

Richtlijn diagnostiek bij limb-girdle spierzwakte

Guideline for the diagnosis of limb girdle syndromes

L. ten Dam¹, mw. dr. E. Brusse², mw. dr. A.J. van der Kooij¹

Samenvatting

Zwakte van de limb-girdle - schouder/bovenarm en heup/bovenbeen - spiergroepen komt voor bij een heterogene groep van relatief zeldzame aandoeningen en kan zijn oorsprong hebben in alle delen van het perifeer-motorisch neuron. In dit artikel wordt een richtlijn gegeven voor de diagnostiek naar deze groep aandoeningen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2015;116(2):96-102)

Summary

Weakness of the limb girdle muscle groups – muscles of the shoulder/upper arm and hip/thigh- are found in a heterogeneous group of relatively rare diseases and can originate from all parts of the peripheral motor neuron. In this article a guideline for the diagnosis of this group of diseases is suggested.

Inleiding

In 2008 is een richtlijn voor diagnostiek naar proximale spierzwakte van het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) uitgebracht.¹ In dit artikel zal aan de hand van recente literatuur een aangepast stroomdiagram voor de diagnostiek bij patiënten met proximale spierzwakte gegeven worden (zie *Figuur 1, pagina 97*). Zwakte van de limb-girdle – schouder/bovenarm en heup/bovenbeen - spiergroepen komt voor bij een heterogene groep van relatief zeldzame aandoeningen (zie *Tabel 1, pagina 98*).² De limb-girdle spierzwakte kan zijn oorsprong hebben in alle delen van het perifeer zenuwstelsel: spier, neuromusculaire overgang, zenuwwortel of plexus of voorhoorn. Typische klachten bij proximale spierzwakte zijn moeite met opstaan uit een hurkzit, rennen, traplopen en bovenhands werken (zie *Figuur 2, pagina 99*).³ Echte proximale spierzwakte moet worden onderscheiden van dysfunctie door pijn en bewegingsbeperking bij aandoeningen van het be-

wegingsapparaat, zoals coxarthrose of rotator cuff-problematiek van de schouder. Een juiste diagnose is van belang voor een goede begeleiding, inschatting van de prognose, screening op mogelijke complicaties en adequate genetische counseling en heeft daarnaast in toenemende mate behandelconsequenties.^{4,5} Diagnostiek bij deze patiënten vereist een grondige (familie) anamnese en neurologisch onderzoek in combinatie met aanvullend onderzoek, waaronder de bepaling van de serum creatine kinase (CK) activiteit, beeldvorming, het spierbiopt en genetisch onderzoek.

De serum CK-activiteit is in de groep van de myopathieën vaak verhoogd. Een normale serum CK-activiteit sluit een myopathie echter zeker niet uit. Bij congenitale myopathieën en bij aandoeningen waarbij al veel spierafbraak is opgetreden, zoals in de chronische fase van spierdystrofieën, is de serum CK-activiteit vaak normaal. Een sterk verhoogde serum CK-activiteit (>100x) wordt onder andere gezien bij inflammatoire myopa-

¹afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam ²afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

