

Duchenne en Becker Spierdystrofie: Van Molecuul tot Multidisciplinaire Zorg



Belang voor zorgverleners

- Casestudy
- België 500 000 mensen Z.Z.
- 75% treft kinderen
- Ernstig + complex
- Zeldzaam = $<1/2000$
- Moeilijke toegang juiste expertise
- Meestal moeilijk toegang tot behandeling/geneesmiddelen

→ carrière zeker geconfronteerd met kinderen met zeldzame ziekte!

→ Bewustwording essentieel bij zorgverleners!



KENT U IEMAND MET EEN ZELDZAME ZIEKTE?



GESCHAT AANTAL ZELDZAME ZIEKTEN **6.100**

ZELDZAAM = BIJ MINDER DAN **1/2.000** MENSEN



TREFT KINDEREN



OVERLIJDT voor hun VIJFDE LEVENSJAAR



GENETISCH VAN OORSPRONG

MOEILIJKE TOEGANG TOT DE JUISTE EXPERTISE



MEESTAL GEEN GENEESMIDDELEN VAAK NIET BETAALBAAR OF TOEGANKELIJK



VAAK ERNSTIG EN COMPLEX NIET ZELDEN LEVENSBEDREIGEND OF CHRONISCH INVALIDEREND



VINDEN MOEILIJK LOTGENOTEN

Belang voor zorgverleners

Geen hard cijfer aantal slachtoffers door kennistekort

<-> toch bewijs significant en vermijdbaar risico

- **De lange diagnostische vertraging** start van essentiële therapieën uitstelt
- **De internationale zorgstandaarden zelf:** expliciet waarschuwen voor specifieke, levensbedreigende situaties (bv bijniercrisis, vetembolie en anesthesie-complicaties)
- **Talrijke publicaties in medische tijdschriften** die fatale of bijna-fatale aflopen beschrijven → niet volgen van deze ziektespecifieke richtlijnen.

Elke arts, kinesist of spoedarts die een jongen met Duchenne/Becker behandelt: bewust van 'rode vlaggen'.

Kennis geen academische luxe → directe voorwaarde voor patiëntveiligheid



Belang voor zorgverleners

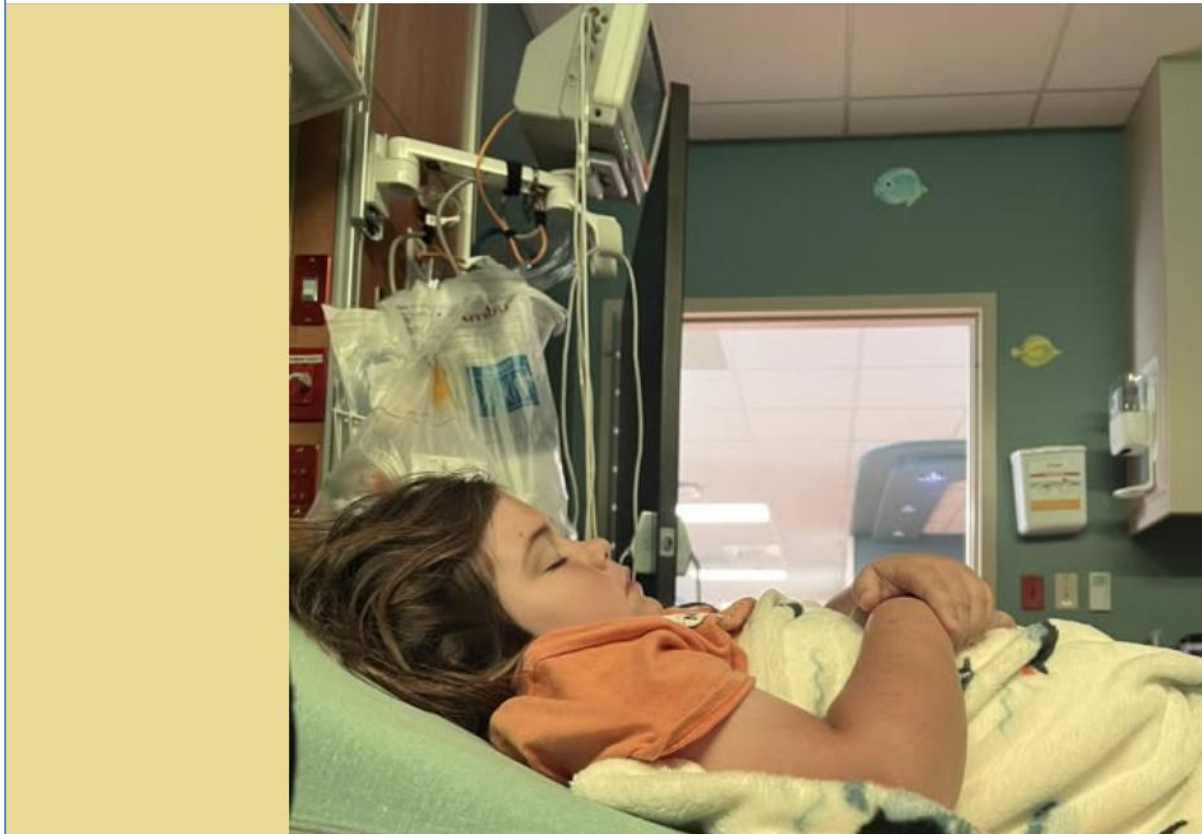
FB 4/2025

Ouder = expert

Neem ouder ernstig

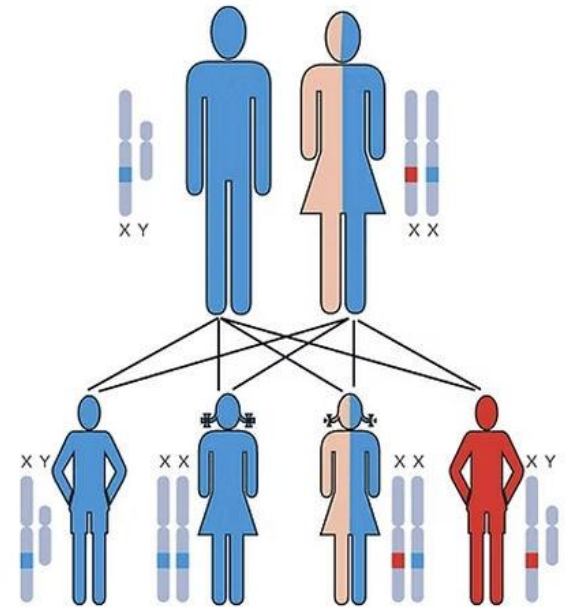
In the ER for the second time since 11pm last night. 😭 he's having so many symptoms of adrenal crisis. Extreme fatigues, stomach pain, confused, disorientated, extremely dehydrated, high heart rate, low blood pressure, nausea, vomiting, rapid respiratory rate, very slow and sluggish, and fever. I'm not sure they're taking it seriously.

