problemen

Het nut van actieve oefeningen is bij jonge kinderen niet bewezen. Als een verkorting van de achillespees dreigt, moeten de ouders met hulp van een fysiotherapeut geïnstrueerd worden om met hun kind dagelijks rek- en strekoefeningen van de enkel te doen. Als er toch contracturen van de enkels ontstaan, kunnen nachtsplanken worden aangemeten; soms is operatieve verlenging van de achillespees nodig. Langdurige bedrust moet zo mogelijk vermeden worden, omdat dit een terugval in het lopen kan veroorzaken.

Als de mobiliteit afneemt - en met name als het kind rolstoelgebonden wordt - ligt de nadruk op de preventie en behandeling van contracturen: eventuele contracturen kunnen de overgebleven bewegingsmogelijkheden en de verzorging ernstig bemoeilijken. Fysiotherapie is van eminent belang.

Een scoliose bemoeilijkt het zitten en kan ademhalingsproblemen verergeren. De ontwikkeling van een scoliose kan beperkt of vertraagd worden door een correcte zithouding en bijvoorbeeld het dragen van een korset. Deze maatregelen voorkomen het ontstaan van een scoliose echter meestal niet en een operatie met (gedeeltelijke) fixatie van de wervelkolom is dan onvermijdelijk. Een scolioseoperatie is ingrijpend en potentieel risicovol. Naast de algemene risico's van anesthesie en operatie, is er vaak fors bloedverlies. Bij het toedienen van narcose moet rekening gehouden worden met een eventueel aanwezige cardiomyopathie en een verhoogd risico van hartritmestoornissen. Postoperatief is er een verhoogde kans op respiratoire problemen, met name als de longfunctie al verminderd is.

Ademhaling

Als de jongen rolstoelafhankelijk wordt, gaat de longfunctie vaak snel achteruit.

Ademhalingsoefeningen kunnen (tijdelijk) helpen. Een griep- en pneumokokkenvaccinatie is geïndiceerd. Als een patiënt een luchtweginfectie of pneumonie heeft, moet zonder uitstel gestart worden met antibiotica, ondersteund met fysiotherapie. Een ziekenhuisopname moet overwogen worden. Geregelde controle van de longfunctie is van belang. Als de FVC (forced vital capacity) afneemt tot onder de 40%, is ook controle van de zuurstofsaturatie nodig, met name 's nachts, en moet gevraagd worden naar symptomen van nachtelijke hypoventilatie. Het optreden van nachtelijke hypoventilatie is een indicatie voor nachtelijke neuskapbeademing, die de levenskwaliteit aanzienlijk kan verbeteren. Er moet op tijd verwezen worden naar een centrum voor thuisbeademing, om te bespreken of permanente beademing een optie is. Zo kan worden voorkomen dat bij een acute verslechtering van de respiratoire functie, er overhaast beslist moet worden tot een eventuele tracheotomie.

Hartproblemen

Wat betreft de hartproblemen is verwijzing naar een (kinder)cardioloog na het stellen van de diagnose aan te bevelen. Daarna is tot de leeftijd van 10 jaar tweejaarlijkse controle voldoende en vanaf 10 jaar vinden controles jaarlijks plaats. De vraag is natuurlijk of het zinrijk is om te gaan behandelen als er geen symptomen zijn maar bij onderzoek wel een gestoorde hartfunctie wordt gevonden. Op het laatste jaarlijkse congres van de American Heart Association werd gerapporteerd dat de prognose en klachten lijken te verbeteren bij behandeling van deze 'asymptomatische linkerkamerdisfunctie' met ACE-remmers. Ook bètablokkers zouden een optie kunnen zijn, met name om de kans op letale aritmieën te doen afnemen. Patiënten met de ziekte van Duchenne komen zelden in aanmerking voor een harttransplantatie gezien het progressieve karakter van de ziekte en de vaak al aanwezige scoliose en respiratoire problemen.

Het Duchenne-gen

Het Duchenne-gen is gelegen op de korte arm van het X-chromosoom op positie Xp21. Het is het grootste gen van de mens, ruim 2 miljoen basenparen groot, en bevat 86 exonen (voor eiwit coderende delen). Door zijn omvang ontstaan gemakkelijk mutaties tijdens de celdeling. Tevens bemoeilijkt de grote omvang van het gen het opsporen van deze erfelijke veranderingen. Het gen codeert voor het eiwit dystrofine en komt onder andere tot expressie in de skeletspieren, de hartspier en de hersenen. Het dystrofine-eiwit is geassocieerd met de plasmamembraan (sarcolemma) van de spier. In de spiercelwand vormt dystrofine met de integrale membraaneiwitten (sarcoglycanen, dystroglycanen) het dystrofine-glycoproteïnecomplex, dat zorgt voor stabilisatie van de spiercelwand en schade van spiercellen bij de contractie voorkomt.