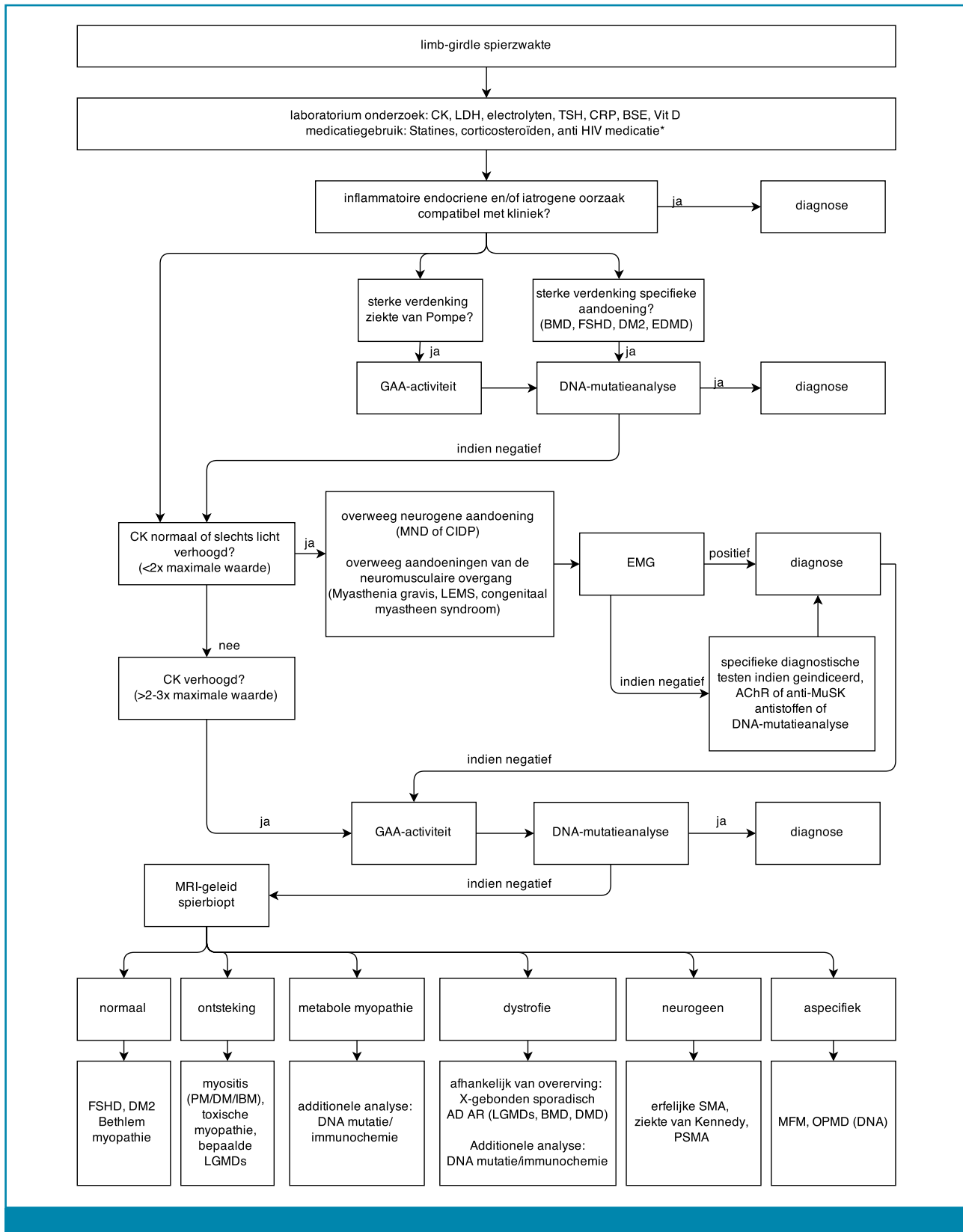
Correspondentie graag richten aan: mw. dr. A.J. van der Kooij, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105AZ Amsterdam, e-mailadres: a.j.kooij@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diagnostiek, myopathie, proximale spierzwakte.

Keywords: diagnosis, limb girdle syndromes, myopathy.

Ontvangen 24 maart 2014, geaccepteerd 1 oktober 2014.



Figuur 1. Stroomdiagram voor diagnostiek bij limb-girdle spierzwakte¹⁻³ (*zie Tabel 2).

BMD = Becker spierdystrofie, **FSHD** = facio-scapulohumerale dystrofie, **DM2** = myotone dystrofie type 2, **EDMD** = Emery-Dreifuss spierdystrofie, **CK** = creatine-kinase, **MND** = motoneuronziekten, **CIDP** = chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, **EMG** = elektromyografie, **LEMS** = Lambert-Eaton myasthenie syndroom, **PM** = polymyositis, **DM** = dermatomyositis, **IBM** = 'inclusion-body' myositis, **LGMDs** = limb-girdle spierdystrofieën, **AD** = autosomaal dominant, **AR** = autosomaal recessief, **DMD** = Duchenne spierdystrofie, **SMA** = spinale spieratrofie, **PSMA** = progressieve spinale spieratrofie, **MFM** = myofibrillaire myopathie, **OPMD** = oculo-faryngeale spierdystrofie.