The doctor only was concerned last night about his high liver enzymes which I told him is normal with his diagnosis.



Epidemiologie en erfelijkheid

- Meest prevalentie erfelijke NMA
- Degeneratieve, genetische spierziekte
- Dystrofine -gen
- X-gebonden recessief (50% doorgeefkans)
- 1/5000 jongens (Duchenne) vs 1/18000 (Becker)
- 1/50 000 000 meisjes (reserve X)
- Draagsters symptomen (risico cardiomyopathie!)
- 30% de novo-mutatie (geen familiegeschiedenis)

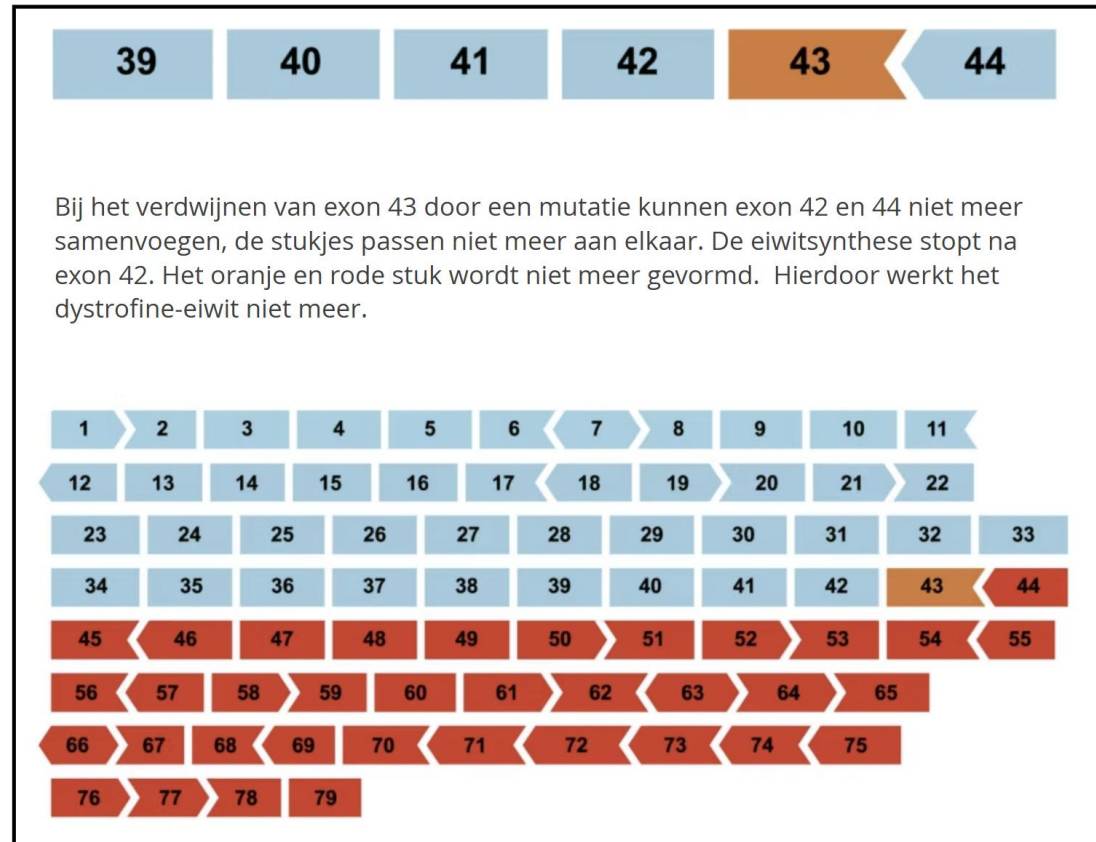


Recessief erfelijke overdracht via het X-chromosoom van moeder op zoon



Het Genetisch Fundament: Dystrofine-gen

- Grootste menselijke gen
(79 exonen= 2,4 miljoen bp)
- Kwetsbaar voor spontane mutaties
- 60-65% deleties, 10-15% duplicaties
- Fenotype hangt af van leesraam:
 - Frameshift :
geen dystrophine : Duchenne
 - Behoud leesraam:
verkort dystrophine: Becker



Het Genetisch Fundament: Dystrofine-gen

OPGEPAST: Voorspellen verloop is zeer complex en nog niet volledig mogelijk!

