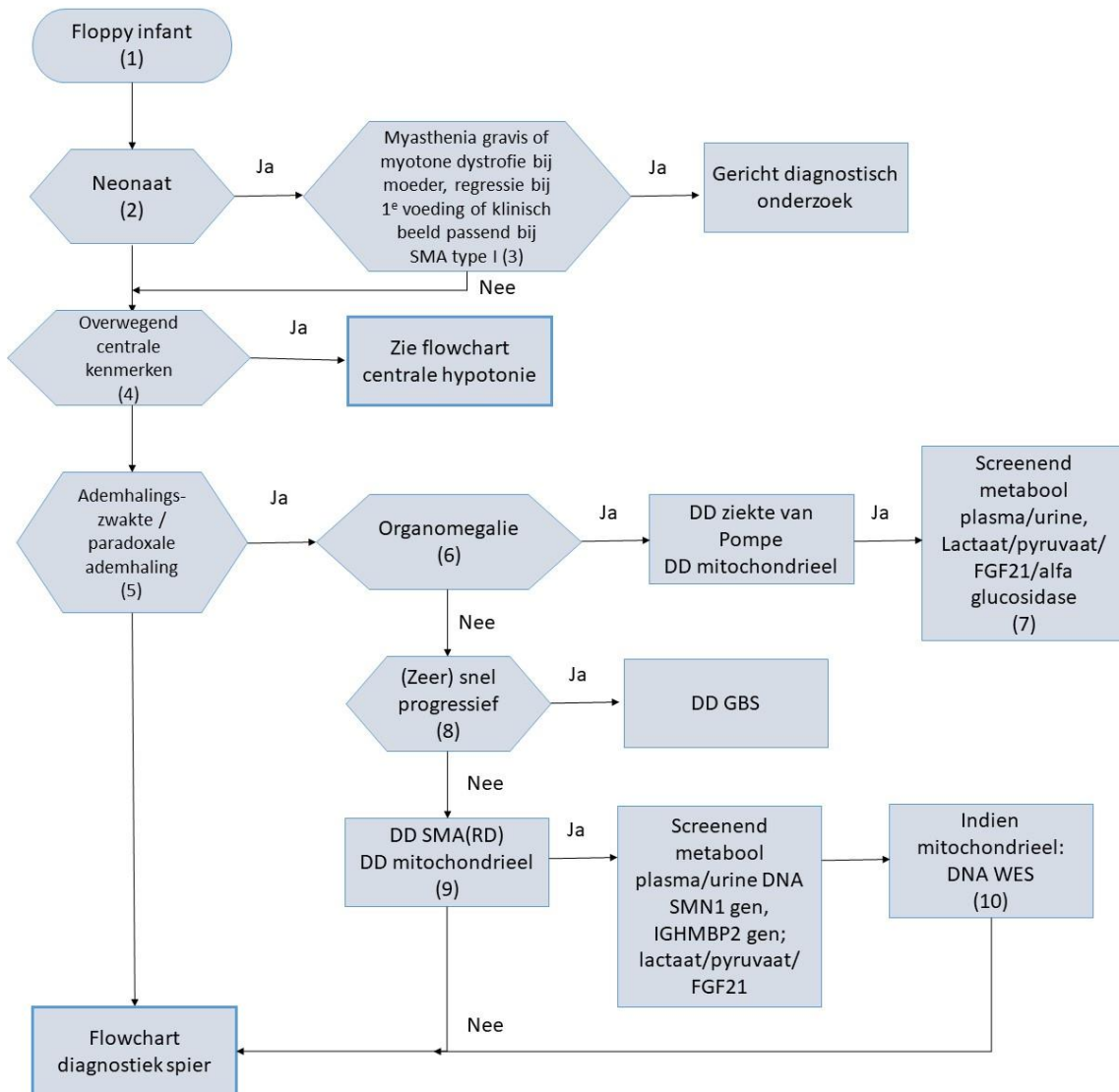


# Richtlijn Floppy Infant

Flowchart algemeen Floppy infant

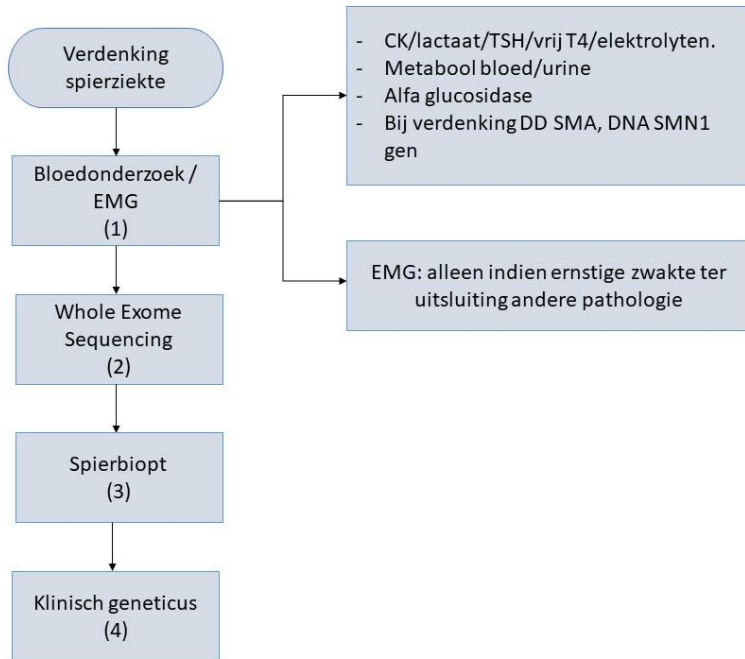