Tabel 1: Aandoeningen geassocieerd met limb-girdle spierzwakte²Voor informatie betreffende specifieke aandoeningen zie: www.neuromuscular.wustl.edu

Myogeen	Neurogeen	Endocrien
<p>Erfelijk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spierdystrofiën <ul style="list-style-type: none"> – Duchenne/Becker-spierdystrofie, limb-girdle spierdystrofie, proximale myotone myopathie, facioscapulohumerale spierdystrofie • Metabole myopathieën <ul style="list-style-type: none"> – mitochondriale myopathieën, – ziekte van Pompe, McArdle, vertakkende enzymdeficiëntie – 'lipid storage'-myopathieën • Congenitale myopathieën • Myofibrillaire myopathieën* • Kanalopathieën <p>Verworven</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammatoire myopathieën <ul style="list-style-type: none"> – polymyositis, dermatomyositis – overlapsyndromen – 'inclusion-body'-myositis • Toxische myopathieën 	<ul style="list-style-type: none"> • Motorische voorhoorncel <ul style="list-style-type: none"> – spinale spieratrofie, ziekte van Kennedy – amyotrofe lateraal sclerososis varianten* – poliomyelitis* • Motorische varianten van Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie • Plexopathieën <ul style="list-style-type: none"> – diabetische amyotrofie* – radiatie plexopathie* – neuralgische amyotrofie* <p>Neuromusculaire overgang</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia gravis • Limb-girdle congenitale myasthenie • Lambert-Eaton myastheen syndroom • Botulisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Cushing-syndroom • Hyperthyreoïdie • Hypothyreoïdie • Acromegalie • Hyperparathyreoïdie
* vaak asymmetrisch		

thieën en spierdystrofiën, het beloop in de tijd differentieert tussen deze twee groepen. De serum CK-activiteit en het elektromyogram (EMG) zijn ongeschikt om te differentiëren tussen verschillende spierdystrofiën. Bij een sterk verhoogde serum CK-activiteit hoeft in principe geen EMG te worden verricht. Het EMG kan een plaats hebben in de beantwoording van de vraag of er sprake is van een myopathische of neurogene aandoening. Specifieke EMG-afwijkingen kunnen in de richting van een bepaalde diagnose wijzen, bijvoorbeeld myotone ontladingen bij proximale myotone myopathie (PROMM).

Beeldvorming van de spieren met behulp van een 'computed tomography' (CT) of 'magnetic resonance imaging' (MRI) scan heeft met name toegevoegde waarde bij het vastleggen van de lokalisatie en verdeling van afwijkende spieren. Het is daarmee uitermate geschikt voor het selecteren van een spier voor het spierbiopt.⁶ Op een CT-scan kunnen vervetting van de spier, hypertrofie, en atrofie worden beoordeeld en op MRI is tevens oedeem van de spier te beoordelen als voorstadium van spierverspitting, als uiting van ontsteking of

