

Twee ernstig verzwakte kinderen door myasthenie

N.S.SCHRIJVER-LEVIE, B.BOERSMA EN R.TEN HOUTEN

Krachtsverlies is op de kinderleeftijd een zeldzaam verschijnsel dat een lange differentiaaldiagnose heeft met oorzaken op het niveau van het centrale en het perifere zenuwstelsel. Als de spierzwakte in korte tijd is ontstaan en er geen cerebrale pathologische afwijkingen aanwezig zijn, gaat het vaak om het Guillain-Barré-syndroom. Daarnaast dient in de differentiële diagnose plaats te worden ingeruimd voor myasthenie. Dat deze ziekte ook voorkomt op de kinderleeftijd en zich dan zelfs als levensbedreigende aandoening kan presenteren, is niet algemeen bekend en illustreren wij in dit artikel. Tevens bespreken wij inzichten in diagnostiek en behandeling van myasthenie bij kinderen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A werd als 11-jarige jongen verwezen naar de kinderarts in verband met toenemend hoesten en koorts. De hoestklachten waren al zes weken aanwezig, maar ze waren de laatste tijd erger geworden. Daarnaast had hij sinds enkele dagen koorts. Vier maanden voor de huidige presentatie bezocht patiënt de eerstehulpafdeling in verband met een verslikaccident. Sindsdien had hij een sterk verminderde eetlust en was hij 7 kg afgevallen.

Bij lichamelijk onderzoek zag men een matig zieke, opvallend cachectische, jongen met een lengte van 144 cm, een gewicht van 23 kg (gewicht naar lengte beneden de $-2,5$ SD) en een lichaamstemperatuur van 37°C . Hij hoestte af en toe, maar leek onvoldoende kracht te hebben om het slijm goed op te hoesten. Auscultatie van de longen leverde, behoudens voortgeleide slijmgeruisen, geen duidelijke afwijkingen op. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde een concentratie C-reactieve proteïne (CRP) van 76 mg/l, een BSE van 60 mm/1e uur en een leukocytengetal van $6,2 \times 10^9/l$ met normale differentiatiewaarden. Op de thoraxröntgenfoto werd rechts mediobasaal een infiltraat gezien. Hierop werd onder de werkdiagnose 'bacteriële pneumonie, mogelijk secundair aan vooralsnog onverklaarde spierzwakte' gestart met intraveneuze toediening van antibiotica. De geconsulteerde neuroloog stelde bilaterale ptosis, zwakte van de aangezichtsmusculatuur en lage spierrekingsreflexen vast.

In verband met dreigende respiratoire insufficiëntie werd patiënt daags na opname overgeplaatst naar een tertiair centrum, alwaar na enkele dagen intubatie plaatsvond en endotracheale beademing werd gestart. Er werden antilichamen aangetoond tegen acetylcholinereceptoren (AChR). Bij elektro-myografie werd een significante afname van de zogenaamde 'compound muscle action potential' (CMAP) van de M. ab-

SAMENVATTING

Twee jongens van 2 en 11 jaar oud presenteerden zich met een koortsende ziekte en spierzwakte, waardoor een respiratoire insufficiëntie ontstond. Op basis van het klinische beeld en aanvullend onderzoek, werd de diagnose 'myasthenie' gesteld, waarna medicamenteuze behandeling met acetylcholinesteraseremmers werd gestart met goed resultaat. Bij elk kind met onbegrepen spierzwakte, moet myasthenie worden overwogen.

ductor digiti V en van de M. trapezius vastgesteld bij repetitief oplopende zenuwstimulatie. Hierop luidde de diagnose 'juvenile myasthenie', waarna behandeling met de acetylcholinesteraseremmer pyridostigmine werd gestart. Omdat de initiële respons op dit middel minimaal was, kreeg patiënt kort daarna tevens intraveneus gammaglobuline. Hierop trad een evidente klinische verbetering op en kon de beademing worden gestaakt. Zes weken na opname werd patiënt in redelijke klinische conditie uit het ziekenhuis ontslagen. Later werd thymectomie verricht. Pathologisch onderzoek gaf geen aanwijzingen voor een thymoom. Patiënt doorstond de ingreep goed en gebruikte anderhalf jaar na eerste presentatie nog steeds pyridostigmine. In perioden van intercurrente ziekte had hij nog last van dubbelzien en moeilijk slikken. Het was nog niet nodig geweest corticosteroïden bij te geven aangezien de reeds gebruikte middelen toereikend bleven.