## Disclaimer

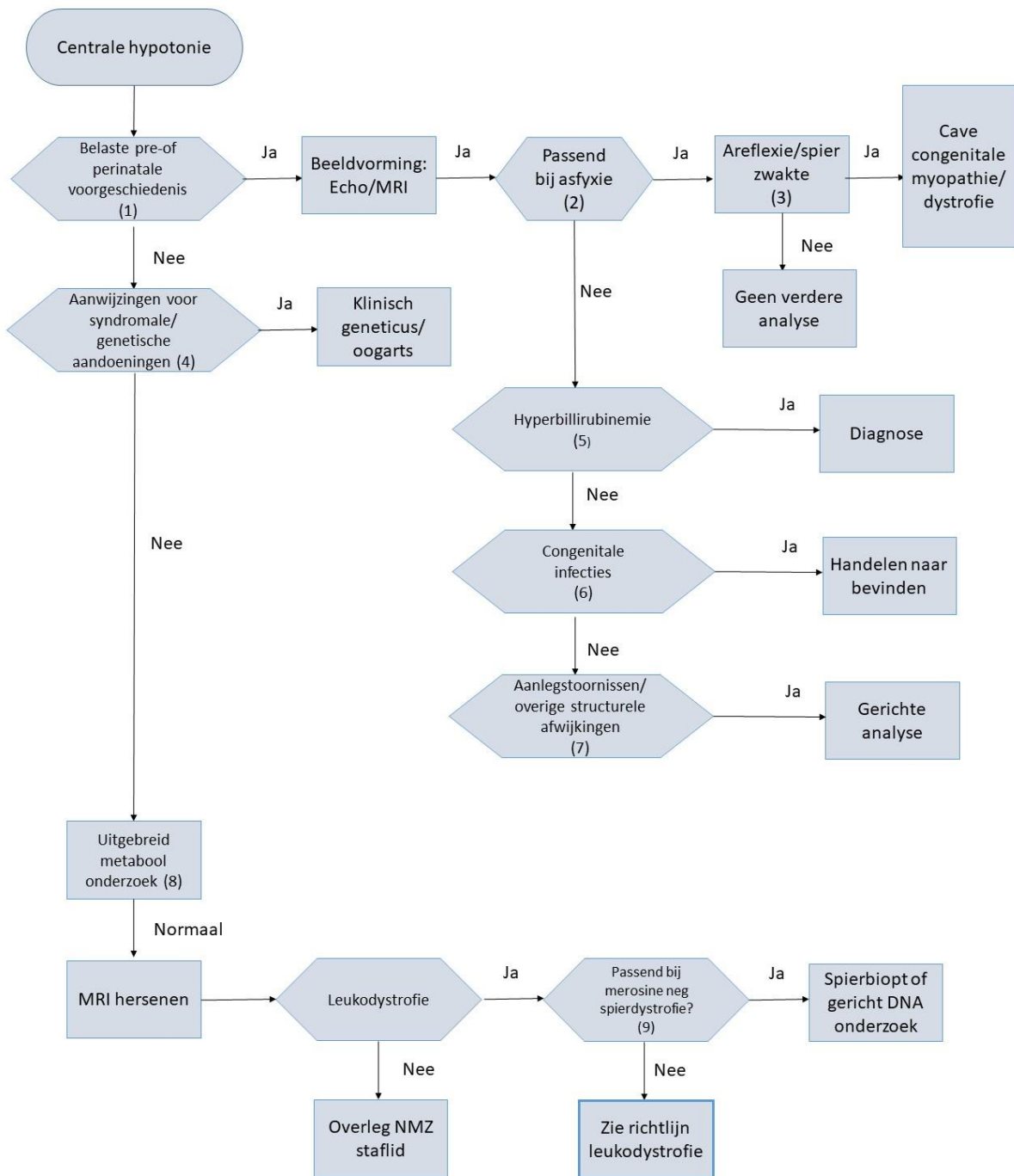
1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Flowchart diagnostiek spier