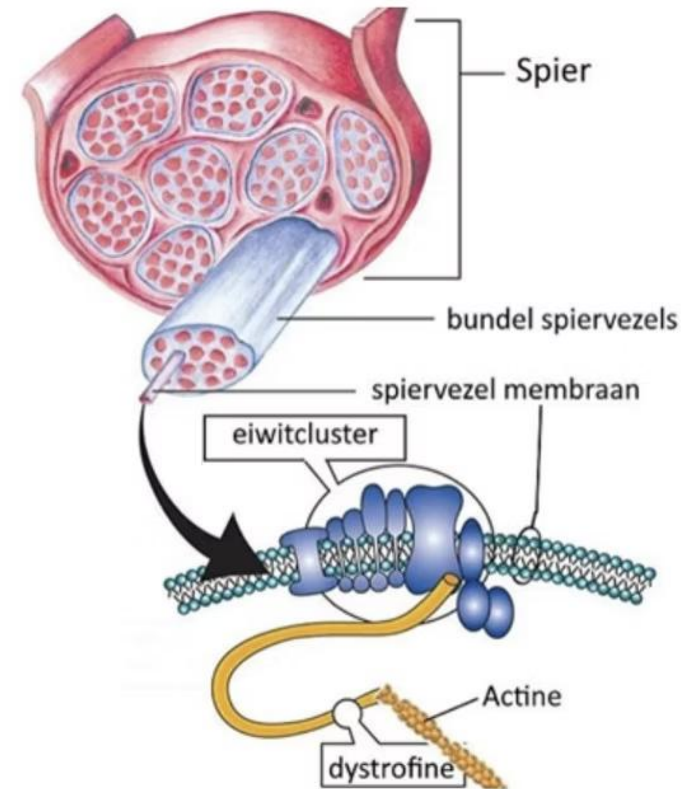
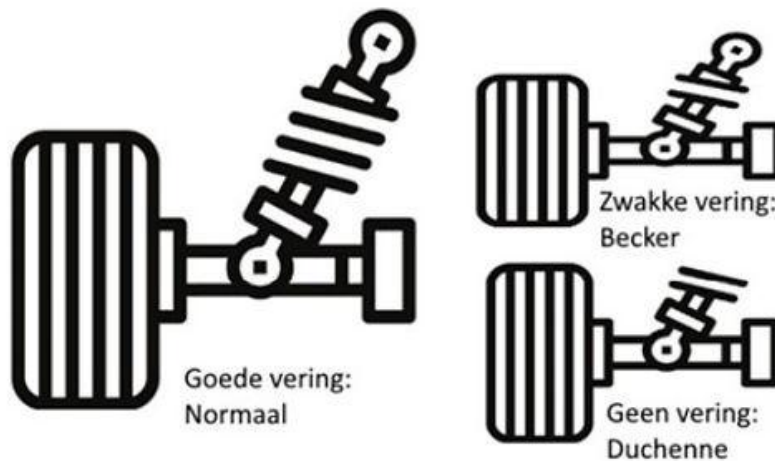
- **Klinische variabiliteit bij BMD en DMD**
- **Dystrofine-expressie en weefselpathologie**
 - Mate vet- en bindweefselinvulling spier correleert met functionele achteruitgang, ongeacht mutatietype of hoeveelheid dystrofine (Hoffmann et al., 2020)
 - Downstream weefselpathologie (bv spierdystrofie, vetvervanging,...) speelt grote rol
- **Andere invloeden (genetische modifiers e.a.)**
 - Genetische modifiers, ontstekingsreactie en zelfs microRNA's die de dystrofine-aanmaak remmen kunnen het beloop beïnvloeden.



Voorbeelden : DMD genotype met BMD fenotype en omgekeerd
Exonskipping 44 deels spontaan/ natuurlijk

Moleculaire Schokdemper: Dystrofine-Glycoproteïnecomplex (DGC)

- Brug tussen het cytoskelet en het sarcolemma via het dystrofine-glycoproteïnecomplex (DAPC)
- Dystrofine eiwit = schokdemper/stabilisatie spiercel → spierschade

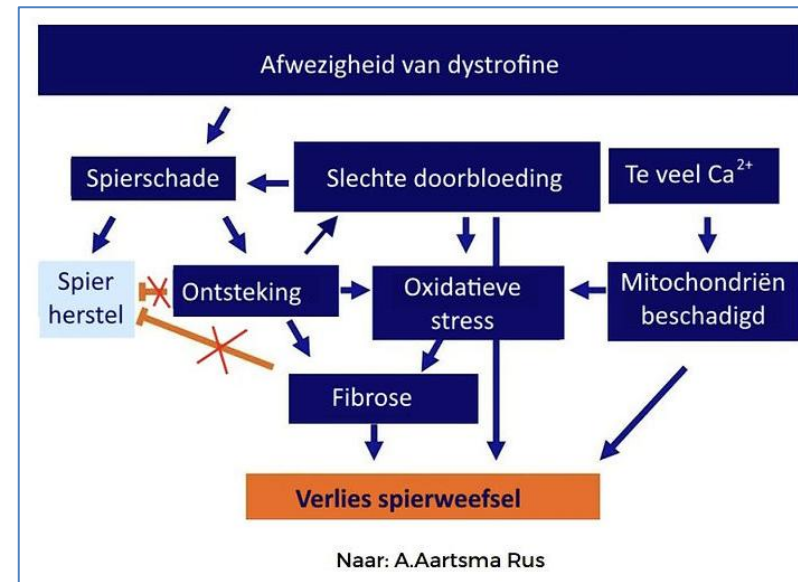


Naar: www.mda.org



Pathofysiologische Cascade: Van Membraanlekkage tot Spierverval

- Gebrek dystrofine:
 - Bij contractie microscheurtjes in het membraan
 - Creatinekinase (CK x200 normale waarde) lekt
 - Ongecontroleerde **Ca²⁺-influx**
 - Activeert **proteasen** en veroorzaakt **myonecrose**
 - Chronische ontsteking
 - Spiervezels vervangen door **vet en bindweefsel**
 - **Satellietcellen uitgeput**: regeneratie stopt



Klinisch verloop

- Verloop stadia:
- Pre-symptomatisch
- Vroeg ambulant
- Laat ambulant
- Vroeg niet-ambulant
- Laat niet-ambulant



Individueel verschillende progressie! Bij Becker soms levenslang ambulant!



Pre-symptomatisch

- Groot verschil Duchenne (kindertijd) <-> Becker Becker (ook op latere leeftijd)
- Geen duidelijke symptomen maar toch...
 - Late mijlpalen bv zitten, staan, stappen (vaak na 18 m), praten, ...
 - Soms gedrag (ASS, ADHD,... kenmerken)
- Verhoogd creatinekinase (CK)
- Positieve familiegeschiedenis
- Toevallige diagnose (Antwerpen hielprik)

