

Specifieke informatie spierdystrofien/ myopathieën

(versie mei 2025)

Website links:

[Hoeveelheid patiëntenmateriaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Eiwit- en DNA diagnostiek voor erfelijke spierdystrofieën (D/BMD en LGMD)

OMIM	Aandoening	Gen
616326	Congenitale myasthenia syndroom 11 geassocieerd met acetylcholine receptor deficiëntie (CMS11)	RAPSN
310200 / 300376	Duchenne spierdystrofie / Becker spierdystrofie	DMD
310300	X-linked Emery Dreifuss spierdystrofie type 1	EMD
159000 / 609200 / 182920	Limb Girdle spierdystrofie type 1A / Myofibrillaire Myopathie (MFM) / sferoid body myopathie	MYOT
159001 / 181350	Limb Girdle spierdystrofie type 1B / Emery Dreifuss spierdystrofie type 2	LMNA
607801 / 606072	Limb Girdle spierdystrofie type 1C / Rippling Muscle Disease	CAV3
253600	Limb Girdle spierdystrofie type 2A	CAPN3
253601 / 254130	Limb Girdle spierdystrofie type 2B / Miyoshi spierdystrofie 1 (MMD1)	DYSF
253700	Limb Girdle spierdystrofie type 2C (gamma-sarcoglycanopathie)	SGCG
608099	Limb Girdle spierdystrofie type 2D (alfa-sarcoglycanopathie)	SGCA
604286	Limb Girdle spierdystrofie type 2E (beta-sarcoglycanopathie)	SGCB
601287	Limb Girdle spierdystrofie type 2F (delta-sarcoglycanopathie)	SGCD
601954	Limb Girdle spierdystrofie type 2G	TCAP
254110	Limb Girdle spierdystrofie type 2H	TRIM32
607155	Limb Girdle spierdystrofie type 2I	FKRP
611307 / 613319	Limb Girdle spierdystrofie type 2L / Miyoshi spierdystrofie 3 (MMD3)	ANO5
615673	Myopathie met stoornissen in het extrapiramidale systeem	MICU1

Technieken:

Immunologisch onderzoek op het spierbiopt: Immunohistochemie (IHC) en/of Multiplex Western blot analyse (WB)

NB. IHC en WB worden niet uitgevoerd onder ISO15198 accreditatie

Bepaling/Indicatie	Technieken
Dystrofine (D/BMD)	IHC en WB
Emerine (X-linked Emery Dreifuss spierdystrofie)	IHC
Caveoline-3 (LGMD type 1C)	IHC
Sarcoglycanen (LGMD type 2C t/m 2F)	IHC
Calpaïne-3 (LGMD type 2A)	WB
Dysferline (LGMD type 2B)	WB
Merosine (Congenitale spierdystrofie met merosine deficiëntie) of MDC1A	IHC

Gen (+ eventueel type)	Technieken (volgens methode veld aandoeningscodes Miracle)
RAPSN	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 8) inclusief intron/exon overgangen
DMD	MLPA (MRC Holland kits P034-B2; P035-B1) en Sequentie analyse gehele coderende regio (exon 1 t/m 79) inclusief intron/exon overgangen
EMD	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 6) inclusief intron/exon overgangen
MYOT	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 10) inclusief intron/exon overgangen
LMNA	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 12) inclusief intron/exon overgangen
CAV3	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 2) inclusief intron/exon overgangen
CAPN3	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 24) inclusief intron/exon overgangen en MLPA (MRC Holland P176)

DYSF	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 55) inclusief intron/exon overgangen en MLPA (MRC Holland P268)
SGCG	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 8) inclusief intron/exon overgangen en MLPA (MRC Holland P116)
SGCA	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen en MLPA (MRC Holland P116)
SGCB	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 6) inclusief intron/exon overgangen en MLPA (MRC Holland P116)
SGCD	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 3 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen en MLPA (MRC Holland P116)
TCAP	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen
TRIM32	Sequentie analyse van het coderende exon (2) inclusief intron/exon overgang
FKRP	Sequentie analyse van het coderende exon (4) inclusief intron/exon overgang; <i>MLPA (MRC Holland P116) niet standaard</i>
ANO5	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 22) inclusief intron/exon overgangen; <i>MLPA (MRC Holland P436) niet standaard</i>
MICU1	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 13) inclusief intron/exon overgangen