Flowchart Centrale hypotonie



## Richtlijn Analyse “floppy infant”

1<sup>e</sup> versie januari 2015, N. van der Beek en C. Catsman-Berrevoets

2<sup>e</sup> versie februari 2021, Y.Y.M. Wong, N. van der Beek, E. Medici-Van den Herik

Advies revisie februari 2023

Deze richtlijn is bedoeld voor kinderen van 0-1 jaar die zich presenteren met hypotonie. Het gaat hierbij om kinderen die niet ziek zijn. Algemene aandoeningen zoals sepsis, decompensatio cordis of hypothyreoïdie kunnen ook leiden tot hypotonie maar dit wordt hier buiten beschouwing gelaten. Het slappe kind vormt binnen de kinderneurologie een diagnostische uitdaging: er zijn meer dan 200 oorzaken bekend die gepaard kunnen gaan met hypotonie in het eerste levensjaar. Het is dan ook onmogelijk om dit allemaal in deze richtlijn te vangen.

We hebben ons in deze richtlijn met name gericht op het onderscheid tussen perifere en centrale oorzaken van hypotonie op grond van informatie verkregen bij anamnese en neurologisch onderzoek. Aan de hand van dit onderscheid geeft de richtlijn een aantal handvatten om binnen de zeer lange differentiaal diagnose van de “floppy infant” een juiste richting te kiezen m.b.t. verdere diagnostiek. In sommige gevallen kan een ervaren clinicus direct een syndroom herkennen en kunnen wellicht stappen worden overgeslagen in het stroomdiagram.

Een aantal wijzigingen in deze gereviseerde richtlijn hebben te maken met de ontwikkelingen die hebben plaatsgevonden in de genetische diagnostiek, waardoor (relatief) invasieve diagnostiek zoals MRI (onder narcose) en spierbiopten in bepaalde patiënten achterwege gelaten kan worden. Het stroomschema EMG is verwijderd uit deze richtlijn vanwege de gelimiteerde toepasbaarheid in het diagnosticeren van spieraandoeningen in deze jonge patiëntengroep; maar wordt vooral ingezet om alternatieve oorzaken voor hypotonie uit te sluiten (e.g. ernstige polyneuropathie of voorhoornlijden). Het beschikbaar komen van behandelingen voor spinomusculaire atrofie (SMA) en de ziekte van Pompe maken vroegtijdige diagnostiek naar deze aandoeningen erg belangrijk. Voor SMA type I is in Nederland sinds augustus 2018 het middel Spinraza® (Nusinersen; antisense oligonucleotide) goedgekeurd voor kinderen tot een leeftijd van 9.5 jaar. Sinds januari 2020 is Spinraza beschikbaar voor patiënten met SMA ouder dan 9.5 jaar, onder het traject voorwaardelijke toelating voor kinderen tot een leeftijd van 9,5 jaar. Voor de ziekte van Pompe is er enzymvervangende therapie voor alfa glucosidase beschikbaar voor patiënten die hiervoor in aanmerking komen volgens de geldende start/stop criteria (bespreking in multidisciplinaire indicatiecommissie).

## Achtergrondinformatie

### Definities

Met “floppy” kan bedoeld worden:

- Hypotonie: verminderde spiertonus t.o.v. passieve bewegingen
- Zwakte: verminderde spierkracht
- Laxiteit van ligamenten en toegenomen beweeglijkheid van gewrichten

Strikt genomen moet de term “floppy” gebruikt worden voor hypotonie. De mogelijke oorzaken van hypotonie in het eerste levensjaar zijn zeer divers. Veel aandoeningen zijn multisysteemziekten; hier moet bij de anamnese en bij het lichamelijk onderzoek gericht aandacht aan worden besteed.

### Anamnese

Er zijn bepaalde aandachtspunten die in de anamnese aan de orde moeten komen:

- Zwangerschap en partus: trauma, ziekte van de moeder ten tijde van de zwangerschap, middelengebruik moeder (toxisch/medicatie), verminderde kindsbewegingen, stuitligging, polyhydramnion, (pre)eclampsie moeder, perinatale hypoxie, traumatische partus, APGAR scores
- Neonatale periode: dislocatie heupen, arthrogryposis, talipes (klompvoet), respiratoire problemen, voedingsproblemen (slecht zuigen, langzaam drinken, verslikken, aspiratie), ogen open bij slapen, tentmond, zacht huilen

- Baby periode: normaal behalen eerste niet-motorische mijlpalen zoals fixeren, volgen, sociaal lachen, interesse in de omgeving, brabbelen?
- Beloop in de tijd: aanwezig vanaf de geboorte? Later (sub)acut ontstaan in het kader van algemene ziekte? Progressie?
- Algemeen: consanguïniteit? (Neuromusculaire) aandoeningen in de familie? Eerdere miskramen? Overleden kinderen?