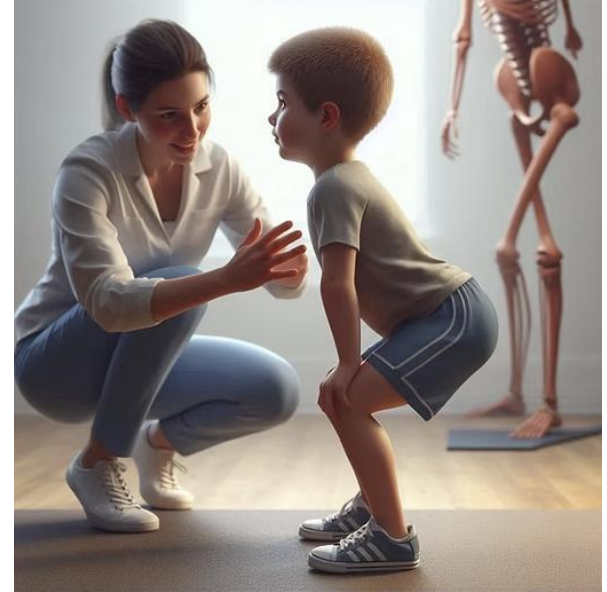
Gevolg: vaak een late diagnose

- Impact schuldgevoelens ouders
- Soms 2^{de} kind met Duchenne



Vroeg ambulant

- Diagnosestelling rond 4-6 jaar
- Motorische mijlpaalvertraging
- Moeite met lopen, springen, traplopen
- Snel moe
- Gower's manoeuvre
- Verdikte kuiten
- Start fysiotherapie, corticosteroïden, anti-contractuurspalken (nachtspalken)
- Eerste rolstoel 5 à 6 (verschil ervaring kind/ouder)
- Bewustzijn kind: **mijn ziekte = wat ik nu ervaar**



BOY WITHOUT DMD



BOY WITH DMD

Laat ambulantly

- Toename loopmoeilijkheden
- Niet meer opstaan van de grond
- Hulpmiddelen steeds vaker nodig
- Ook romp en armen verzwakken
- Regelmatige medische opvolging (hart, contracturen, osteoporose,...)
- Aanpassing therapieën bv: opstart ACE-remmers, bisfosfonaten (bv Aclasta), ...
- Hoog valrisico en breukrisico
- Impact op ambulantie
- Belang ambulantie algemene gezondheid
- Bewustwording ziekte-toekomst, piekeren
- Soms medisch trauma



Vroeg niet-ambulant

- Volledig rolstoelafhankelijk (elektrisch)
- Behoud zithouding
- Risico op scoliose
- Armondersteuning
- Nood aan leefomgeving-aanpassingen
 - Lift / tillift
 - Aangepaste wagen
 - Brede doorgangen
 - Drempels
- Intensievere zorg
- Opstart nachtbeademing :
 - Niet invasieve beademing
 - BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure).



Laat niet-ambulant

- Alle spieren aangetast
- Zeer intensieve zorg
 - Beademing overdag + 's nachts
 - Slikproblemen: sondevoeding
 - Zeer infectiegevoelig
- Gemiddelde levensverwachting 30-35 jaar
(30 jaar geleden 19jaar!!)
- Natural history verandert! Toekomst?
- Levenskwaliteit centraal
- Belang aangepaste centra, ouders ouder



Pijlers zorg

Corticosteroïden (standard of care DMD)

- Remmen ontstekingsproces
- Vertragen ziekteprogressie
- Positief effect weegt niet op tegen bijwerkingen
- Zie sessie dokter Rochtus

Kinesithérapie (standard of care DMD)

- Behoud van functie en kwaliteit van leven
- Aangepast per fase: zie sessie M. Vanden Hauwe



KERNBOODSCHAP

Bij opname van iemand met een zeldzame ziekte, contacteer ALTIJD het normaal behandelende team!



RODE VLAGGEN

Anesthesie: Een Hoog-Risico Scenario

STRIKT GECONTRA-INDICEERD:

- **Succinylcholine** (depolariserende spierverslapper)
- **Alle volatiele / gehalogeneerde inhalatie-anesthetica** (bv. Sevofluraan)

RISICO: Acute, massale spieraafbraak (rhabdomyolyse) -> hyperkaliëmische hartstilstand.

(GEEN maligne hyperthermie! Het mechanisme is anders.)

VEILIGE KEUZE: Totale Intraveneuze Anesthesie (TIVA), bv. met Propofol.

Deze kennis is een verantwoordelijkheid voor IEDERE arts.

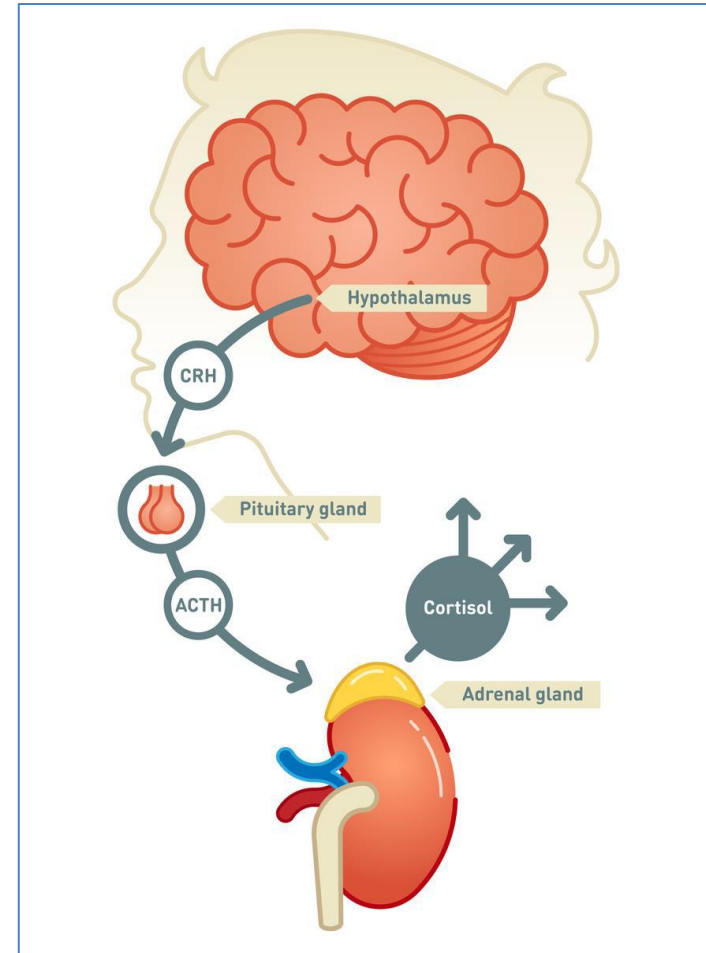


RODE VLAGGEN

Chronisch gebruik steroiden (standard of care DMD)

