

Van een verhoogd ALAT tot spierdystrofie van Becker

Linda van den Berg, Ernst Ronner

Spierdystrofie van Becker is een zeldzame X-gebonden recessieve aandoening waarbij spiercellen het eiwit dystrofine onvoldoende kunnen aanmaken. De aandoening, die bijna uitsluitend mannen treft, is verwant aan duchennespierdystrofie maar begint later en verloopt milder. De eerste verschijnselen openbaren zich meestal na het vijfde levensjaar. Spierzwakte en hartproblemen komen soms pas later in het leven aan het licht. De diagnose is alleen te stellen met genetisch onderzoek.

Spierdystrofie van Becker is een aandoening waarbij in de spieren een tekort aan dystrofine ontstaat. Bij de verwante – en bekendere – spierdystrofie van Duchenne is dit eiwit zelfs geheel afwezig. Beide aandoeningen worden veroorzaakt door mutaties in het gen Duchenne muscular dystrophy (DMD) op het X-chromosoom.^{1,2} Deze mutaties verstoren het leesraam van DNA en RNA, waardoor de code voor de aanmaak van dystrofine onklaar raakt. Het eiwit dystrofine speelt een rol bij het stabiliseren van de membraan rondom de spiercel en voorkomt zo schade aan de spiervezel. Een tekort aan dystrofine leidt tot een instabiele membraan en tot accumulering van spierschade, waardoor de spierkracht in de loop van het leven vaak geleidelijk afneemt en het bloed meer creatinekinase bevat. De DMD-mutaties die beckerspierdystrofie veroorzaken, leiden vaak tot verkorte, maar nog wel gedeeltelijk functionele vormen van dystrofine.

SPIERDYSTROFIE VAN BECKER OF DUCHENNE

Beckerspierdystrofie komt minder vaak voor dan duchennespierdystrofie. De wereldwijde incidentie varieert van 1 op 18.000 tot 1 op 30.000 levendgeboren jongens. In Nederland wordt de prevalentie geschat op 1 op de 28.000 mannen.³

De eerste verschijnselen openbaren zich meestal tussen het vijfde en het dertigste levensjaar, bij sommigen pas op 60-jarige leeftijd. Symptomen zijn meestal spierkramp in de kuiten na inspanning, of progressieve spierzwakte (proximaal meer dan distaal). Soms is de grove motoriek al op de kindertijd afwijkend, bij anderen is het enige verschijnsel een fors verhoogd CK. Op oudere leeftijd krijgt de patiënt vaak problemen met traplopen, hardlopen of andere sporten. De symptomen zijn meestal langzaam progressief, maar leiden minder snel dan bij duchennespierdystrofie tot ernstige beperkingen zoals rolstoelafhankelijkheid.⁴

CASUS: EEN 6-JARIGE JONGEN

De ouders van de 6-jarige André consulteren de huisarts, omdat hij hooikoorts heeft en erg vermoeid is. De huisarts laat bloed prikken. De uitslagen komen binnen: BSE 5 mm/uur; Hb 8,5 mmol/L; leukocyten $11,5 \times 10^9/L$; eosinofielen $0,92 \times 10^9/L$; ALAT 240 U/L; ASAT 214 U/L; alkalische fosfatase 237 U/L; gamma-GT 12 U/L; bilirubine 4 $\mu\text{mol/L}$. Omdat ALAT en ASAT beide fors zijn verhoogd, verwijst de huisarts André in overleg met de kinderarts naar de polikliniek Kindergeneeskunde. De kinderarts denkt aan een medicamenteuze oorzaak (antihistaminicum), chronische hepatitis, stapelingsziekte (hemochromatose), toxiciteit of een spierziekte.

Op de polikliniek blijkt dat ook het creatinekinase (CK) sterk is verhoogd, tot 30 keer de normaalwaarde. De anamnese van de neuroloog wijst uit dat André geen lange afstanden kan lopen en de fysiotherapeut constateert milde spierzwakte. Bij het echo-onderzoek wordt een verhoogd signaal in de spieren gevonden. Deze bevindingen sturen de differentiaaldiagnose in de richting van een myopathie, bijvoorbeeld *limb girdle*-spierdystrofie, beckerspierdystrofie of een andere aangeboren myopathie. Genetisch onderzoek leidt uiteindelijk tot de diagnose 'spierdystrofie van Becker'.