Voeding

Goede voeding en gewichtscontrole zijn belangrijk voor Duchenne-patiënten. Bij jonge kinderen kan gewichtsverlies optreden; een voldoende intake moet bewaakt worden. In de latere stadia moet overgewicht vermeden worden, gezien de belasting voor spieren en wervelkolom. Obstipatie, die veel voorkomt bij verlies van mobiliteit, kan behandeld worden met vezelrijke voeding, voldoende vochtinname en zo nodig medicatie. In vergevorderde stadia van de ziekte komt ernstig gewichtsverlies met ondervoeding voor bij ongeveer de helft van de patiënten. De oorzaken zijn een gebrek aan eetlust, ademhalingsinsufficiëntie en eventueel slikproblemen. Met name bij intercurrente ziekte kan er snel gewichtsverlies optreden en een verslechtering van de algemene conditie. Sondevoeding is dan nodig.

Experimentele therapieën

In de loop van de jaren is er een groot aantal trials uitgevoerd met diverse geneesmiddelen, onder meer vitamines, zink, creatine, testosteron/groeihormoon en andere middelen met anabole effecten, en immunosuppressiva. Geen enkel middel is curatief of heeft een blijvende verbetering tot gevolg. Wellicht zijn (gluco)corticoïden (prednison) het meest effectief om het ziektebeloop te vertragen, maar hierover bestaat nog geen zekerheid. Bovendien moet rekening gehouden worden met de ernstige bijwerkingen van langdurige toediening van corticosteroiden, zoals gewichtstoename, diabetes en osteoporose.

Gentherapie is vooralsnog geen reële mogelijkheid. De eerste experimentele genterapeutische benadering was de transplantatie van myoblasten, voorloperspiercellen, door frequente injecties in zieke spieren bij zogenaamde mdx-muizen. De daaropvolgende studies over myoblasttransplantatie bij mensen leverden geen positief resultaat op. Het corrigeren van het dystrofinegehalte in de spieren door gemodificeerde virussen te gebruiken als transportmiddel voor een normaal dystrofinegen, was evenmin succesvol. De laatste jaren gaat de aandacht uit naar het opreguleren van het utrofinegen, dat codeert voor utrofine, een op dystrofine gelijkend eiwit dat normaliter alleen rond de geboorte voorkomt. Tevens wordt geprobeerd een verandering in het leesraam van het gen te bewerkstelligen, wat zou kunnen leiden tot een mildere uiting van de ziekte.

Prognose

Zonder medisch ingrijpen is de levensverwachting van jongens met Duchenne zo'n 15-20 jaar. De prognose is de laatste jaren sterk toegenomen door nieuwe behandelmethodes. Met name de mogelijkheid van (langdurige) beademing kan voor een belangrijke verlenging van het leven zorgen, zodat Duchennepatiënten nu niet zelden 30 of soms wel 40 jaar oud worden.

EXPRESINFORMATIE

Genetische aspecten: bij ongeveer 70% van de patiënten kan de diagnose worden bevestigd door het vinden van een karakteristieke deletie of duplicatie. Bij de overige patiënten is een mutatie moeilijker op te sporen. Het is aangewezen om de moeder van een patiënt te onderzoeken op dragerschap. Een draagster van een gemuteerd gen heeft 50% kans op een zoon met Duchenne en 50% kans op een dochter die eveneens draagster is.

Genetica

De ziekte van Duchenne erft geslachtsgebonden over. Jongens met de mutatie hebben de ziekte, vrouwen die draagster zijn, zijn niet of zeer mild aangedaan. Bij 65% van de Duchenne-patiënten wordt er een deletie van een deel van het dystrofinegen gevonden, dat wil zeggen dat een deel van het gen ontbreekt (zie 'Het Duchenne-gen'). Van de patiënten heeft 5 à 10% een duplicatie (partiële verdubbeling) van een deel van het Duchenne-gen. Met een PCR (polymerase chain reaction) is zo'n 98% van de deleties en duplicaties op te sporen; de PCR is een relatief eenvoudige en snel uitvoerbare test. Dat betekent dat bij ongeveer 70% van de patiënten de diagnose Duchenne bevestigd kan worden door het vinden van een karakteristieke deletie of duplicatie. De rest van de patiënten heeft een kleinere afwijking zoals een puntmutatie. DNA-diagnostiek is dan veel moeilijker en tijdrovend. Bij 5% van de aangedane jongens wordt zelfs nooit een mutatie gevonden ondanks intensief DNA-onderzoek.