### Lichamelijk en neurologisch onderzoek

De normale ontwikkeling van zuigelingen is samengevat in het van Wiechenschema voor wat betreft de motorische ontwikkeling

In een normale à terme neonat overheerst zowel in de bovenste als onderste extremiteiten een flexor tonus. Algemene kenmerken van hypotonie zijn: headlag, 'kikker'houding, het scarf sign (waarbij de elleboog bij reiken naar de andere zijde over de midline komt), om de hand krullen in horizontale suspensie, slipping through in verticale suspensie, en excessief ronde rug bij zitten (>33 weken). Deze kenmerken zijn echter geen van allen specifiek; ze komen voor bij alle kinderen met hypotonie!

#### Centraal of perifeer?

Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen centrale of perifere oorzaken van de hypotonie. Van **cruciaal** belang is hierbij het al dan niet aanwezig zijn van spierzwakte. Bij 70-80% van de kinderen met hypotonie in het eerste levensjaar is er sprake van een centrale oorzaak. De overige 20-30% heeft een perifere (neuromusculaire) aandoening al of niet in combinatie met centrale afwijkingen. Een deel van de baby's met centrale hypotonie wordt bij het ouder worden spastisch. Een klein deel blijft echter slap ("atone cerebral palsy"). Een bekende valkuil is de slappe baby met een cerebrale parese ten gevolge van een perinatale hypoxie als gevolg van ademhalingsinsufficiëntie bij een ernstige congenitale myopathie of spierdystrofie. Hierdoor kan het centrale hypotone beeld de perifere hypotonie overschaduwen.

#### *Aanwijzingen voor een centrale oorzaak zijn:*

- Scharen en strekken van de benen in verticale suspensie
- Strecken van rug en nek bij onlustgevoelens of pijn
- 'Fisting' van de handen
- Sterke steunreflexen van de benen
- Normaal tot levendige peesreflexen
- Persisteren van de primaire neonatale reflexen
- Dymorfe kenmerken
- Andere symptomen wijzend op betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel zoals:
  - Insulten
  - Gedaald bewustzijn
  - Afwijkende schedelgroei
  - Mentale retardatie
  - Contact stoornis

#### *Aanwijzingen voor een perifere oorzaak zijn:*

- Slapen met ogen open, tentmond
- Slecht zuigen, problemen met slikken, kauwen, zacht huilen
- Frequent luchtweginfecties (t.g.v. zwakte ademhalingsspieren)
- Klokvormige thorax (t.g.v. zwakte ademhalingsspieren)/paradoxe ademhaling
- Op de leeftijd van 2 maanden hoofd niet kunnen optillen in buikligging
- Verminderde bewegingen op pijnprikkels, maar wel grimassen
- Zwakke houdingsreflexen zoals steunreflexen van de benen of reflex van Moro
- Fasciculaties (tong/perioraal)
- Verlaagde of afwezige peesreflexen
- Relatief normaal contact, normale mentale ontwikkeling

*Belangrijke sleutelsymptomen voor een diagnose kunnen zijn:*

- Afwijkingen van schedelomtrek en/of schedelgroei
- Cutane afwijkingen
- Oogheelkundige afwijkingen (o.a. retinale dystrofie, cataract, lensluxatie, micro/macrophthalmie, blauwe sclerae)
- Dymorfieën (gelaat, extremiteiten, maar ook: micropenis, sacrale dimpel)
- Abnormale ademfrequentie of ademhalingspatroon (o.a. SMA, congenitale myopathieën, mitochondriële encephalomyopathie)
- Cardiale afwijkingen, organomegalie, skeletafwijkingen (o.a. carnitinedeficiëntie, vetzuuroxidatiestoornissen, ziekte van Pompe)
- Grootte fontanel (o.a. zeer grote fontanel bij peroxisomale ziekten (Zellweger), geen/nauwelijks aanwezige fontanel bij cerebrale aanlegstoornissen en microcephalie)
- Afwijkende geur urine/ademhaling (m.n. metabole ziekten)
- Midline afwijkingen (oog/hart) (o.a. encephalocèle, meningo(myelo)cèle, hypo/hypertelorisme)
- Abnormaal aspect genitalia (o.a. hypogonadisme bij Smith-Lemli-Opitz syndroom)
- Contracturen of laxiteit van heupen of andere gewrichten (o.a. Ehlers-Danlos syndroom, arthrogryposis multiplex congenita)
- Fasciculaties tong/perioraal (o.a. SMA, maar ook hypoxisch-ischemische schade en infantiele neuronale degeneratie)
- Diplegia facialis (o.a. congenitale dystrophia myotonica, maar ook acute schade basale ganglia (ziekte van Leigh))
- Gevoelstoornissen (o.a. familiale dysautonomie)

