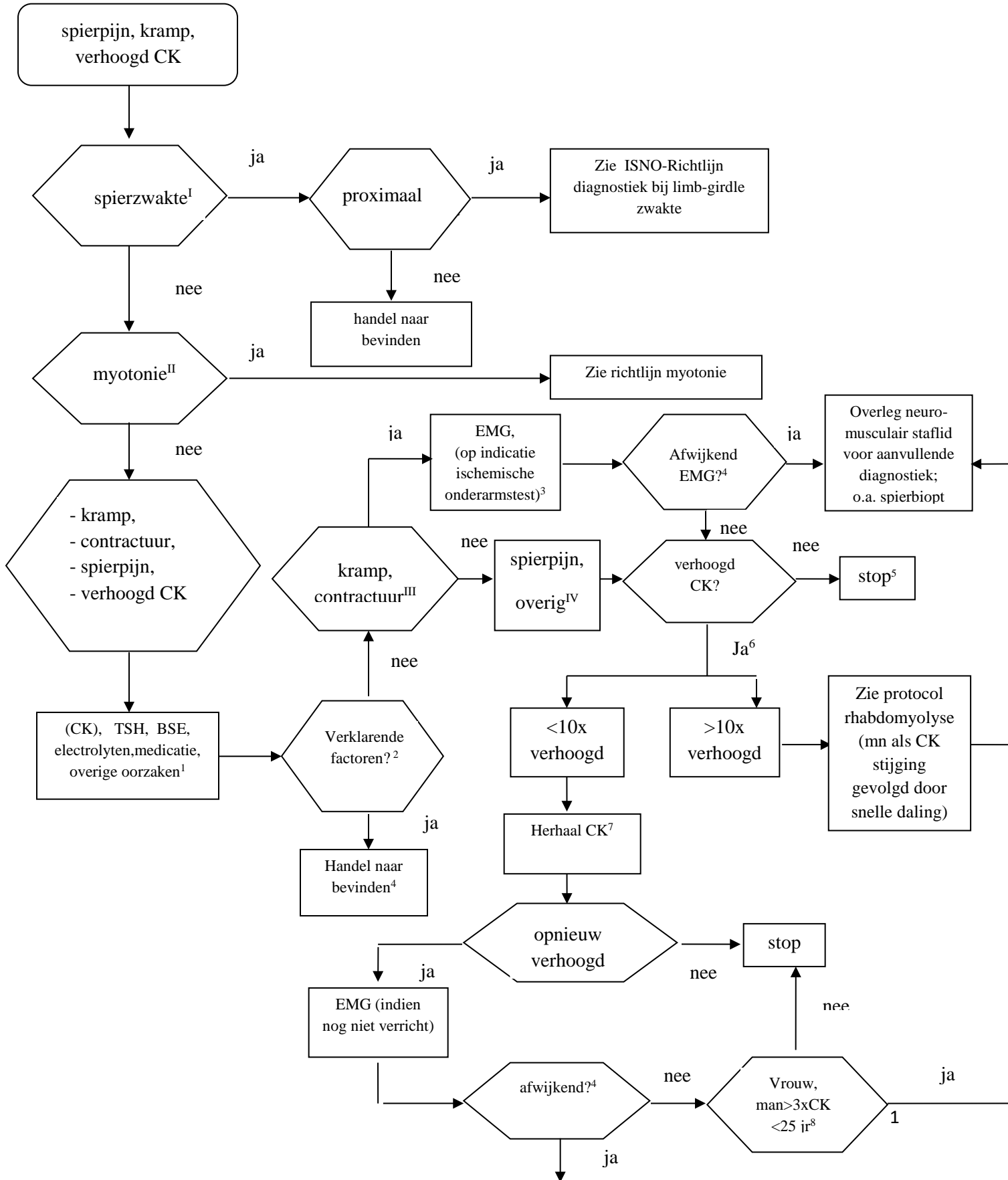


F.J. de Jong, E. Brusse, I.F.M. de Coo en P.A. van Doorn, feb. 2012, revisie: 01-01-2016, ongewijzigd verlengd tot 2020



Richtlijn spierpijn, kramp en verhoogd CK

F.J. de Jong, E. Brusse, I.F.M. de Coo en P.A. van Doorn, feb. 2012, revisie: 01-01-2016
Ongewijzigd verlengd tot 2020

Inleiding

In het algemeen geldt dat bij een reeds bekende neuromusculaire aandoening in de familie bij een verwezen patiënt zowel bij klachten als in het kader van asymptomatisch dragerschap gerichte diagnostiek zal plaatsvinden (zie www.dnadiagnostiek.nl).