Retrospectief bezien was het verslikincident naar alle waarschijnlijkheid reeds een uiting van bulbair zwakte ten gevolge van myasthenie. Ook de daaropvolgende periode van moeilijk slijken leidend tot anorexie en een uitgesproken gewichtsverlies werd als zodanig geduid.

Patiënt B was een 2-jarige jongen, reeds bij de kinderarts bekend vóór de huidige presentatie vanwege een lichte, geleidelijk in ernst afnemende motorische ontwikkelingsachterstand, welke verklaard werd door een geringe perinatale asfyxie. In de eerste zes levensmaanden toonde hij ten tijde van koortsepisoden herhaaldelijk een beeld van spierzwakte en slikklachten. Met name was er dan afname van kracht in de nekspiermusculatuur. Met het normaliseren van de temperatuur herstelde zich telkens ook de spierkracht. Tot tweemaal toe was de spierzwakte dermate uitgesproken dat apnoe ontstonden en beademing noodzakelijk werd. Op de leeftijd van 7 maanden maakte patiënt een bronchiolitis door, waardoor hij opnieuw beademingsbehoefte werd. Ondanks uitvoerige diagnostiek naar immunologische en metabole afwijkingen was voor het beschreven recidiverend beeld tot aan de huidige presentatie geen sluitende verklaring gevonden.

Nu presenteerde patiënt zich wederom met spierzwakte bij koorts. Bij lichamelijk onderzoek werd een matig zieke, slappe peuter gezien met wisselend bewustzijn. De lichaamstemperatuur was $38,5^{\circ}\text{C}$. Patiënt was snotterig en neusvleugelde. Auscultatie van de longen leverde geen afwijkingen op behoudens voortgeleide slijmgeruisen. Het neurologisch onderzoek toonde een parese van de nekflexoren, zwakte van de aange-

Medisch Centrum, Alkmaar.

Afd. Kindergeneeskunde: mw.N.S.Schrijver-Levie, assistent-geneeskundige (thans: Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam); hr.dr.B.Boersma, kinderarts.

Afd. Neurologie: hr.dr.R.ten Houten, neuroloog.

Correspondentieadres: mw.N.S.Schrijver-Levie.

zichtsspieren beiderzijds en bilaterale ptosis bij een lage spierspanning. De spierrekkings- en de voetzoolreflexen waren symmetrisch niet-afwijkend. Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde als uitslagen: glucose: 9,5 mmol/l; CRP: < 3 mg/l; leukocyten: $18,2 \times 10^9/l$ met bij differentiatie 83% neutrofielen. Capillaire bloedgasanalyse wees op respiratoire acidose. Op de thoraxröntgenfoto werd een infiltraat in de rechter middenkwab gezien.

Patiënt werd daarop overgeplaatst naar een tertiair centrum voor verdere diagnostiek en behandeling, alwaar hij op de intensivecareafdeling werd opgenomen vanwege dreigende respiratoire insufficiëntie. Mede op basis van de waarneming dat er nu ptosis en minder gebruik van hulpademhalingspierspiers was dan men op grond van het verdere beeld zou verwachten, werd myasthenie overwogen. Nadat als diagnosticum neostigmine intraveneus was toegediend, trad opvallend goed herstel van spierkracht op. Nog dezelfde dag kon patiënt overgeplaatst worden naar een algemene pediatrie afdeling.

Vervolgens werd bij elektromyografie vermindering van de CMAP van de M. abductor digiti V en van de M. trapezius gezien na repetitieve zenuwstimulatie. Antilichamen tegen AChR waren niet aantoonbaar. Op basis van deze bevindingen en het feit dat de moeder van patiënt ook in de loop van de dag toenemende spierzwakte bleek te hebben, werd de diagnose 'congenitale myasthenie' gesteld en werd behandeling ingesteld met pyridostigmine. Deze behandeling leidde tot een sterke afname van de klachten.