Soms kan het ook zeer behulpzaam zijn om de ouders te onderzoeken. Bij verdenking op een myotone dystrofie of myasthenia gravis is het belangrijk om ook de moeder te onderzoeken. Er zijn enkele congenitale neuropathieën die dominant erfelijk zijn. Hierbij is het belangrijk om ook vader zondig te bekijken (let hierbij wel op of vader de biologische vader is).

In geval van een gemengde centrale en perifere hypotonie dient altijd ook beeldvorming van de hersenen plaats te vinden alsook aanvullende diagnostiek naar de aard van de perifere symptomen (d.m.v. EMG en/of spierbiopt). Afhankelijk van de bevindingen kan gerichte metabole diagnostiek of DNA diagnostiek worden ingezet.

Bij patiënten met een gemengd perifeer / centrale hypotonie waarbij tevens epileptische insulten optreden dient natriumvalproaat bij de behandeling hiervan vermeden te worden totdat een mitochondriële aandoening als onderliggende oorzaak is uitgesloten.

## Toelichting Flowchart algemeen

- 1) Algemene oorzaken zoals bijvoorbeeld sepsis of decompensatio cordis kunnen ook hypotonie veroorzaken en een acute ziekte dient derhalve uitgesloten te worden.
- 2) Neonaat: kinderen < 4 weken
- 3) Transiënte neonatale myasthenia gravis (TCMG): treedt op bij 10-20% van de kinderen geboren uit moeders met myasthenia gravis, door het transplacentair doorgeven van antistoffen. Diagnostiek is niet geïndiceerd indien de klachten passen bij TCMG en de moeder bekend is met MG. De symptomen treden op kort na de geboorte (voor de 3e dag). Er is een kenmerkende diplegia facialis met bulbaire zwakte (slikstoornissen!). Ptosis en ophthalmoplegie komen minder frequent voor. Indien de moeder niet bekend is met myasthenia gravis is een neostigminetest de diagnostiek van keuze (zie richtlijn neonatale MG). Behandeling is symptomatisch: 90% van de kinderen herstelt volledig voor de leeftijd van 2 maanden.  
Congenitale myotone dystrofie: let bij het kind speciaal op zwakte van de oogsluiting en niet kunnen openen handjes, obv familie-anamnese of herkenning ziekte bij moeder kan direct DNA-onderzoek verricht worden (CTG trinucleotide repeat chromosoom 19q13.2-q13.3).  
Regressie na 1<sup>e</sup> voeding: Het gaat hierbij om kinderen die een goede start hebben gehad na de bevalling maar na start van de eerste eiwitrijke voeding ((moeder)melk) plots achteruitgaan. Regressie bij start van de eerste voeding is een alarmsymptoom voor een onderliggende metabole aandoening, met name van aminoacidopathie en organoacidurie. Het kind dient opgenomen te worden voor spoedanalyse. Veel van deze aandoeningen zitten in de *hielprikscreening*. De belangrijkste behandelbare aandoeningen om te herkennen zijn:
  - a) VLCADD (hielprikscreening sinds 2007; afwijkend indien C 14:1 carnitine  $\geq 0.9 \mu\text{mol/l}$ )
  - b) MCADD (hielprikscreening sinds 2007; afwijkend indien C8  $\geq 0.5 \mu\text{mol/L}$ , C8/C10 ratio is secundaire parameter, afwijkend indien >5)
  - c) Glucose transportstoornis (GLUT1 deficiëntie).*Spoed metabole screening*: acylcarnitineprofiel in plasma en organische zuren in urine en plasma. Uit te breiden met enzymdiagnostiek in lymfocyten, leukocyten of fibroblasten. Indien afwijkende enzymdiagnostiek volgt DNA-diagnostiek (ACADVL, ACADM). N.B. na bevestiging diagnose is counseling geïndiceerd. Bij verdenking op glucose transport stoornis, bepaal glucose en lactaat in serum en liquor (gepaard sample, in deze volgorde). Bij stapeling van oligo- of mucopolysacchariden is er meestal sprake van organomegalie. Dit wordt in de screening altijd meegenomen.  
Verdenking SMA type I: helder kind, volledig hypotoon, paradoxale ademhaling en tongfasciculaties. Spoed DNA onderzoek naar het SMN1-gen kan dan verricht worden (spoed 2 weken, regulier 4 weken)
- 4) Centrale kenmerken van infantiele hypotonie:
  - a) Scharen en strekken van de benen in verticale suspensie
  - b) Strecken van rug en nek bij onlustgevoelens of pijn
  - c) 'Fisting' van de handen
  - d) Sterke steunreflexen van de benen
  - e) Normaal tot levendige peesreflexen
  - f) Persisteren van de primaire neonatale reflexen
  - g) Andere symptomen wijzend op betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel zoals epilepsie, gedaald bewustzijn, afwijkende schedelgroei, mentale retardatie, of stoornis in het contact.
  - h) Dysmorfe kenmerken
- 5) Bij ademhalingszwakte/paradoxale ademhaling (inademing leidt tot naar binnen bewegen van de thorax en naar buiten bewegen abdomen) moet men sterk bedacht zijn op een motorische voorhoornaandoening, ziekte van Pompe, of een mitochondriële aandoening.
- 6) Organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie, en/of cardiomegalie) in combinatie met hypotonie kan o.a. voorkomen bij glycogeenstapelingsziekten (zoals ziekte van Pompe), vetzuuroxidatiestoornissen, organische acidemiën, peroxisomale stoornissen, congenitale stoornissen van de glycosylatie (CDG) en mitochondriële aandoeningen (aandoeningen van de oxidatieve fosforylatie).
- 7) Bloedonderzoek lactaat/pyruvaat/FGF21/alfa glucosidase. FGF21 (fibroblast growth factor) is verhoogd bij mitochondriële aandoeningen. Er is recent een nieuwe marker GDF15 beschikbaar in het Radboud UMC. De toegevoegde waarde tov FGF21 moet nog bekeken worden. Alfa glucosidase is verlaagd bij de ziekte van Pompe. De klassiek infantiele vorm van de ziekte van Pompe komt bij 1:138.000 nieuwgeborenen