Deze richtlijn is dan ook vooral bedoeld voor patiënten met een negatieve familie anamnese voor neuromusculaire aandoeningen. Hetgeen het belang van een goede familie anamnese niet wegneemt. Het kan zijn dat bij familieleden met vergelijkbare klachten in het verleden nooit onderzoek is verricht. Anderzijds komt het door anticipatie ook voor dat klachten bij opeenvolgende generaties vroeger optreden en in ernst toenemen. Vraag bij de familie anamnese niet alleen naar neuromusculaire klachten maar let met name ook op systemische verschijnselen (prematuur cataract, cardiomyopathie, plotse (hart)dood op jonge leeftijd en endocriene aandoeningen: hyperparathyreoidie, hypothyreoidie, diabetes mellitus).

Toelichting flowchart spierpijn, kramp en verhoogd CK

I. Spierzwakte

Volg bij proximale spierzwakte de reeds bestaande ISNO richtlijn limb-girdle myopathie.^{1,2} Zie ook intranet of www.isno.nl voor de gehele richtlijn. Sluit toxisch-medicamenteuze oorzaken uit.³⁻⁵ Tabel 1 kan hierbij als handvat dienen. Let hierbij tevens op interacties met statines (tabel 2).⁵ Handel naar bevinden bij voornamelijk distale spierzwakte; denk m.n. aan polyneuropathieën, cervicale myelopathie etc., cave dystrofia myotonica type 1 waarbij meer distale spierzwakte op de voorgrond staat. Denk bij wisselende spierzwakte o.a. ook aan myasthenia gravis. Zie hiervoor de bestaande lokale en CBO-richtlijnen.

II. Myotonie

Zie separate richtlijn

III. Kramp en contractuur

Bij *kramp* is er sprake van een onwillekeurige en *pijnlijke spierverskorting*. De spier voelt hard aan en soms is er een abnormale stand van het betreffende gewricht.⁶ Rekken of masseren van de betrokken spier helpt meestal ter verlichting. Krampen hebben een neurogene oorzaak en komen zowel bij diverse neurologische aandoeningen (m.n. ALS, radiculo- en polyneuropathieën) als ook niet-neurologische aandoeningen voor (zie tabel 3).

Een *contractuur* wordt gekenmerkt door een verkorting van de spieren na inspanning, waarbij deze niet meer kunnen ontspannen. Er is sprake van een *fixed contracture* als de spieren na inspanning niet passief gerekt kunnen worden (zoals bij enkele congenitale myopathieën en het rigid spine syndroom). Dit is niet pijnlijk i.t.t. kramp. Er zijn ook contracturen die wel pijnlijk zijn, mn bij metabole myopathieën, de zgn elektrisch stille contracturen (dit i.t.t. de elektrisch niet stille kramp). Voor oorzaken van contracturen zie tabel 4.

IV. Overige spierklachten en/of geïsoleerde hyperCKemie

Overige spiergerelateerde klachten zonder objectiveerbare afwijkingen bij uitgebreid neurologisch onderzoek. Te denken valt aan spierpijn / myalgie, een stijf gevoel in de spieren, een extreem vermoeid gevoel in de spieren na relatief milde inspanning, verminderde inspanningstolerantie zonder aanwijzingen voor cardiorespiratoire afwijkingen.

Het komt ook voor dat patiënten zonder duidelijke aan de spieren te relateren klachten met een geïsoleerd verhoogd CK worden verwezen.

Ook deze groep omvat een uitgebreide differentiaal diagnose van primair buiten de spier gelegen oorzaken (zie tabel 5).

Volg voor de analyse van spierkramp/contractuur en overige spierklachten de flowchart.