BESCHOUWING

Myasthenie is, met name op kinderleeftijd, een zeldzaam ziektebeeld. De incidentie in de algemene Amerikaanse populatie wordt geschat op 0,2-0,5/100.000 per jaar en slechts 10% daarvan betreft kinderen.^{1 2} De ziekte komt 2-7 maal zo vaak voor bij meisjes als bij jongens.³⁻⁶

Op kinderleeftijd onderscheidt men 3 hoofdvormen van myasthenie, te weten (a) transiënte neonatale myasthenie, (b) de juveniele vorm van myasthenia gravis, en (c) congenitale of genetische myasthenie.

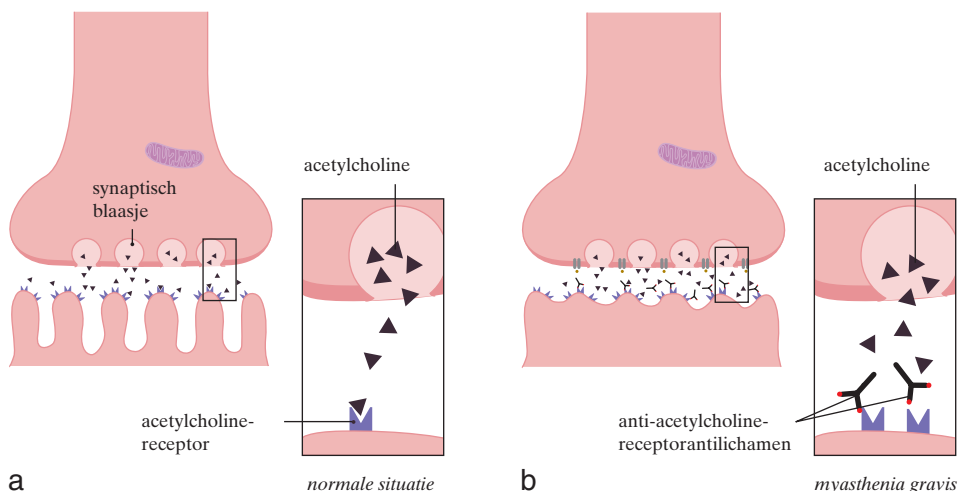
Transiënte neonatale myasthenie. De transiënte neonatale myasthenie komt voor bij kinderen van moeders met immuungemedieerde myasthenia gravis. Circulerende maternale antistoffen bereiken via de placenta het

kind en blokkeren de AChR bij het kind gedurende de eerste levensweken. Deze kinderen zijn aanvankelijk slap en hebben vooral voedingsproblemen. Meestal duren de symptomen korter dan 2 weken. Er treedt spontaan herstel op en er komt geen recidief voor.⁵

Myasthenia gravis (juveniele vorm). Myasthenia gravis is een immuungemedieerde ziekte waarbij de neuromusculaire overdracht op het niveau van de motorische eindplaat van de spiervezels meestal belemmerd is door circulerende antistoffen tegen AChR-eiwitten (figuur).⁷ Bij 20-50% van de prepuberale patiënten zijn deze antistoffen niet aantoonbaar, zogenaamde seronegatieve myasthenia gravis, maar kunnen andere antistoffen, zoals tegen spierspecifiek kinase ('muscle-specific kinase' (MuSK)), dat een rol speelt in de aggregatie van AChR in de postsynaptische membraan, vóórkomen.^{5 8} Gevolg hiervan is in de loop van de dag variërende spierzwakte en snel vermoeid raken van de spieren bij inspanning. Dit uit zich vaak in ptosis, kauw- en slikproblemen, veranderde gelaatsuitdrukking, nasale stem en zwakte van romp- en extremitetsspieren. Patiënten bij wie de bulbair symptomen op de voorgrond staan, lopen het risico dat zich bij hen respiratoire insufficiëntie ontwikkelt, met name tijdens een intercurrente luchtweginfectie.