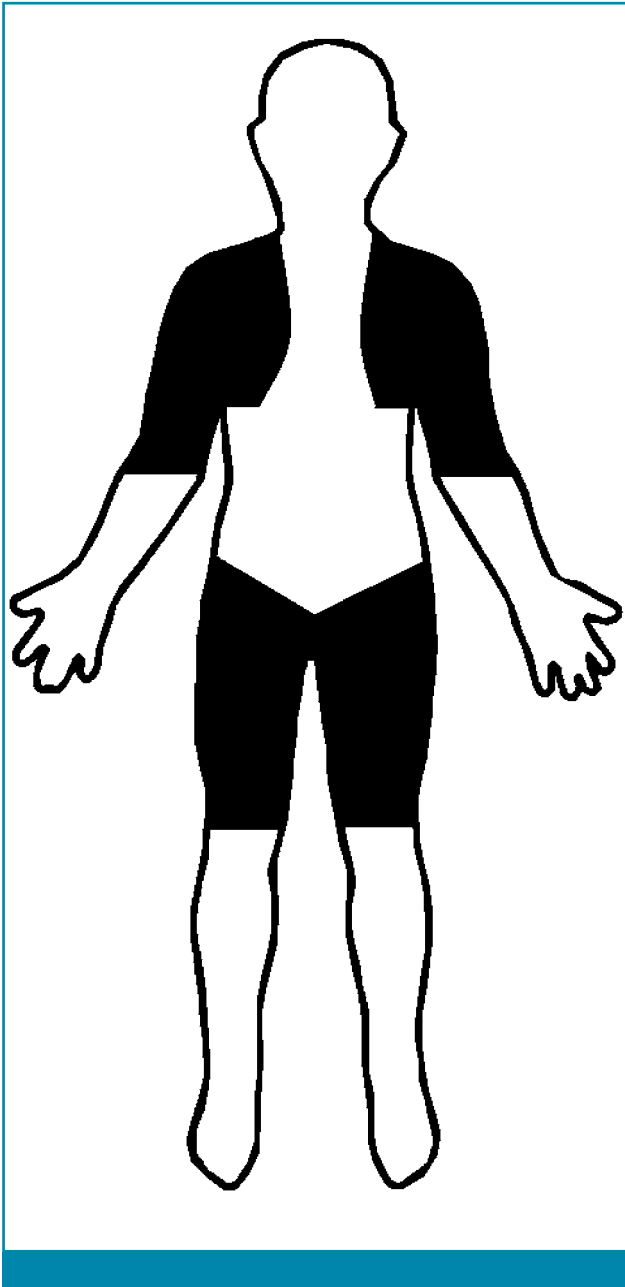
een neurogeen proces.⁷ Beeldvorming van de spieren kan een diagnostische aanwijzing geven indien er sprake is van een specifiek patroon van degenererende spieren en compensatoire hypertrofie, bijvoorbeeld bij Becker spierdystrofie (BMD) of Bethlem myopathie; echter de LGMDs kennen geen specifiek patroon van spierverspitting en differentiatie op basis van spier beeldvorming is niet mogelijk.⁸

Oorzaken van limb-girdle spierzwakte

1. Myogeen

Erfelijke myopathieën

De meest frequente erfelijke myopathie op de kindertijd is Duchenne spierdystrofie (DMD; prevalentie 5 per 100.000) en bij volwassenen myotone dystrofie (DM; 5-20 per 100.000), alhoewel deze laatste aandoening zelden limb-girdle spierzwakte geeft.⁹ Minder vaak komen voor de Becker spierdystrofie, en de limb-girdle spierdystrofiën (LGMDs; 0,8 per 100.000)¹⁰ en de congenitale myopathieën (<0,1 per 100.000).¹¹ Het is belangrijk de ziekte van Pompe (0,7 tot 2,5 per 100.000) vroeg te diagnosticeren, omdat dit een behandelbare



Figuur 2. Schematische weergave van spierzwakte in patiënten met limb-girdle spierzwakte.

ziekte betreft die zich – bij de niet klassiek-infantiele vorm - vaak presenteert met limb-girdle zwakte. Tevens kunnen overige spieraandoeningen zoals facioscapulo-humerale dystrofie (FSHD; 10 per 100.000) zich ook initieel met limb-girdle spierzwakte presenteren.³

In de anamnese moet gevraagd worden naar het ontstaan van de klachten: bij de geboorte, op de kinderleeftijd of op volwassen leeftijd. Verminderde kindsbewegingen in utero, contracturen bij de geboorte, slapheid of hypotonie, voedingsproblemen en het laat behalen van motorische mijlpalen wijzen op een congenitaal begin. Begin op de kinderleeftijd met matige prestaties bij gymnastiek of sport wordt gezien bij DMD en LGMD2C-F, in

tegenstelling daarmee lijkt LGMD2L zich voornamelijk met milde klachten op latere leeftijd te presenteren.^{3,12,13} Zie *Tabel 1, pagina 98* voor de meest gediagnosticeerde aandoeningen met proximale spierzwakte. Tevens is de familieanamnese van essentieel belang. Probeer een zo uitgebreid mogelijke stamboom te maken, waarbij ook wordt gevraagd naar mogelijk gerelateerde aandoeningen als staar, zoals voorkomt bij PROMM en DM, en naar hartritmestoornissen en acute hartdood, die beschreven zijn bij meerdere LGMDs.^{14,15} Differentieer indien mogelijk tussen autosomaal dominante, recessieve en X-gebonden aandoeningen.