- remmen ontstekingsproces
- Vertragen ziekteprogressie
- remmen bijnier af → tekort in stresssituaties
 - ✓ trauma
 - ✓ fractuur
 - ✓ koorts
 - ✓ ziekte
 - ✓ operatie

→ Stressdosis geven PJ Nicholoff Steroid Protocol



RODE VLAGGEN

**Stressdosis corticosteroïden
voorstellen bij breuken, ziekte,...**

**Stress Dose
Steroids?
Aww. This
is Stressful!**



PJ Nicholoff Steroid Protocol

	Aanpassing hydrocortisone	Aanvullende adviezen
BIJ ZIEKTE		
Milde stress: • Milde infectie/ verkoudheid • Koorts < 39°C	2x de standaarddosis hydrocortisone *	• Regelmatig en voldoende drinken • Regelmatig koolhydraten eten • Verlaag hydrocortisone opnieuw naar de standaarddosis bij herstel
Ernstige stress: • Ernstige infectie/ziekte • Koorts > 39°C	3x de standaarddosis hydrocortisone *	• Regelmatig en voldoende drinken • Regelmatig koolhydraten eten • Als hydrocortisone-inname en/ of voldoende drinken niet lukt vanwege braken: ga naar het ziekenhuis voor toediening via de ader • Verlaag hydrocortisone opnieuw naar de standaarddosis een dag na herstel
IN UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN		
Uitputtende lichamelijke activiteit (bijvoorbeeld lange wandel- of fietstocht, sportdag op school ...)	Eenmalig een extra dosis hydrocortisone toevoegen	Enkel voor ongewone activiteiten die buiten de normale routine vallen
Operaties	Altijd aanpassingen van hydrocortisone nodig door de arts	Vermeld de ziekte altijd bij de behandelende arts en anesthesist
ALARMSYMPTOMEN OM NAAR HET ZIEKENHUIS TE KOMEN		
• Aanhoudend braken • Onmogelijkheid van inname/binnenhouden hydrocortisone • Sufheid		

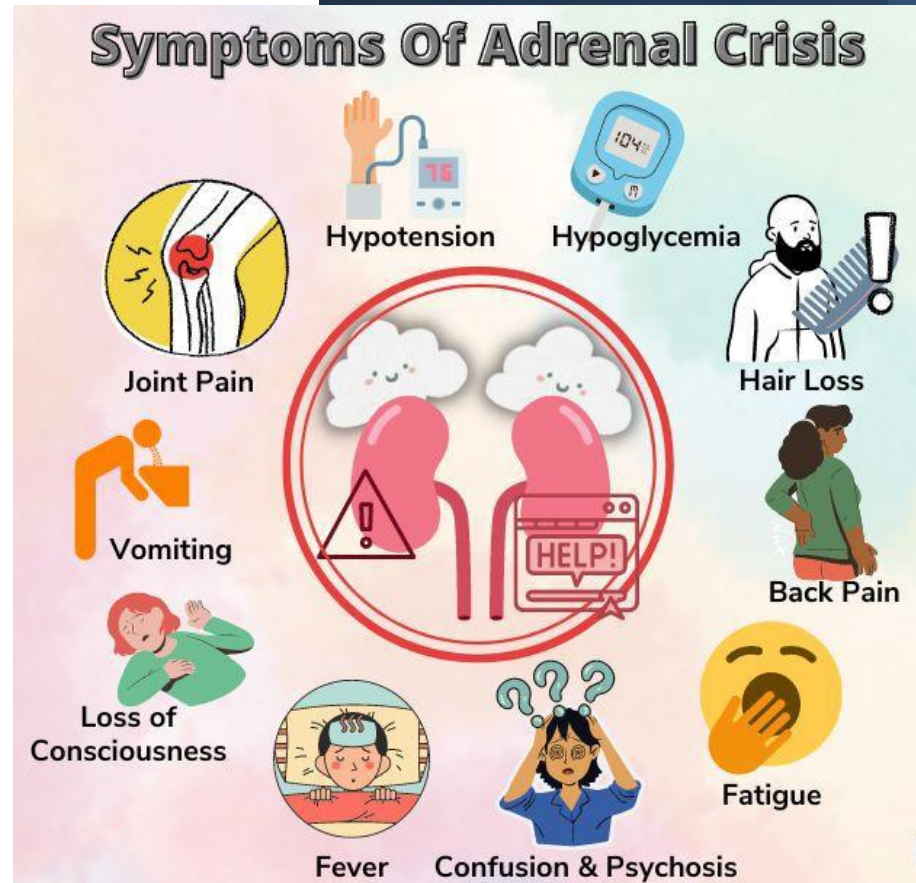
RODE VLAGGEN

- braken/diarree/24 uur geen steroïden: **bijniercrisis!**
- **Levensbedreigende** situatie : hypoglycemie, lage bloeddruk,...

→corticosteroïden intraveneus(IV)

Bijniercrisis: symptomen

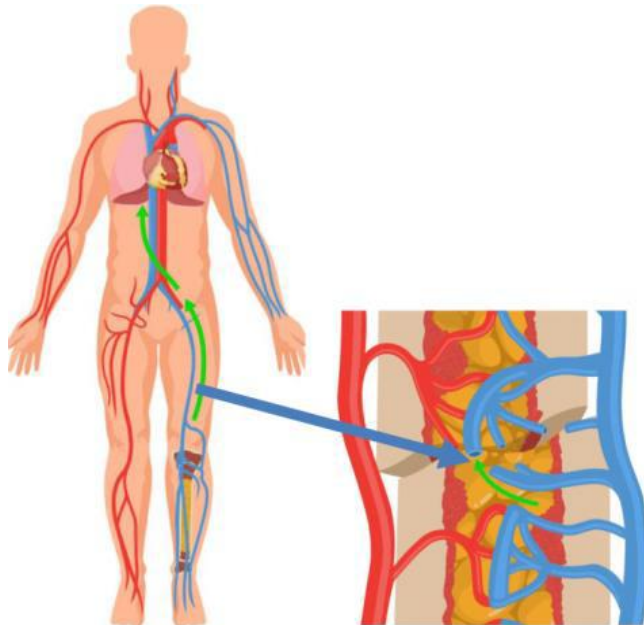
- Ernstige vermoeidheid of zwakte
 - Verwardheid of bewustzijnsdaling
 - Misselijkheid en braken
 - Buikpijn (vaak vaag of diffuus)
 - Lage bloeddruk
- duizeligheid, flauwvallen
- Shockverschijnselen
- koude, klamme huid, snelle pols
- Koorts zonder infectiebron
 - Lage bloedsuiker (hypoglycemie)
- beven, zweten, prikkelbaarheid



RODE VLAGGEN

Vet embolie syndroom (FES): verhoogde kans!
vetdruppels uit het beenmerg in de bloedbaan

- snelle/moeilijke ademhaling
- kortademigheid
- snelle hartslag
- abnormaal gedrag (verward, onrustig, gedesoriënteerd)
- petechiën (kleine bloeditstoringen, vooral op borst en hals)



Fat Embolism Syndrome

Can happen within 2 to 3 days after a major bone break or other types of trauma.