Congenitale myasthenie. Congenitale myasthenie is een erfelijke en niet-immuungemedieerde aandoening. Reeds op de zuigelingenleeftijd kunnen verschijnselen zoals oftalmoplegie, geringe zwakte van de aangezichts- spieren en ptosis optreden.

Onderscheid. Omdat de verschijnselen van congenitale myasthenie bij een deel van de patiënten pas op latere leeftijd duidelijk worden, kan het onderscheid tussen juveniele myasthenia gravis en congenitale myasthenie erg lastig zijn. Bevindingen die wijzen in de richting van congenitale myasthenie zijn het vaak nauwelijks reageren op acetylcholinesteraseremmende medicatie, het uitblijven van spontane remissie en de aanwezigheid van karakteristieke klinische bevindingen, zoals ptosis, moeheid en niet in ernst fluctuerende spierzwakte.^{6 8} Vaak



Schema van de neuromusculaire overdracht en een stoornis daarin: (a) niet-afwijkende situatie; (b) situatie bij myasthenia gravis (naar een eerdere figuur).⁷

zijn de ptosis en de moeheid uitgesprokener dan de spierzwakte in de ledematen zelf.

Diagnostiek. Bij vermoeden op myasthenie bestaat de diagnostiek uit elektromyografisch onderzoek, onderzoek naar de aanwezigheid van antilichamen tegen AChR in het serum en toediening van een proefdosis neostigmine. Een elektromyografisch onderzoek kan bij kinderen moeilijk uitvoerbaar en interpreteerbaar zijn. Toediening van neostigmine zorgt voor remming van acetylcholinesterase en daardoor verlenging en versterking van het effect van acetylcholine en zodoende voor verbetering van de spierfunctie. De neostigminetest is niet erg sensitief, aangezien niet elke vorm van congenitale myasthenie op deze acetylcholinesteraseremmer reageert.

Behandeling. Juvenile myasthenia gravis is tegenwoordig bij de meeste patiënten goed te behandelen. Ook op lange termijn blijven de resultaten daarvan bevredigend.⁹ De behandeling van juvenile myasthenia gravis is in grote lijnen analoog aan die van volwassenen en heeft 2 hoofddoelen, te weten het bevorderen van de werking van acetylcholine en het wegnemen of blokkeren van de AChR-blokkerende antistoffen. Het eerste doel wordt nagestreefd door het geven van een acetylcholinesteraseremmer, terwijl om het tweede doel te bereiken verschillende middelen beschikbaar zijn: immunosuppressie, immunomodulatie, plasmaferese en thymectomie.

De therapie van eerste keuze is een langwerkende acetylcholinesteraseremmer. Vaak begint men met pyridostigmine, waarbij de dosering frequent aangepast moet worden aan de hand van het klinische beloop. Niet altijd verminderen alle symptomen en de respons op de behandeling kan uitdoven, zodat in de praktijk wel eens een tijdelijke onderbreking van deze medicatie wordt toegepast om nadien met hetzelfde medicament weer effect te kunnen bereiken.

Bij kinderen, met name in de peripuberele leeftijdsgroep, met gegeneraliseerde of bulbaire spierzwakte die niet goed onder controle is met deze medicatie, is thymectomie de volgende stap in de behandeling. Voor de operatie wordt bij kinderen met ernstige ziekte plasmaferese of intraveneus immunoglobuline gegeven. Het doel daarvan is de spierkracht te laten toenemen en zodoende de perioperatieve morbiditeit te reduceren. Toediening van immunoglobuline leidt bij meer dan 70% van de kinderen binnen enkele dagen tot vermindering van de klachten.¹⁰⁻¹³ De werking van plasmaferese berust op verwijdering van antilichamen uit de circulatie, waardoor binnen enkele dagen klinische verbetering optreedt. Met de thymectomie beoogt men de auto-immuniteit te verminderen, maar het precieze werkingsmechanisme van de behandeling is niet bekend.