Bij het neurologisch onderzoek wordt aandacht besteed aan de verdeling van de spierzwakte en de aanwezigheid van contracturen en hyperlaxiteit. Suggestief voor congenitale aandoeningen zijn het vroeg ontstaan van contracturen, scoliose of 'rigid spine'. Hypertrofie van de kuiten is typisch voor dystrofinopathieën en andere spierdystrofieën. Contracturen van de lange vingerflexoren, hyperlaxiteit en hypertrofische littekens zijn typerend voor Bethlem-myopathie.^{3,16}

Een spierbiopt kan achterwege gelaten worden indien er een bekende oorzaak in de familie of sterke verdenking op een specifieke aandoening is, men kan de diagnostiek dan beginnen met gericht DNA-onderzoek. In de overige gevallen is een spierbiopt geïndiceerd. Met aanvullende immunohistochemische dan wel biochemische technieken kan het oorzakelijke deficiënte eiwit worden aangetoond, zoals bij DMD en BMD (dystrofine), en veel van de verschillende vormen van de autosomaal recessief overervende limb-girdle dystrofieën.

DNA-onderzoek is de gouden standaard voor de diagnose van de erfelijke myopathieën, van veel aandoeningen is het aangedane gen bekend. Met name van de LGMDs is sinds de ontdekking van de eerste genetische lokalisatie 20 jaar geleden van inmiddels van meer dan 20 verschillende vormen de genetische lokalisatie bekend. Door gecombineerd spierweefsel en DNA-onderzoek is in 66% van de LGMD-families in Nederland een diagnose gesteld.^{12,17}

Verworven myopathieën

Verworven myopathieën kunnen voorkomen in het kader van systeem-aandoeningen, of zoals toxische myopathieën secundair zijn aan medicatiegebruik of intoxicaties (zie *Tabel 2*). Indien er geleidelijk spierzwakte ontstaat in de weken tot maanden na het starten van een nieuw geneesmiddel moet gedacht worden aan een toxische myopathie. Frequent gebruikte middelen die een toxische myopathie kunnen veroorzaken zijn onder andere statines en colchicine. Na staken van het oorzaak-

Tabel 2: Oorzaken van toxische myopathieën¹⁸

Medicamenteus
<ul style="list-style-type: none"> • Cholesterol-verlagende middelen <ul style="list-style-type: none"> - statines - fibraten
<ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppressiva <ul style="list-style-type: none"> - corticosteroiden - ciclosporine
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiv-medicatie <ul style="list-style-type: none"> - zidovudine.
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-malaria-middelen <ul style="list-style-type: none"> - chloroquine
<ul style="list-style-type: none"> • Cardiale medicatie <ul style="list-style-type: none"> - amiodaron - verapamil - procainamide
<ul style="list-style-type: none"> • Jichtmiddelen <ul style="list-style-type: none"> - colchicine
<ul style="list-style-type: none"> • Oncolytica <ul style="list-style-type: none"> - vincristine
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotica <ul style="list-style-type: none"> - rifampicine
<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotica (rabdomyolyse) • Anaesthetica (rabdomyolyse)
Intoxicatie/deficiëntie
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine <ul style="list-style-type: none"> - vitamine A-intoxicatie - vitamine D-deficiëntie - vitamine E-intoxicatie/ deficiëntie
<ul style="list-style-type: none"> • Hypokaliëmie
<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol-, cocaïne-, heroïne-, amfetamine-intoxicatie
<ul style="list-style-type: none"> • Spierversterkende middelen
<ul style="list-style-type: none"> • Voedingssupplementen met rode gefermenteerde rijst
<p>* Bij twijfel raadpleeg <i>Farmacotherapeutisch Kompas</i> of <i>LAREB</i></p>

lijke medicament treedt er vaak een snelle verbetering van de klachten op.¹⁸

Bij bekende bindweefselziekten, zoals systemische lupus erythematoses (SLE), reuma, 'mixed connective tissue disease' (MCTD), syndroom van Sjögren en sclerodermie, kan bij de aanwezigheid van subacute proximale symmetrische spierzwakte, na uitsluiting van andere oorzaken van een subacute myopathie zoals hypothyreoïdische myopathie, de diagnose myositis in het kader van een systeemaandoening worden gesteld, zonder dat een spierbipt nodig is.