Some symptoms include:



Trouble breathing



Fast heartbeat



Mental state changes



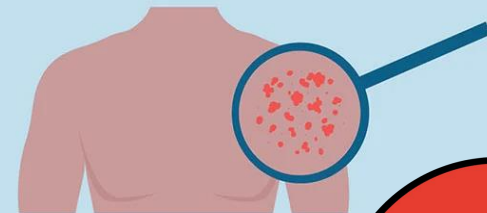
Vision changes



Jaundice (liver condition)



Fever



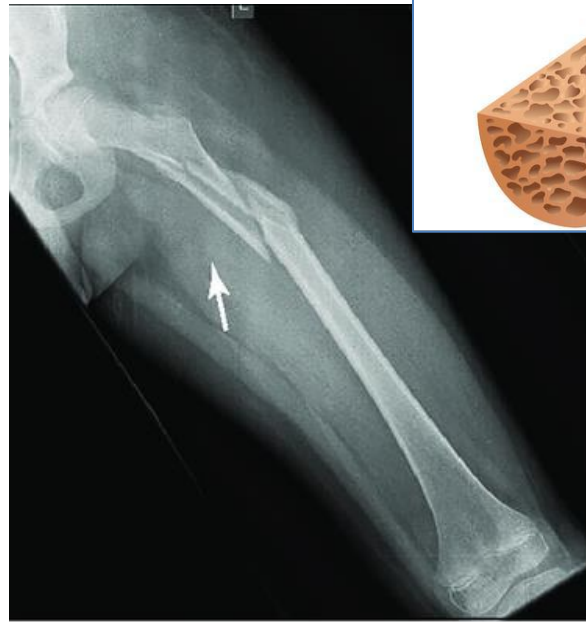
Petechial rash



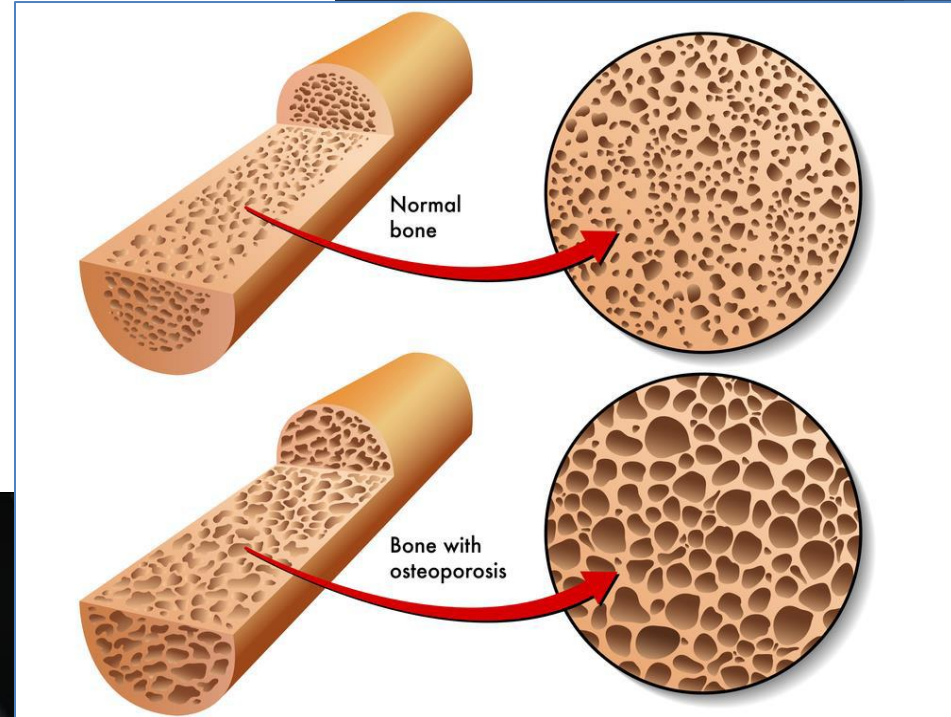
RODE VLAGGEN

Botbreuken en Duchenne: verhoogde kans!

- Vallen uit/met rolstoel
 - lagere botdichtheid/brozer bot
 - eventueel spontaan
- onbegrepen pijnklachten?