voor. Ondanks de zeer lage incidentie is het belangrijk het ziektebeeld in een vroeg stadium te herkennen vanwege de beschikbaarheid van enzym vervangingstherapie. Vroegtijdige herkenning en behandeling leidt tot sterke verbetering van de overleving en motorische ontwikkeling. Indien het alfa glucosidase verlaagd is, dan kan met DNA onderzoek (GAA gen) de diagnose worden bevestigd.

- 8) Ontstaan binnen een paar dagen tot weken.
- 9) Bij SMA type I zijn de intercostaalspieren typisch meer aangedaan dan het diafragma wat leidt tot paradoxale ademhaling en de ontwikkeling van een karakteristieke klokvormige thorax. Vroege kenmerken van SMARD1 (Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress) zijn zwak huilen, voedingsproblemen en recidiverende luchtweginfecties, zich typisch manifesterend tussen de leeftijd van 6 weken en 6 maanden. In tegenstelling tot patiëntjes met SMA is er hier sprake van een paralyse van het diafragma. Gericht diagnostiek kan verricht worden naar het IGHMBP2 gen.
- 10) Indien afwijkingen suggestief voor mitochondriële aandoeningen: Inzetten WES mitochondriële aandoeningen op bloed (DNA diagnostiek.nl → MUMC → aanvraagformulieren). NB belang om WES aan te vragen van de **nucleaire genen** en niet van mitochondrieel DNA (mtDNA). MtDNA is namelijk weefselsafhankelijk; waardoor de uitslag fout-negatief kan zijn in het bloed). Bij weefselspecifieke diagnostiek (zoals een spierbiopt) moet wel het mtDNA worden aangevraagd.



## Toelichting Flowchart diagnostiek spieraandoening

### Stap 1:

- Bloedonderzoek: een licht verhoogd CK is meestal niet erg bijdragend m.b.t. de diagnose, behalve dat het suggereert dat het probleem zich mogelijk in de spier bevindt. Een sterk verhoogd CK daarentegen is zeer suggestief voor een dystrophinopathie (CK vaak > 10.000) of een andere myopathie met membraaninstabiliteit als pathologisch kenmerk (bv merosine deficiënte congenitale spierdystrofie (CK meestal 2000-4000). Als het CK sterk verhoogd is (bij jongens), zet dan DNA in naar Duchenne spierdystrofie (DMD gen). Spoeddiagnostiek naar SMA type I (SMN1 gen) kan met spoed binnen 2 weken, regulier duurt 4 weken.
- EMG: is van weinig toegevoegde waarde gezien er doorgaans veel spierartefacten zijn. Daarom zetten we dit alleen in om andere pathologie uit te sluiten. Mogelijke vraagstellingen zijn: polyneuropathie, voorhoornlijden, pathologie thv neuromusculaire overgang (DD congenitaal myastheen syndroom).
  - Zet bij uitslag ernstige polyneuropathie DNA diagnostiek in naar hereditaire motorische en sensorische neuropathie (HMSN)
  - Als de uitslag een ernstige demyeliniserende polyneuropathie toont, vraag een MRI hersenen aan met vraagstelling leukodystrofie.