Mocht na thymectomie nog niet het juiste effect bereikt zijn, dan kan men, naast de acetylcholinesteraseremmer, corticosteroiden en andere immunosuppressiva geven, zoals azathioprine en ciclosporine;¹⁴ dit alles afhankelijk van de toestand en leeftijd van de patiënt.¹⁰ Gecontroleerde studies naar de effecten van behandeling met corticosteroiden bij kinderen ontbreken. Bij de

oculaire vorm is behandeling met lage dosis corticosteroiden om de dag toereikend. Ook gerandomiseerde en gecontroleerde studies naar de effecten van thymectomie bij kinderen ontbreken, maar een retrospectief beschrijvend onderzoek meldt goede resultaten.¹⁵ Thymectomie lijkt bij blanke kinderen, mits uitgevoerd na het eerste levensjaar en binnen de eerste twee jaar na het begin van de symptomen, de kans op remissie te vergroten.^{3 4 9 16} Er is gerapporteerd dat thymectomie de kans op remissie in het eerste jaar na de ingreep zelfs tienvoudig verhoogt. Gedurende een gemiddelde follow-up-periode van 10 jaar treedt remissie op bij 67% en goede verbetering bij 29% van de kinderen.⁴

Tot enkele jaren geleden werd thymectomie bij kinderen in wisselende mate beschouwd als een controversiële therapie vanwege factoren zoals diagnostische twijfel bij seronegatieve myasthenie, mogelijke bijwerkingen zoals postthymectomie-immundeficiëntie en risico's op het ontstaan van neoplasmata.^{8 9 16 17}

Spontane remissie van juvenile myasthenia gravis komt bij minstens 30% van de kinderen voor.^{15 16 18 19} Bij congenitale myasthenie komt spontane remissie niet voor. Per individu zal men moeten bekijken of behandeling met een acetylcholinesteraseremmer noodzakelijk en zinvol is of niet. Thymectomie, immunosuppressie en plasmaferese helpen bij congenitale myasthenie niet.⁸

CONCLUSIE

Myasthenie is bij kinderen een zeldzame ziekte waarvan de herkenning bemoeilijkt wordt doordat de klassieke kenmerken, zoals hypotonie, ptosis en zwakte van de aangezichtsspieren, overschaduwd kunnen worden door aspecifieke klachten als voedingsproblemen, respiratoire symptomen of ongewoon verlopende luchtweg-infecties. De aandoening kan zelfs levensbedreigende vormen aannemen, zoals bleek uit onze ziektegeschiedenissen. Hierdoor kan er gemakkelijk een langdurige vertraging bij het stellen van de diagnose optreden. Dit maakt dat men myasthenie bij elk kind met onbegrepen spierzwakte nadrukkelijk moet overwegen. De behandeling is primair medicamenteus, maar kan op bovenvermelde gronden aangevuld worden met plasmaferese en/of thymectomie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Two children seriously weakened by myasthenia. – Two boys, aged 2 and 11 years, presented with fever and muscle weakness that resulted in respiratory insufficiency. A physical examination and additional tests confirmed the diagnosis 'myasthenia'. Acetyl cholinesterase-inhibitor therapy had a favourable effect. Myasthenia is a diagnosis that should be considered for every child presenting with muscle weakness of unknown origin.

LITERATUUR

- 1 Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis. Groningen: Groningen Neurological Press; 1997.

- ² Phillips 2nd LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42:1888-93.
- ³ Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, Lo Monaco M, Bartoccioni M, Tonali P. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr* 1990;150:66-8.
- ⁴ Adams C, Theodorescu D, Murphy EG, Shandling B. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1990;5:215-8.
- ⁵ Sanders DB, Howard jr JF. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Ch 82. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 2167-85.
- ⁶ Anlar B, Ozdirim E, Renda Y, Yalaz K, Aysun S, Topcu M, et al. Myasthenia gravis in childhood. *Acta Paediatr* 1996;85:838-42.
- ⁷ Hijdra A, Koudstaal PJ, Roos RAC, redacteuren. *Neurologie*. 3e dr. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2003.
- ⁸ Andrews PI, Massey JM, Sanders DB. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1993;43:977-82.
- ⁹ Herrmann DN, Carney PR, Wald JJ. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. *Pediatr Neurol* 1998;18:63-6.
- ¹⁰ Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:789-802.
- ¹¹ Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003;23:191-8.
- ¹² Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. *Ann Neurol* 1995;37 Suppl 1: S51-62.
- ¹³ Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-810.
- ¹⁴ Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 1992;151:215-7.
- ¹⁵ Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 1997;244:515-20.
- ¹⁶ Rodriguez M, Gomez MR, Howard jr FM, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983;13:504-10.
- ¹⁷ Brearley S, Gentle TA, Baynham MI, Roberts KD, Abrams LD, Thompson RA. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol* 1987;70:322-7.
- ¹⁸ Andrews PI, Massey JM, Howard jr JF, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:1208-14.
- ¹⁹ Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2000;2:161-9.