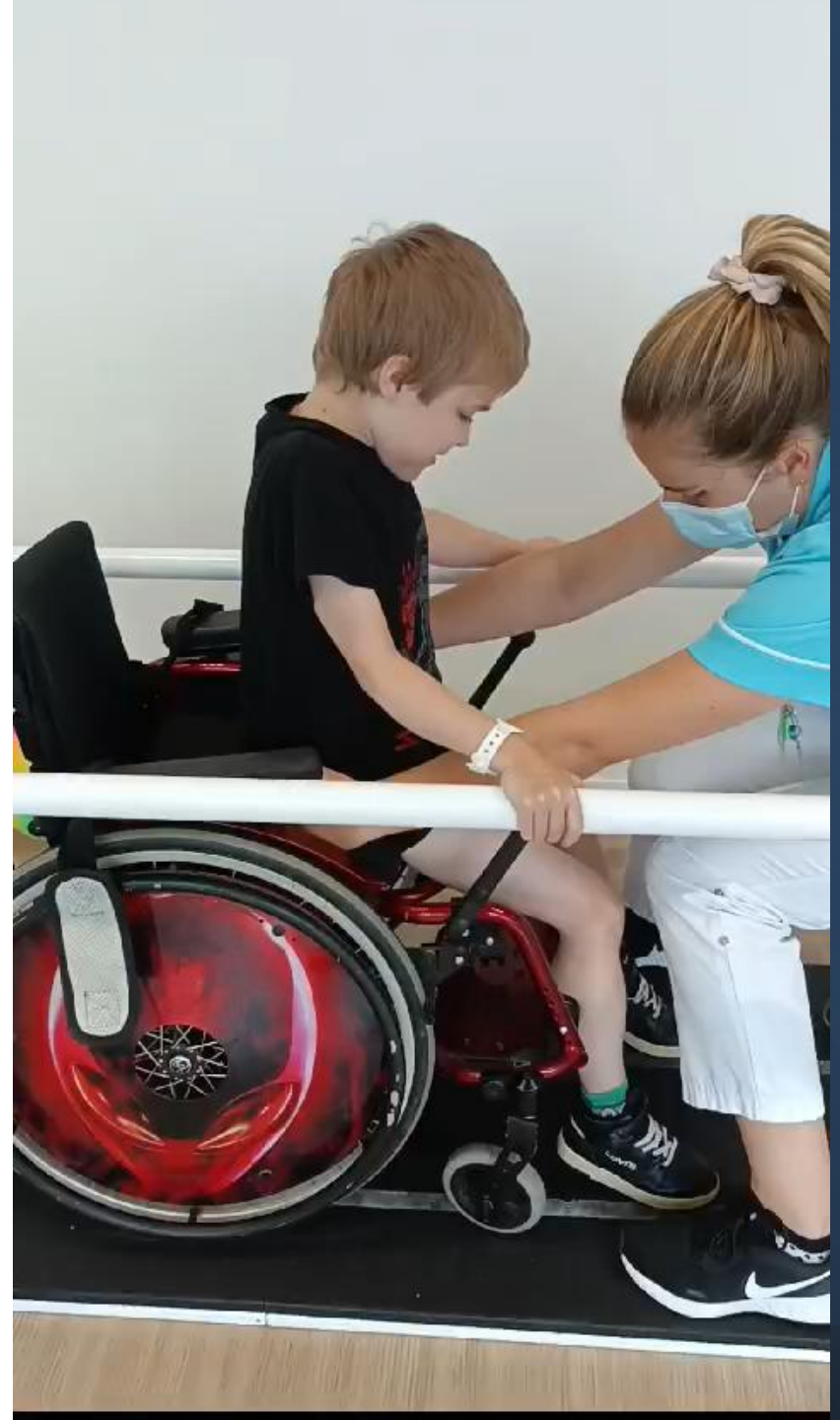


Low-trauma femur fracture



Botbreuken en Duchenne: verhoogde kans!

- Zeer grote impact:
Veilig staan/stappen bestaat niet!!!
- Verhaal Manu breuken 7/8/2024



RODE VLAGGEN

Ademhaling: geleidelijke achteruitgang

- minder goed doorademen 's nachts
- moeilijk ophoesten
- risico op luchtweginfecties

Téveel CO₂ niet te weinig O₂

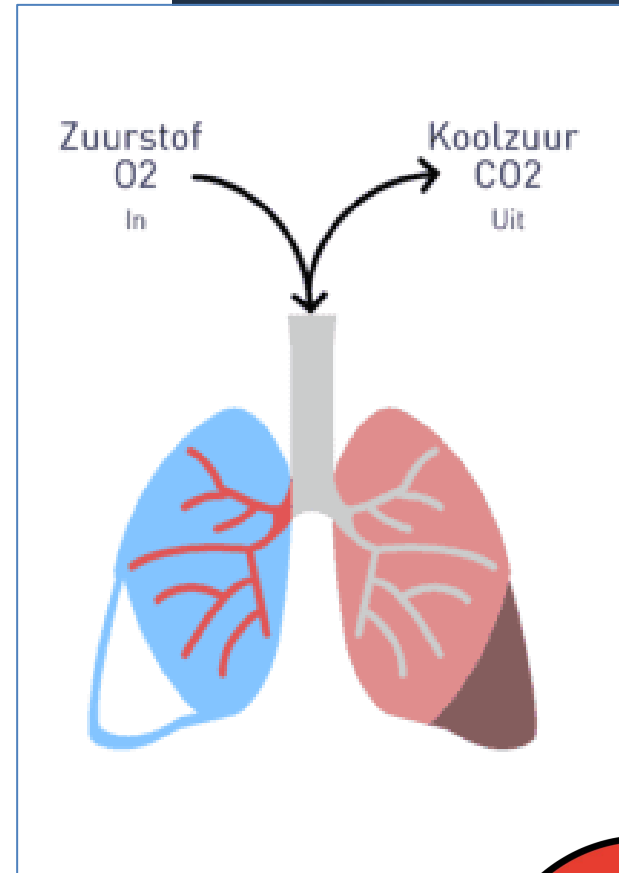
- slechter slapen en/of vermoeid overdag
- minder eetlust
- gewichtsverlies
- hoofdpijn 's morgens
- misselijk 's morgens

→ BiPAP / cough-assist vaker bij luchtweginfectie

→ Opletten medicatie die ademhaling beïnvloedt (opiaten, sederende producten, spierontspanners,...)

→ **Voorzichtig met zuurstoftoediening!** Ademhalingsdrive verminderen (carbonarcose) bij verminderde longfunctie

→ Steeds goede **monitoring CO₂-gehalte**



RODE VLAGGEN

Ouder = expert eigen kind

Patiëntenvereniging → educatie ouders,
nieuwe generatie zorgkundigen

Noodgevallenkaartje.



NOODGEVALLEN BIJ DUCHENNE SPIERDYSTROFIE

Wees alert met de ademhaling op :
Risico's: ademhalingsinsufficiëntie.

- Bij ademhalingsproblemen of een lage zuurstofwaarde kan het gebruik van een geassisteerd hoestapparaat, BIPAP of Ambu-ballon helpen. Binnen 5-10 minuten geen verbetering → spoedafdeling.
- Neem al uw apparatuur mee naar de spoedafdeling en informeer uw neuromusculair team.
- Zuurstof alleen onder strikte bewaking van het CO₂-gehalte. Ademhaling kan mogelijk ondersteuning nodig hebben (bijvoorbeeld met BiPAP).