1. Bepaal initieel alleen het CK, TSH (en indien verhoogd fT4), electrolyten en BSE, let op medicatie-gebruik. Verricht zo nodig adhv de anamnese/voorgeschiedenis gericht aanvullend laboratorium-onderzoek.
2. Elimineer zo mogelijk bijdragende factoren (o.a. medicatie), zo nodig in overleg met overige behandelend specialisten (cardioloog, internist) en verwijs bij de novo endocriene oorzaken naar de internist.
3. Verricht bij krampen en contractuur een EMG (ter uitsluiting van neurogene aandoeningen, myopathie, myotonie en elektrisch stille kramp) en in het geval van contracturen ook een ischemische onderarmstest (zie voor de uitvoering daarvan tabel 6).
4. Toont het EMG aanwijzingen voor een myopathie of een mengbeeld van myopathische en neurogene afwijkingen, myotonie of elektrisch stille kramp verwijs dan naar een neuromusculair staf lid voor het bepalen van het verdere beleid t.a.v. diagnostiek (o.a. spierbiopsie).
5. Als een toxisch-metabole, endocriene of medicamenteuze oorzaak is uitgesloten, is bij een normaal CK verder aanvullend onderzoek niet zinvol. Een in deze situatie verricht EMG laat zelden afwijkingen zien en follow-up van deze patiënten toont op langere termijn geen progressie van de klachten of in retrospectief debuteert van een myopathie of andere neuromusculaire aandoening.
6. Is het CK verhoogd, dan is bij een geringe verhoging (tot 10x de bovengrens van normaal) herhaling van het CK geïndiceerd. Let hierbij op leeftijds- en geslachts specifieke normaalwaarden (zie tabel 7). Volg bij sterke verhoging (>10x bovengrens van normaal) het protocol rhabdomyolyse¹² als de stijging gevolgd wordt door een snelle CK daling (binnen dagen). Overleg bij een sterke CK verhoging zonder daling met een neuromusculair staf lid voor verdere diagnostiek.
7. Sluit een verhoogd CK ten gevolge van o.a. fysieke inspanning of bijvoorbeeld virale infectie uit door een tweede CK bepaling te verrichten waarbij de patiënt 7 dagen voorafgaand aan de tweede meting geen forse fysieke inspanning mag leveren. Verricht tenminste twee bepalingen met tenminste een maand tussenliggend. Kijk ook nog eens goed naar medicamenten die een verhoogd CK kunnen geven. Herhaling van het CK is dan uiteraard alleen nodig als de klachten persisteren na staken van de medicatie.
8. Verwijs bij een negatief EMG in de volgende gevallen ook naar een neuromusculair staf lid: een negatief EMG bij vrouwen (i.v.m. asymptomatisch dragerschap van een de novo mutatie van X-gebonden aandoeningen als M. Duchenne en Becker), mannen met een bij herhaling verhoogd CK (>3x verhoogd) en patiënten jonger dan 25 jaar vanwege de grotere kans op een myopathie bij de laatste twee groepen.

Tabel 1. Mogelijke toxisch-medicamenteuze oorzaken voor myopathie, kramp en/of verhoogd CK^{2,4,10}

		myopathie	kramp	verhoogd CK
Cholesterolverlagers	statines	x	x	x
	fibraten, o.a. gemfibrozil (mn in combinatie met statines)	x	x	x
Immunosuppressiva, anti-inflammatoire medicatie, anti-rheumatica	corticosteroïden	x	x	
	ciclosporine (mn in combinatie met statines)	x	x	
	tacrolimus	x	x	
	interferon alfa	x		
	colchicines	x		x
	d-penicillamine	x	x	
	chloroquine	x		x
	isotretinoïne			x
	goud		x	
	antiretrovirale therapie (mn zidovudine (AZT))	x		x
Antifungale medicatie	ketoconazol	x		
	itraconazol (mn in combinatie met statines)	x		
Antibiotica	rifampicine	x		
Cardiale medicatie	verapamil (mn in combinatie met statines)	x		
	amiodarone (mn in combinatie met statines; rhabdomyolyse)	x		x
	procainamide	x		x
	diuretica		x	
	Beta-blockers		x	x
	clonidine		x	

	nifedipine		x	
	captopril		x	
Gastro-intestinale medicatie	Proton-pomp remmers, o.a. omeprazol	x		
	Cimetidine, ranitidine	x	x	
Anaesthetica en spierverslappers	(maligne hyperthermie, rhabdomyolyse)	x		x
Oncolytica	Vincristine	x		
	Imatinib	x		
	Leuprolide	x		
	Cytarabine	x		
	Cyclophosphamide – mitoxantrone, m.n. in combinatie	x		
Antipsychotica	(maligne neuroleptica syndroom)	x	x	x
Anti-epileptica	phenytoïne,	x		x
	valproïnezuur	x		
Antiparkinson	levodopa	x		
Acetylcholinesterase remmers			x	
Intoxicaties	Alcohol, cocaïne, heroïne, amfetaminen	x	x	x
	Spierversterkende middelen	x		
	Germanium-houdende voedingssupplementen	x		
	Diverse eetbare paddenstoelen	x		
	voedingssupplementen met rode gefermenteerde rijst	x		

NB gebruik de tabel als handvat. Indien myopathie en kramp beschreven zijn, maar een verhoogd CK niet vermeld staat in de tabel, sluit dat het o.i. niet per definitie uit.

Tabel 2. Klinisch relevante interacties bij statine-gebruik⁵

CYP3A4 inhiberende of competitief bindende medicamenten leidend tot verhoogde statine concentratie en toxiciteit:

Immunosuppressiva, anti-inflammatoire medicatie, anti-rheumatica

ciclosporine

tacrolimus

antiretrovirale middelen: ritonavir

Antifungale medicatie

ketoconazol

Antibiotica

erythromycine

Cardiale medicatie

verapamil

amiodarone

Anticoagulantia

warfarine

Gastro-intestinale medicatie

cimetidine

CZS-medicatie

fluoxetine

diazepam

Overig

grapefruitsap

Tabel 3. Oorzaken voor spierkramp¹⁰

Toxisch:	alcohol, overmatig cafeïne-gebruik, medicatie (zie tabel 1)
Metabool:	electrolytstoornissen, nierfunctiestoornissen/dialyse, volume depletie/dehydratie, leverfalen
Endocrien:	hypothyreoidie, bijnierschorsinsufficiëntie, vit. D deficiëntie
Zwangerschap	
Myopathisch:	dragerschap myopathie (bijv. M. Becker of Duchenne)
Neurogeen:	motor neuron ziekten (ALS, SMA, polio), polyneuropathie, radiculopathie, spierkramp-fasciculatiesyndroom
Idiopathisch:	nachtelijke kramp in de benen, tijdens of na excessieve inspanning

Tabel 4. Oorzaken voor contracturen¹⁰

Myopathieën tgv een glyco(genolyse defect

myofosforylase deficiëntie (McArdle)

fosfofructokinase deficiëntie

fosfoglyceraatkinase/mutase deficiëntie

lactaat dehydrogenase deficiëntie

Overige oorzaken

paramyotonia congenita

hypothyreoidie met spieroedeem

rippling muscle disease

ziekte van Brody (sarcoplasmatisch Ca²⁺-ATP-ase deficiëntie)

Tabel 5. Oorzaken voor een verhoogd CK^{4,11}

Toxisch:	alcohol, heroïne, cocaïne, medicatie (zie separate tabel)
Metabool:	hypokaliëmie, hyponatriëmie
Endocrien:	hypothyreoidie, hypoparathyreoidie
Zwangerschap	
Neurogeen	
Overig:	Trauma (denk ook aan EMGs, IM injecties, chirurgie), virale aandoeningen, chronisch cardiale aandoeningen
Idiopathisch:	excessieve fysieke inspanning, leeftijd, geslacht, ras

Tabel 6. Ischemische onderarmstest¹⁰

Procedure:

Bepaal eerst rustwaarden voor lactaat en ammoniak (let op: ongestuwd prikken!)

Leg vervolgens de bloeddruk manchet om de arm waarmee ‘geknepen’ wordt en pomp deze op tot boven de systolische tensie

Laat de patiënt vervolgens 1 minuut zo krachtig mogelijk intermitterend (freq 80-90/min) in een manometer knijpen; voor het vasthouden van het tempo is een metronoom een handig hulpmiddel

Verwijder de bloeddrukmanchet

Bepaal 1 en 10 minuten later opnieuw lactaat en ammoniak (ongestuwd)

Interpretatie:

lactaat- en ammoniak stijging tot 3-5x, gevolgd door daling tot rustwaarde: *normaal*

wel een lactaat, maar geen of geringe ammoniak stijging: *MAD deficiëntie**

geen lactaat stijging bij een forse ammoniak stijging: *glyco(geno)lyse deficiëntie*

geen/geringe lactaat en ammoniak stijging: *voldoende ingespannen?*

*geen klinisch relevante diagnose maar normaal variant

Tabel 7. Leeftijds- en geslachtsspecifieke normaalwaarden CK**(zie intranet, normaalwaarden laboratorium klinische chemie Erasmus MC 2010)**

	man	vrouw
pasgeborenen (0-1 maand)	<710 U/L	<710 U/L
Zuigelingen (1 maand – 2 jaar)	<295 U/L	<295 U/L
Kinderleeftijd (2 – 13 jaar)	<230 U/L	<230 U/L
Adolescenten (13-17 jaar)	<270 U/L	<123 U/L
Volwassenen (>17 jaar)	<200 U/L	<170 U/L

NB waarden kunnen bij het negroïde ras hoger zijn²

Referenties

1. Van der Kooi A, de Rijk M, Brusse E, Van Doorn PA. ISNO-richtlijn 'diagnostiek bij limb-girdle zwakte.', januari 2008
2. Brusse E. Proximale spierzwakte. Biemond cursus neuromusculaire ziekten 2011.
3. Kuncel RW. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22(5):506-15.
4. Mor A et al. Drugs causing muscle disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2011;37:219-31.
5. Klopstock T. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008;21:590-95.
6. Kortman HG, Veldink JH, Drost G. Positive muscle phenomena – diagnosis, pathogenesis and associated disorders. *Nat.Rev.Neurol*. Advance online publication 24-01-2012. doi:10.1038/nrneurol.2011.226.
7. Drost G. Kanalopathieën. Biemond cursus neuromusculaire ziekten 2011.
8. Mankodi A. Myotonic disorders. *Neurol India* 2008;56(3):298-304.
9. Trip J et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):647-52.
10. Van Doorn PA. Spierpijn en kramp. Biemond cursus neuromusculaire ziekten, 2005.
11. Kyriakides T, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J of Neurol* 2010;17:767-773.
12. Zutt R, et al. Recidiverende rhabdomyolyse: zoek naar de onderliggende aandoening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:1995-2000.