### Stap 2:

Vraag een WES spieraandoeningen aan (*DNAdiagnostiek.nl* → *Radboud UMC* → *aanvraagformulier* → *testen per aandoening* → *Neurologisch* → *Spier-WES*). Bij vermoedbaarheid of multisysteembetrokkenheid, toevoegen WES mitochondriële aandoeningen (*dan aanvragen spier WES en mitochondriële WES beide via Maastricht UMC (zie toelichting algemene stroomdiagram, punt 10)*). Als je sterke verdenking hebt op een metabole aandoening kun je in het Erasmus MC een metabole WES laten doen.

### Stap 3

Spierbiopt: indien uit stap 2 geen DNA diagnose komt, en de verdenking op mitochondriële pathologie of spierdystrofie hoog blijft (wanneer CK zeer hoog is) dan kan een spierbiopt overwogen worden. Indien er wordt gedacht aan een spierbiopt, dan is het van belang eerst de spiermassa palperen: indien er sterke verdenking bestaat van een afwijkende consistentie van de spier, dan eerst een CT/MRI spier inzetten om de haalbaarheid van een spierbiopt te bepalen. CAVE bij zeer jonge kinderen met nog weinig spiermassa kan een naaldbiopt technisch niet of moeilijk haalbaar zijn; een open biopt kan dan worden overwogen.

## Toelichting Flowchart centrale hypotonie

1. Indien er in de prenatale en directe perinatale periode aanwijzingen zijn voor bijvoorbeeld ziekte van de moeder, middelengebruik door moeder (toxisch/medicatie), perinatale hypoxie, of een traumatische partus is beeldvorming de diagnostiek van eerste keuze. In de klinische praktijk zal vaak in eerste instantie een echografie van de hersenen verricht worden, en na enkele dagen een MRI-hersenen. Bij een perinataal trauma is het ook van belang om het cervicale myelum mee te scannen.
2. De bevindingen op MRI na hypoxisch-ischemische schade zijn afhankelijk van de duur en ernst van de hypoxie en van de mate van ontwikkeling en rijping van het brein. Het meest aangedaan zijn de nucleus lentiformis, thalamus, perirolandische cortex, audiotore cortex, hippocampus en dorsomesencephale structuren met daarnaast diffuse betrokkenheid van de periventriculaire witte stof. MR spectroscopie van de betrokken delen van de hersenen toont vaak een karakteristieke omgekeerde lactaatpiek.
3. Een zich reeds intra-uterien manifesterende aandoening zoals een congenitale myopathie of spierdystrofie geeft ook een verhoogd risico op perinatale asfyxie. Hierop moet men altijd bedacht zijn indien er tevens kenmerken bestaan van een perifere hypotonie zoals verlaagde/afwezige reflexen en spierzwakte
4. Evident dysmorfe kenmerken | herkenbaar syndroom. Denk hierbij voornamelijk aan:
  - a) syndroom van Down (trisomie 21)
  - b) syndroom van Edwards (trisomie 18)
  - c) Prader-Willi syndroom (paternale deletie 15q11-13 (75%), maternale uniparentele disomie (25%), imprintingsstoornis (<1%))
  - d) syndroom van Angelman (maternale deletie 15q11-13 (70%), parenterale uniparentele disomie (2%), imprintingsstoornis (2-3%), overige mutaties ca 25%)
  - e) Kabuki syndroom (mutatie MLL2-gen chromosoom 12, KDM6A-gen op X-chromosoom)
  - f) Sotos syndroom (mutatie NSD1-gen chromosoom 5)Bij uiterlijke dysmorfe kenmerken is het altijd zinvol om de klinisch geneticus en/of oogarts in consult te vragen. Oogarts: vragen naar retinale degeneratie, cherry red spot, opticus atrofie, cataract, corneal clouding, lensluxatie, retinitis pigmentosa. Opticus atrofie komt voor bij leukodystrofieën, cataract wordt vaak gezien bij stapelingsziekten. Retinitis pigmentosa kan voorkomen bij peroxisomale aandoeningen en mitochondriële ziekten. Tevens kan de OMIM database geraadpleegd worden ([www.omim.org](http://www.omim.org)).
5. Bij een kernicterus is de globus pallidus vaak selectief aangedaan, terwijl de thalamus en andere striatale structuren over het algemeen gespaard zijn in tegenstelling tot de hypoxisch-ischemische encephalopathie.
6. Verkalkingen zijn een typisch kenmerk van congenitale infecties. Laboratoriumonderzoek naar TORCHES is zinvol tot de leeftijd van 6 maanden. IgG en IgM serologie voor toxoplasma, rubella, CMV, herpes simplex, lues. Ook parvovirus meenemen. Eventueel kan een afwijking bevestigd worden op materiaal van de hielprik (Guthrie kaartje).
7. Let hierbij op aanwijzingen voor migratiestoornissen (o.a. polymicrogyrie, lissencephalie /pachygyrie, periventriculaire nodulaire heterotopieën, cobblestone complex), hydrocephalus, hypoplasie hersenstam, cerebellaire afwijkingen (o.a. cysten, hypoplasie vermis).
8. De voornaamste metabole aandoeningen die zich kunnen presenteren met hypotonie zijn:
  - a) CDG syndromen (congenital defects of glycosylation): diagnostiek van CDG syndromen vindt plaats door het opsporen van afwijkende glycosyleringspatronen in het plasma-glycoproteïne transferrine (elektroforese, massaspectrometrie).
  - b) Peroxisomale ziekten (o.a. Zellweger, Refsum): pristaanzuur, fytaanzuur, pipecolinezuur, VLCFA.
  - c) Aminoacidurieën (o.a. fenylketonurie, maple syrup urine disease, homocysteinurie): aminozuren in plasma en urine. Veel (maar niet alle) aminoacidopathieën worden tegenwoordig gescreend bij de hielprik. Cave kinderen die niet in Nederland zijn geboren. Op <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hielprik> staat een overzicht van aandoeningen die gescreend worden met de hielprik.
  - d) Organoacidurieën (o.a. propionacidurie, methylmalonacidurie, glutaaracidurie): organische zuren in plasma en urine
  - e) Mitochondriële ziekten: lactaat en pyruvaat. .
  - f) Congenitale deficiëntie van een thiamine transporter: gerichte mutatie-analyse (SLC19A2, SLC19A3)