Wees alert bij botbreuken of val :
Risico's: pijn, verlies van ambulantie, vetembolie-syndroom (VES)

- Als de patiënt mobiel is: voorkeur aan interne fixatie/chirurgische ingreep boven gips, indien mogelijk. Dit kan helpen om het vermogen om te lopen te behouden.
- Snelle of moeilijke ademhaling, kortademigheid, abnormaal gedrag (verwarring, onrust, desoriëntatie) na een val of letsel aan het been → overweeg het vetembolie-syndroom (VES) → spoedafdeling en waarschuw medisch personeel!

Originele versie in het Engels :
www.parentprojectmd.org



Wees alert bij anesthesie :
Risico's: rhabdomyolyse

- Vermijd inhalatie-anesthetica!
- Patiënten met Duchenne MOGEN GEEN succinylcholine krijgen.
- Intraveneuze anesthesie wordt als veilig beschouwd (met strenge bewaking).
- Lokale anesthetica en stikstofmonoxide zijn veilig voor kleine tandheelkundige ingrepen.

Bij braken en/of onvermogen om corticosteroiden gedurende 24 uur in te nemen
Risico's: bijniercrisis

- Vraag om toediening van corticosteroiden via intraveneus (IV)
- 6 mg Deflazacort = 5 mg Prednisone
- Herinnering: een verhoogd niveau van leverenzymen (AST/ALT) is normaal bij patiënten met Duchenne.

Algemene aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen

- Vaccinaties bijhouden en jaarlijkse griep prik
- Indien mogelijk vaccins met verzwakte virussen vermijden, bij dagelijks gebruik van corticosteroiden
- Altijd de veiligheidsgordel gebruiken in de auto en rolstoel





- Decreased heart function
- Cardiomyopathy

Heart failure

- Weak diaphragm

Respiratory failure

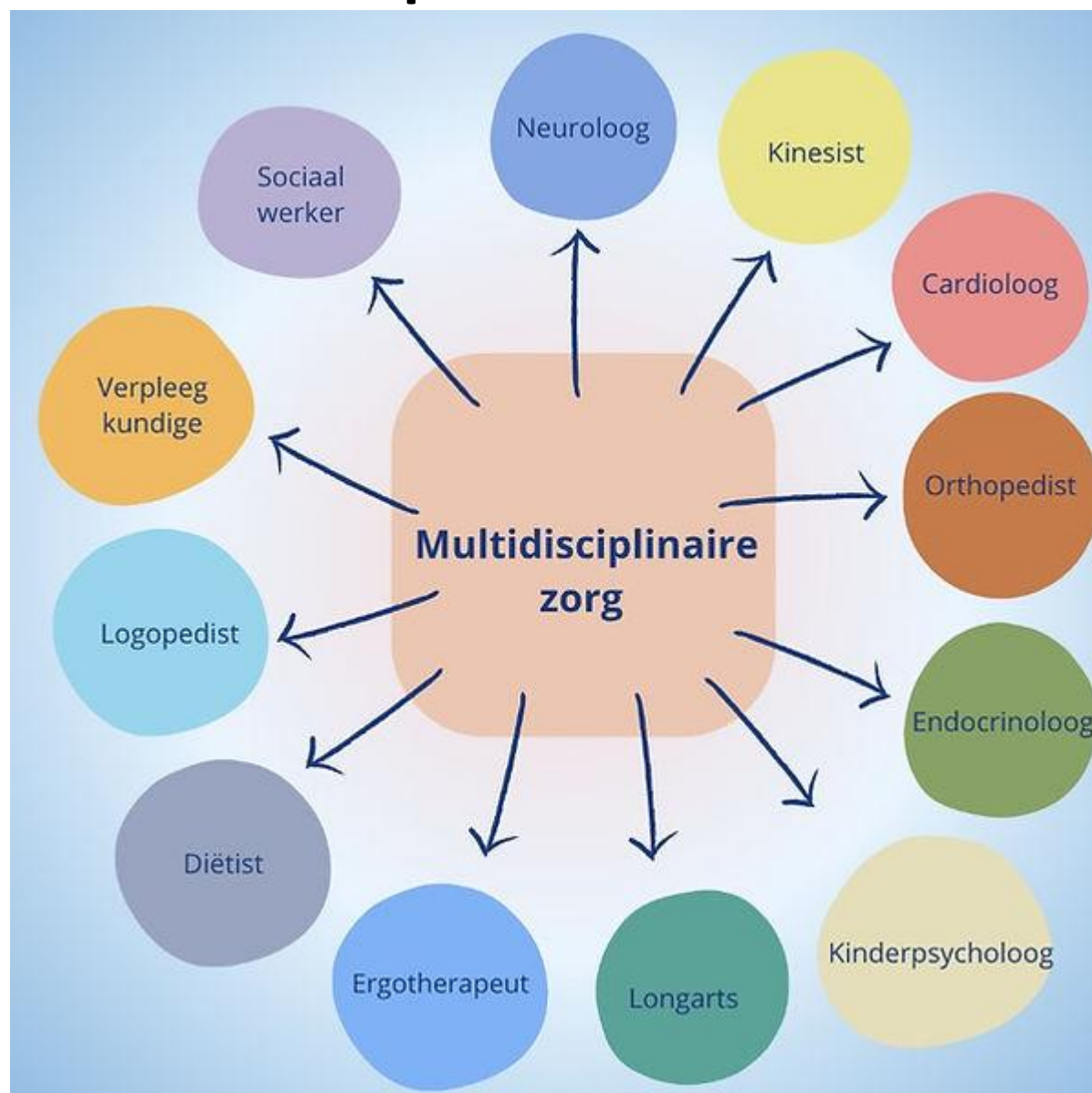
- Loss of muscle mass
- Inflammation
- Fibrosis

Requires wheelchair

Brein
gerelateerde
comorbiditeiten:
cognitie & gedrag



Multidisciplinair team.



Multidisciplinair team.

- Vertrouwensfunctie enorm belangrijk
- Gevoel van begrip
- Kine vaak fysiek kortbij = versterkt vertrouwen
- Elk lid is essentieel
- Duchenne heeft elk type specialist nodig

→ Vertrouwen = verbetering therapietrouw