Omdat dystrofine ook in de hersenen voorkomt, kan de verminderde aanmaak leiden tot problemen met de intelligentie of het gedrag.⁵ Verbale vaardigheden zijn vaker aangedaan dan niet-verbale vaardigheden.

Van de mannen met beckerspierdystrofie krijgt de helft hartproblemen door een gedilateerde hartspier. Omdat zij zich nog wel kunnen inspannen, ervaren zij die hartproblemen vaker en duidelijker dan mannen met duchennespierdystrofie. Soms zijn cardiale problemen zelfs de eerste of enige presentatie van spierdystrofie van Becker.

Draagsters

Hoewel ook de novo mutaties voorkomen, is bij de meeste patiënten de moeder draagster van een DMD-mutatie.⁶ Dit draagerschap wordt meestal pas opgemerkt wanneer mannelijke nakomelingen spierdystrofie blijken te hebben. Ook draagsters kunnen echter symptomen krijgen als gevolg van mozaïcisme, waarbij het beschadigde X-chromosoom ook de gezonde kopie van het X-chromosoom inactieveert. Ongeveer 20% van de draagsters krijgt soortgelijke klinische symptomen als mannen, bijvoorbeeld spierkrampen of spierzwakte, maar meestal zijn deze symptomen minder ernstig.

DE KERN

- Spierzwakte en verhoogde ALAT- en CK-waarden in het bloed kunnen wijzen op een spierziekte.
- Beckerspierdystrofie is een zeldzame aandoening, gekenmerkt door langzaam toenemende spierzwakte en hartproblemen die meestal pas [ver] na het vijfde levensjaar opvallen.
- De diagnose beckerspierdystrofie is alleen met genetisch onderzoek te stellen.
- Beckerspierdystrofie is een X-gebonden recessieve aandoening die voornamelijk mannen treft, maar ook dragsters kunnen [mildere] symptomen hebben.

CASUS, BESLUIT

Achteraf bleek dat Andrés ouders al op het consultatiebureau zorgen hadden geuit over zijn vertraagde [grote] motorische ontwikkeling. Op 2-jarige leeftijd is André daarvoor 1 keer bij de kinderfysiotherapeut geweest. Op 4-jarige leeftijd kreeg hij logopedie omdat hij stotterde. In de familie was er niemand met spierziekten of cardiomyopathieën. Bij het lichamelijk onderzoek op de polikliniek liet André het teken van Gowers niet zien, maar wel andere tekenen van proximale spierzwakte. Hij stond bijvoorbeeld trager op van de vloer, steunde op de benen als hij een trede oversloeg. Ook had hij een lordose, viel hij opmerkelijk vaak en bleek hij weinig balans te hebben bij het staan op 1 been. De neuroloog en de revalidatiearts begeleiden André verder. Ze zullen hem elk jaar bespreken in het multidisciplinair overleg om de progressie te monitoren en om te kijken of het behandelplan moet worden aangepast, bijvoorbeeld voor revalidatie of aangepast schoeisel.

DIAGNOSE

Er zijn geen symptomen die pathognomonisch zijn voor de diagnose beckerspierdystrofie.⁷ Bij het lichamelijk onderzoek vindt men soms tekenen van spierzwakte, bijvoorbeeld het teken van Gowers, wanneer een kind vanuit hurkzit omhoogkomt door de armen op de bovenbenen te duwen.⁸ Het teken van Gowers kan ook bij andere spierdystrofieën positief zijn. Ook kuithypertrofie, niet lopen met 16-18 maanden of tenenlopen kunnen aanwijzingen zijn voor een dystrofinopathie.

Bij bloedonderzoek zijn het ALAT en het CK verhoogd; de CK-waarde kan zijn verhoogd tot 5 keer de normaalwaarde en neemt toe bij het ouder worden.

De kinderarts of -neuroloog stelt de diagnose op basis van het klinische beeld (leeftijd bij de eerste klachten, distributie van de spierzwakte, beloop, familieanamnese) en aanvullend onderzoek. Bij echografie zien de spieren er witter uit dan bij andere kinderen. De diagnose wordt gesteld na genetisch onderzoek, zo nodig van een spierbiopsie.