Erfelijkheidsadviesing

Als in een gezin een jongen met Duchenne gediagnosticeerd wordt, is het aangewezen de ouders te verwijzen naar een afdeling klinische genetica in een van de academische ziekenhuizen, om het herhalingsrisico te bespreken en eventueel verder familieonderzoek te initiëren. Als er bij de aangedane jongen al een mutatie bekend is, wordt DNA-onderzoek bij zijn moeder gedaan om na te gaan of zij draagster is. Is zij inderdaad draagster, dan is het herhalingsrisico voor elke zoon 50%; het risico van dragerschap voor dochters is eveneens 50%. Vervolgens is ook genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing bij haar eigen moeder, haar zussen en andere vrouwelijke familieleden geïndiceerd. Bij eenderde van de moeders van een sporadische patiënt wordt in het bloed geen mutatie gevonden, wat niet uitsluit dat zij draagster is. De meeste van deze vrouwen zonder mutatie zijn inderdaad geen draagster. Sommige vrouwen hebben namelijk een zogenaamd kiemcelmozaïcisme: de mutatie is niet in het bloed maar wel in een deel van hun eicellen aanwezig. Deze moeders hebben dus wel een herhalingsrisico; ervaringscijfers leren dat dit risico, afhankelijk van de plaats van de mutatie bij de indexpatiënt, 7 à 10% bedraagt.

Erfelijkheidsadvies en -onderzoek kan ook gevraagd worden door zussen, tantes of nichten in de vrouwelijke lijn. Of er een betrouwbare uitspraak gedaan kan worden over hun draagsterschap, hangt in hoge mate af van het feit of er een mutatie bij de patiënt bekend is. Als de Duchenne-patiënt overleden is en er bij hem geen DNA-onderzoek is verricht, kan dat zeer lastig zijn (zie casus).

Een vrouw die een verhoogd risico heeft om zonen met Duchenne-spierdystrofie te krijgen, komt in aanmerking voor prenatale diagnostiek. Met een vlokkentest in de 11-12de zwangerschapsweek kan het geslacht van de vrucht bepaald worden. Als zij zwanger is van een jongen volgt DNA-onderzoek, om na te gaan of de jongen de in de familie bekende mutatie heeft. Als de mannelijke vrucht is aangedaan, kan de zwangerschap op verzoek van de aanstaande ouders afgebroken worden. Als er een meisje op komst is, wordt prenatiaal in principe geen verder DNA-onderzoek gedaan.

Een alternatief voor vrouwen die draagster zijn, is preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD), waarbij na IVF het geslacht wordt bepaald van het dan 8-cellige embryo, en vervolgens alleen vrouwelijke embryo's in de baarmoeder worden geplaatst.

Omdat DNA-onderzoek soms lang kan duren en complex is, is het van groot belang vrouwen die mogelijk draagster zijn, vóór een eventuele zwangerschap te verwijzen naar een afdeling klinische genetica om voorbereidend DNA-onderzoek te starten en hen in te lichten over de verder te volgen procedure.

Epiloog

De ziekte van Duchenne heeft een enorme impact op de jongen zelf en op de familie waarin hij opgroeit. De huisarts heeft een belangrijke rol in het volgen en begeleiden van het gezin. Tevens kan hij signaleren wanneer erfelijkheidsadviesing aan de orde is.



Geraadpleegde literatuur:

- Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. *7th-9th Neuromuscul Disord* 2003;13:166-72.
- Dunnen JT den, Visser M de, Bakker E. Van gen naar ziekte; het dystrofinegen bij Duchenne- en Becker-spierdystrofie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146: 364-7.
- Duchenne Muscular dystrophy. Emery A, Muntoni F. Oxford University Press 2003.
- Hoogerwaard EM, Ginjaar I, Wilde AAM, Leschot NJ, Voogt WG, Visser M de. Het hartzeer van een spierdystrofie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2181-4.
- Jennekens FGI, Visser M de, Wintzen AR, Wokke JHJ. Vooralsnog ziekte van Duchenne niet behandelen met prednison. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1109-11.
- Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003; 2:731-40.
- Wallgren-Pettersson C, Bushby K, Mellies U, Simonds A. 117th ENMC workshop: ventilatory support in congenital neuromuscular disorders, congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, congenital myotonic dystrophy and SMA (II). *Neuromuscul Disord* 2004;14:56-69.

Adres voor correspondentie:

Christine de Die-Smulders
Afdeling Klinische Genetica
Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
e-mail: christine.dedie@gen.unimaas.nl