De idiopathische verworven myopathieën zijn myositis, dermatomyositis en 'inclusion body myositis' (IBM; prevalentie 6 per 100.000) Zwakte van pols- en lange vingerflexoren past bij IBM. De aanwezigheid van klassieke huidafwijkingen passend bij de diagnose dermatomyositis, zoals Gottron-tekenen/papels en helio-troop erytheem maken een spierbipt overbodig.¹⁹ Voorafgaande beeldvorming door middel van MRI toont op de T2-gewogen opnames diffuus verdeeld oedeem van de spier.²⁰ Op grond hiervan kan een gericht bipt uit een afwijkende spier worden gepland, hetgeen de opbrengst van het bipt vergroot.²¹

Met routine histologische en histochemische kleuringen op een spierbipt kunnen inflammatoire en verschillende soorten toxische myopathiën worden aangetoond.

Endocrien

Bij een groot gedeelte van de nieuw gediagnosticeerde hypothyreoïdie- (38%) en hyperthyreoïdie (67%) -patiënten wordt klinische spierzwakte gevonden. Deze zwakte blijkt totaal reversibel met adequate behandeling. Ter beoordeling van de schildklierfunctie wordt een TSH en indien afwijkend FT4 bepaald.²³ Onder andere exogene toediening van corticosteroiden kan limb-girdle zwakte induceren. (zie Tabel 2)

2. Neurogeen

Neuromusculaire overgang

Proximale spierzwakte met een fluctuerend beloop en verschijnselen van uitputting kunnen passen bij een auto-immuun aandoening van de neuromusculaire overgang. Bij myasthenia gravis (MG) zijn daarbij vrijwel altijd ook ptosis en (wisselende) oogbewegingsstoornissen met dubbelzien aanwezig. Het bepalen van antistoffen tegen de acetylcholine receptor is hier de aangewezen diagnostische test. Bij het Lambert-Eaton myasthenie syndroom (LEMS) heeft de patiënt een limb-girdle syndroom met autonome verschijnselen. Het onderzoek van keuze voor het aantonen van zowel MG als LEMS is het EMG met repetitieve stimulatie en het aantonen van antilichamen. Bij LEMS is er tevens sprake van incrementie bij het EMG.²² Congenitale myasthenie wordt gekenmerkt door een debuut vanaf de geboorte of op de jonge kinderleeftijd en (milde) zwakte van de externe oogspieren en ptosis. Recent zijn mutaties in een hele nieuwe groep van eiwitten beschreven die congenitale vormen van MG kunnen veroorzaken. Factoren die bijdragen aan de diagnose zijn een normaal of mild verhoogd CK en een duidelijk decrement bij EMG-onderzoek.

Motorische voorhoorncel, zenuwwortel, plexus

Aandoeningen van de motorische voorhoorncel waarbij limb-girdle spierzwakte optreedt, zijn de verschillende types van erfelijke spinale spieratrofie (SMA) en de ziekte van Kennedy. De SMA's worden geclassificeerd naar leeftijd en verschijnselen. SMA1 en SMA2 presenteren zich beiden met ernstige gegeneraliseerde spierzwakte op de kinderleeftijd, kinderen met SMA1 leren nooit zitten, kinderen met SMA2 leren nooit lopen. SMA3 en SMA4 presenteren zich op respectievelijk de kinderleeftijd en op de volwassen leeftijd met een limb-girdle syndroom. Andere aandoeningen van de motorische voorhoorncel zoals amyotrofische lateraal sclerose (ALS) en progressieve spinale musculaire atrofie (PSMA) manifesteren zich vrijwel nooit als een limb-girdle syndroom. Spieratrofie en fasciculaties wijzen op een aandoening van de voorhoorn. Bij de ziekte van Kennedy, een X-gebonden aandoening met limb-girdle spierdystrofie en bulbair zwakte op de volwassen leeftijd, is de serum CK-activiteit 1,5 tot 15 keer verhoogd en is er vaak ook sprake van distale sensibele stoornissen. Het EMG kan helpen bij het differentiëren tussen aandoeningen van de motorische voorhoorncel of een myopathische aandoening.