Aanvaard op 13 november 2003

Geschiedenis der geneeskunde

'De dreuning der daverende hersenen'; behandeling van traumatisch schedel-hersenletsel in Nederland in de 17e eeuw: 7 ziektegeschiedenissen uit *Observationes medicae van Nicolaes Tulp*

E.J.O.KOMPANJE EN A.I.R.MAAS

Nicolaes Tulp (figuur 1) is nationaal en internationaal vooral bekend van *De anatomische les van dr. Nicolaes Tulp*, door Rembrandt in 1632 geschilderd (onlangs is dat schilderij nog in het Tijdschrift afgebeeld (2003: 2541)).¹ Tulp werd op 9 oktober 1593 als Claes Pieterszoon te Amsterdam geboren en werd in 1611 als medisch student ingeschreven aan de Universiteit van Leiden. Hij promoveerde op 6 oktober 1614 tot medisch doctor op een dissertatie met de titel *Disputatio inauguralis de cholera humida* en vestigde zich als doctor medicinae in Amsterdam, welke praktijk hij 40 jaar zou uitoefenen. In 1654 werd Tulp burgemeester van Amsterdam (in 1656, 1666 en 1671 volgden respectievelijk het 2e, 3e en 4e burgemeesterschap). Tulp overleed op 12 september 1674 te 's-Gravenhage en ligt begraven in de Nieuwe Kerk te Amsterdam. Tulp heeft twee boeken geschreven: *Pharmacopoea Amstelredamensis* (1636) en *Observationes medicae* (1e druk 1641, laatste (6e) druk 1739).^{2, 3} Het eerste werk was gericht op een gestructureerder gebruik van geneesmiddelen door de

SAMENVATTING

In Nederland verschenen in de 17e eeuw diverse bundels met medische casuïstiek, de meeste van de hand van chirurgijns. Door de veelal gedetailleerde beschrijvingen krijgt de lezer een goede indruk van het medisch handelen in die tijd. Een van de bekendste auteurs van een dergelijke bundel is de arts Nicolaes Tulp (1593-1674). In de laatste druk van zijn *Observationes medicae* (1739) worden 229 casussen beschreven, waaronder 7 met betrekking tot traumatisch schedel-hersenletsel. Deze casussen geven een duidelijk beeld van de praktische behandeling van dit letsel in het Amsterdam van de 17e eeuw. De casussen betreffen schedel-hersenletsel als gevolg van vallende voorwerpen, een val door dronkenschap, een schotwond en een val op een brug door gladheid. De behandeling van traumatisch schedel-hersenletsel was in de tijd van Tulp opvallend invasief, gezien het uitlepelen van gecontusioneerde hersenweefsel, het ontlasten van impressiefracturen en het frequente trepaneren, waardoor epidurale en acute subdurale hematomen werden ontlast en waarbij in sommige gevallen de bloedende vaten op de dura werden geocoaguleerd. Uit de omschrijvingen blijkt dat Tulp zich in belangrijke mate beriep op de medische inzichten met betrekking tot de bloedbeweging van Galenus (129-199 n.Chr.).

Erasmus Medisch Centrum, afd. Neurochirurgie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Hr.dr.E.J.O.Kompanje, klinisch ethicus; hr.dr.A.I.R.Maas, neurochirurg.

Correspondentieadres: hr.dr.E.J.O.Kompanje (e.j.o.kompanje@erasmusmc.nl).

Amsterdamse apothekers. Het tweede werk is een weergave van 25 jaar medische praktijkvoering in Amsterdam (figuur 2). Het is een bundel casuïstiek in 4 delen,