De eerste verschijnselen van beckerspierdystrofie openbaren zich meestal na het vijfde levensjaar.

Foto: Shutterstock

Tabel

Differentiaaldiagnose bij verhoogde transaminasen bij kinderen¹¹

Hepatisch	Extrahepatisch
obesitas [niet-alcoholische vetlever]	hartfalen
hepatitis	spierdystrofie van Duchenne of Becker
auto-immuunleverziekte	andere myopathie
drugs, alcohol	cystische fibrose
ziekte van Wilson	nefropathie
alfa-1-antitrypsinedeficiëntie	hemolyse
hemochromatose	macro-ASAT
shwachmann-diamondsyndroom	ondervoeding
paddestoelvergiftiging	hyper- of hypothyreoïdie
acuut Budd-Chiari-syndroom	hitteberoerte
coeliakie	intensieve inspanning
sepsis	bijnierinsufficiëntie

BEHANDELING

Er bestaat geen behandeling voor spierdystrofie van Becker. De begeleiding hangt af van het klinische beeld; doorgaans is er een fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist of revalidatiearts bij betrokken.³ Fysiotherapie helpt verkorting van de spieren tegen te gaan. Voor het behoud van de spierkracht worden vanaf het vijfde levensjaar corticosteroiden voorgeschreven.⁵ Men denkt dat deze het herstel van de spiercelmembranen verbeteren, maar de exacte werking is niet bekend. Patiënten worden jaarlijks cardiologisch gecontroleerd om hartproblemen op tijd te kunnen diagnosticeren. Vrouwelijke dragers worden elke 5 jaar gecontroleerd. Als er sprake blijkt van cardiomyopathie worden ACE-remmers voorgeschreven.^{9,10} Soms is een operatie nodig, omdat de spierzwakte leidt tot scoliose of tot contracturen op andere plekken. ■

DANKBETUIGING

Speciale dank aan prof. dr. W.L. van der Pol, neuroloog, UMC Utrecht.

LITERATUUR

1. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2021. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119, geraadpleegd 19 oktober 2020.
2. Erfelijkheid.nl. Becker spierdystrofie. www.erfelijkheid.nl/ziektes/becker-spierdystrofie, geraadpleegd 19 oktober 2020.
3. Den Dunnen JT, De Visser M, Bakker E. Van gen naar ziekte; het dystrofinegen, betrokken bij Duchenne- en Becker-spierdystrofie. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:364-7.
4. Darras BT. Duchenne and Becker muscular dystrophy: clinical features and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate, 2020. www.uptodate.com, geraadpleegd 19 oktober 2020.
5. Darras BT. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Management and prognosis. Waltham (MA): UpToDate, 2020. www.uptodate.com, geraadpleegd 19 oktober 2020.
6. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Duchenne and Becker muscular dystrophy: genetics and pathogenesis. Waltham (MA): UpToDate, 2020. www.uptodate.com, geraadpleegd 19 oktober 2020.
7. Nassoro DD, Torres L, Marando R, Mboma L, Mushi S, Habakuk Mwakyula I. A child with duchenne muscular dystrophy: A case report of a rare diagnosis among Africans. Clin Case Rep 2020;8:2654-60.
8. Hoogerwaard EM, Ginjaar HB, Wilde AA, Leschot NJ, De Voogt WG, De Visser M. Het hartzeer van een spierdystrofie. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2181-4.
9. Center for Human and Clinical Genetics. Leiden muscular dystrophy pages. www.dmd.nl, geraadpleegd 3 juni 2021.
10. Quan Gao. The dystrophin complex: structure, function and implications for therapy. Compr Physiol 2015;5:1223-39.
11. NHG. LESA Laboratoriumdiagnostiek leveraandoeningen. Geactualiseerd januari 2019. www.nhg.org.

Van den Berg LA, Ronner EB. Van een verhoogd ALAT tot de spierdystrofie van Becker. DOI:10.1007/s12445-021-1289-6. Nijmegen: L.A.J. van den Berg, waarnemend huisarts, Lindavandenberg@outlook.com. Huisartsenpraktijk De Linie, Apeldoorn: E.B. Ronner, huisarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.