Een motorische chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuro-radiculopathie (CIDP) kan klachten van limb-girdle zwakte geven, zonder dat duidelijke sensibele verschijnselen aantoonbaar zijn. Het EMG toont een demyeliniserende polyneuropathie en in de liquor cerebrospinalis wordt vaak een verhoogd proteïne gevonden.

Plexopathieën kunnen limb-girdle zwakte geven, maar deze zwakte is vaak eenzijdig aanwezig en de aandoeningen gaan meestal gepaard met ernstige neuropathische pijn.

Richtlijn

Bij een sterke klinische verdenking voor een bepaalde aandoening, bijvoorbeeld positieve familieanamnese, kan direct gericht DNA-onderzoek plaats vinden. Hiervoor is gedegen kennis van de verschillende aandoeningen een vereiste. Indien er geen sterke verdenking op een specifieke aandoening is moeten behandelbare aandoeningen als eerste stap in het diagnostisch stappenplan worden uitgesloten. Als eerste moeten inflammatoire, endocriene en iatrogene oorzaken uitgesloten worden, door middel van een uitgebreide anamnese en oriënterend bloedonderzoek met onder andere een TSH en serum CK-activiteit (zie *Figuur 1, pagina 97*). Een verhoogde serum CK-activiteit is een aanwijzing voor een myopathie, maar moet echter wel altijd wor-

den geïnterpreteerd in samenhang met de kliniek: een verhoogde serum CK-activiteit kan ook fysiologisch zijn. Bij mannen is de serum CK-activiteit hoger dan bij vrouwen, en Afrikanen en Afro-Amerikanen hebben een hogere serum CK-activiteit dan leden van het Kaukasische ras. Neonaten hebben een drie maal verhoogd serum CK-activiteit vergeleken met volwassenen, dit normaliseert in de eerste week na de geboorte. Stevige fysieke inspanning en trauma (EMG, injecties) geven eveneens een stijging van het serum CK-activiteit.²⁴

Vervolgens moet in geval van een verhoogde serum CK-activiteit analyse van alpha-glucosidase in leukocyten worden gedaan, om de niet klassieke, 'late-onset', variant van de ziekte van Pompe aan te tonen dan wel uit te sluiten. Bij een abnormale zure maltase in leukocyten wordt vervolgens DNA-onderzoek gedaan, zodat een spierbiopt niet nodig is.²⁵ Indien de serum CK-activiteit niet verhoogd is zal een neurogene oorzaak of aandoening van de neuromusculaire overgang worden overwogen en uitgesloten door middel van EMG dan wel antistof bepaling tegen bestanddelen van de neuromusculaire overgang.

Indien het voorgaande geen diagnose heeft opgeleverd is een spierbiopt geïndiceerd. Om een aangedane spier uit te kiezen kan beeldvorming plaats vinden. Een specifiek patroon hierbij kan een indicatie zijn voor gericht onderzoek naar bijvoorbeeld Bethlem myopathie.⁸ Het spierbiopt dient bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden, waar ook materiaal wordt ingevroren, waarop immuno-histochemisch onderzoek kan plaatsvinden, en materiaal wordt ingebed voor eventueel elektronenmicroscopisch onderzoek. Over het algemeen zal in een gespecialiseerd centrum een naaldbiopt worden verricht, waarbij op een weinig invasieve manier (in tegenstelling tot een open spierbiopt) voldoende spierweefsel kan worden verkregen. De uitslag van het spierbiopt kan verder richting geven aan de diagnose. (zie *Figuur 1, pagina 97*)

Nadat er een diagnose gesteld is wordt geadviseerd patiënt op de hoogte te brengen van het bestaan van de Vereniging Spierziekten Nederland (www.vsn.nl) voor, onder andere, aanvullend voorlichtingsmateriaal en contact met lotgenoten.