Om alle bovenstaande aandoeningen te onderzoeken dient basaal metabool plasma en urine te worden ingezet. Het is van belang om de klinische kenmerken van de patiënt bij de aanvraag aan te kruisen (al dan niet in te vullen). Afhankelijk van de klinische kenmerken zal het lab aanvullende bepalingen inzetten. Op indicatie kan gerichte mutatie-analyse naar de thiamine transporter worden ingezet (SLC19A2, SLC19A3).

- 9) Merosine negatieve spierdystrofie: hierbij is er diffuse, symmetrische betrokkenheid van de subcorticale en periventriculaire witte stof. Corpus callosum, capsula interna, basale ganglia en thalami zijn normaal en er zijn geen andere structurele afwijkingen. Genetisch onderzoek naar het LAMA2 gen kan ingezet worden

## Literatuur

- Fenichel GM. *Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- Kennedy C. *Principles and practice of child neurology*, 1st ed. London: Mac Keith Press, 2012.
- Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:10-20.
- Gowda V, Parr J, and Jayawant S. Evaluation of the floppy infant. *Paediatrics and child health* 2007: 17-21.
- Richer LP, Shevell MI, and Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001; **25**: 32–37.
- Harris SR. Congenital hypotonia: clinical developmental assessment. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008; 50:889-892.
- Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromusc Dis* 2004;6:69-90
- Johnston HM. The floppy weak infant revisited. *Brain & Development* 2003; 25:155–158.
- Laugel V, Cossée M, Matis J, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J. Pediatr* 2008; 167:517-523.
- Lisi EC, Cohn, R. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53:586-599.
- Paro-Panjan D, and Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004; 19:429-442
- Prasad AN, and Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2011; 16:99-108.
- Vasta I, Kinali M, Messina S, et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr* 2005;146:73-79.
- Garcia A, Calleja J, Antolín FM, et al. *Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children*. Clinical neurophysiology 2000; 111:513-520.
- Prinses Beatrix Spierfonds Symposium. *Wegwijzers bij neuromusculaire aandoeningen*. 2014.
- EMC richtlijn neonatale myasthenia gravis.
- Richtlijn NVK voor spinale musculaire atrofie.
- Zorginstituut Nederland ([www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)) ten aanzien van vergoeding Spinraza
- Handige websites:
- <http://neuromuscular.wustl.edu>
- <http://www.musclegenetable.fr>
- [www.omim.org](http://www.omim.org)
- <http://www.dnadiagnostiek.nl>
- [www.enzymdiagnostiek.nl](http://www.enzymdiagnostiek.nl)
- <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/H/Hielprik>
- <http://ghr.nlm.nih.gov>