Conclusie

In deze richtlijn worden aan de hand van een stroomdiagram verschillende stappen doorlopen om tot de diagnose te komen van een aandoening met limb-girdle spierzwakte. Een diagnose vereist een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek, gevolgd door aanvullend laboratoriumonderzoek en zo nodig klinisch neuro-

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Sluit behandelbare aandoeningen van limb-girdle spierzwakte uit (ziekte van Pompe, endocriene of verworven myopathie).**
- 2. Alle patiënten ondergaan na uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek standaard aanvullend onderzoek (TSH, CK, LDH, electrolyten, ontstekingsparameters).**
- 3. Het stellen van een diagnose vereist vaak een spierbiopt dat plaatsvindt in een gespecialiseerd neuromusculair centrum.**

fysiologisch, beeldvormend en histologisch onderzoek. Doordat gedegen kennis van de verschillende ziektebeelden moet bestaan, vindt in de praktijk de diagnostiek naar deze aandoening plaats in een van de gespecialiseerde neuromusculaire centra.

Referenties

1. Van der Kooi AJ, De Rijk M, Brusse E, et al. ISNO-richtlijn 'diagnostiek bij limb-girdle zwakte'; 2008.
2. Brusse E. Proximale spierzwakte. Biemond cursus neuromusculaire ziekten 2011.
3. Wokke JHJ, Van Doorn PA, Hoogendijk JE, et al. Neuromuscular Disease A Case-Based Approach. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
4. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396-1403.
5. Goemans NM, Tulinius M, Van den Akker JT, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-22.
6. Calò M, Crisi G, Martinelli C, et al. CT and the diagnosis of myopathies. Preliminary findings in 42 cases. *Neuroradiology* 1986;28:53-7.
7. Lamminen AE. Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: patterns of distribution and severity of involvement. *Br J Radiol* 1990;63:946-50.
8. Ten Dam L, Van der Kooi AJ, Van Waddingen M, et al. Reliability and accuracy of muscle imaging in limb-girdle muscular dystrophies. *Neurology* 2012;79:1716-23.
9. Johnson NE, Heatwole CR. Myotonic dystrophy: from bench to bedside. *Semin Neurol* 2012;32:246-54.
10. Van der Kooi AJ, Barth PG, Busch HF, et al. The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy. A survey in The Netherlands. *Brain* 1996;119:1471-80.
11. Maggi L, Scoto M, Cirak S, et al. Congenital myopathies - Clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromusc Disord* 2013;23:205.
12. Van der Kooi AJ, Ten Dam L, Frankhuizen WS, et al. ANO5 mutations in the Dutch limb girdle muscular dystrophy population. *Neuromusc Disord* 2013;23:456-60.
13. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain* 2011;134:171-82.
14. Wahbi K, Behin A, Becane H-M, et al. Dilated cardiomyopathy in patients with mutations in anoctamin 5. *Int J Cardiol* 2013;168:76-9.
15. Wahbi K, Meune C, Hamouda EH, et al. Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 2l patients: an echography, Holter ECG and magnetic resonance imaging study. *Neuromuscul Disord* 2008;18:650-5.
16. Jobsis GJ, Boers JM, Barth PG, et al. Bethlem myopathy: a slowly progressive congenital muscular dystrophy with contractures. *Brain* 1999;122 (Pt 4): 649-55.
17. Van der Kooi AJ, Frankhuizen WS, Barth PG, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology* 2007;68:2125-8.
18. Aronica E, Stenzel W. Reactions of muscle to Toxins and Drugs. In: Goebel HH, Sewry CA, Weller RO, eds. *Muscle Disease Pathology and Genetics*. Second Edition. Chichester: Wiley & Blackwell; 2013. 328-38.
19. Jennekens FG. Richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2005.
20. DeGardin A, Morillon D, Lacour A, et al. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol* 2010;39:1219-27.
21. De Visser M, Van der Vlekkert J, Maas M, et al. P.21.4 Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Neuromusc Disord* 2013;23:844.
22. Gilhus NE. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2012;25:523-9.
23. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:750-5.
24. Morandi L, Angelini C, Prella A, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006;27: 303-11.
25. Goldstein JL, Young S.P., Changela M, et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve* 2009;40:32-6.