Procedure:

Bij aanvraag bevestiging diagnose Duchenne/Becker spierdystrofie wordt in eerste instantie MLPA onderzoek uitgevoerd naar grote deleties/duplicaties in het DMD gen. Indien geen deletie/duplicatie wordt gevonden kan direct worden doorgeslagen met het onderzoek naar kleine mutaties in het DMD gen door middel van sequentie analyse, dit kan op het aanvraagformulier worden aangekruist. Bij onduidelijkheid van de diagnose (intermediate of outlier) kan in overleg het spierweefsel immunohistochemisch dan wel middels multiplex Western blot analyse worden onderzocht. Voor de diverse vormen van Limb Girdle spierdystrofie kan (indien spierweefsel beschikbaar is) immunologisch onderzoek worden uitgevoerd: het type onderzoek hangt af van de vraagstelling.

Voor alle LGMD genen wordt sequentie analyse van de gehele coderende regio uitgevoerd en voor een aantal genen wordt tevens een tweede techniek (MLPA) ingezet voor de detectie van deleties/duplicaties (zie tabel hierboven).

Tevens wordt een genpanel analyse aangeboden (Spierpanel; [Spierdystrofieën / Myopathieën](#)), waarin bovengenoemde genen zijn opgenomen.

Voor een uitgebreide genpanel analyse gebaseerd op exoombrede analyse zie WES genpanel [Spieraandoeningen](#).

Detectie ratio:

Groepen patiënten waarbij vaak eerst immunologisch onderzoek op spierweefsel is verricht:

D/BMD 99%; SGCG 51%; SGCB 50%; SGCA 47%; DYSF 44%; CAPN3 17%

Klinisch heterogene patiëntengroepen:

ANO5 30%; EMD 18%; FKRP 7%; CAV3 4%; TRIM32 2%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
RAPSN	Receptor-associated protein of the synapse	11p11.2	Autosomaal recessief	601592	NC_000011.10, NM_005055.4
DMD	Dystrofine	Xp21.2-Xp21.1	X-linked	300377	NT_011757.12, NM_004006.2
EMD	Emerine	Xq28	X-linked	300384	NT_025965.11, NM_000117.2
LMNA	Lamine A/C	1q22	Autosomaal dominant	150330	NG_008692.1, NM_170707.2
MYOT	Myotiline	5q31.2	Autosomaal dominant	604103	NC_000005.9, NM_006790.2
CAV3	Caveoline 3	3p25.3	Autosomaal dominant	601253	NT_005927.13, NM_033337.2
CAPN3	Calpain 3	15q15.1	Autosomaal recessief	114240	NG_008660.1, NM_000070.2
DYSF	Dysferline	2p13.2	Autosomaal recessief	603009	NG_008694.1, NM_003494.3
SGCA	Alfa-sarcoglycaan	17q12-q21.33	Autosomaal recessief	600119	NG_008889.1, NM_000023.2

SGCB	Beta-sarcoglycaan	4q12	Autosomaal recessief	600900	NG_008891.1, NM_000232.4
SGCG	Gamma-sarcoglycaan	13q12	Autosomaal recessief	608896	NG_008759.1, NM_000231.2
SGCD	Delta-sarcoglycaan	5q33	Autosomaal recessief	601411	NG_008693.1, NM_000337.5
TCAP	Titin-cap (telethonine)	17q12	Autosomaal recessief	604488	NC_000017.10, NM_003673.3
TRIM32	Tripartite motif-containing 32	9q33	Autosomaal recessief	602290	NG_011619.1; NM_012210.3
FKRP	Fukutin related protein	19q13.1	Autosomaal recessief	606596	NC_000019.10, NM_024301.3
ANO5	Anoctamine 5	11p14.3	Autosomaal recessief	608662	NG_015844.1, NM_213599.2
MICU1	Mitochondrial calcium uptake 1	10q22.1	Autosomaal recessief	605084	NC_000010.10, NM_006077.3

Databases / links:

<https://databases.lovd.nl/shared/genes/DMD>

Facioscapulohumerale Spierdystrofie type 1 en 2

OMIM	Aandoening	Gen/locus
158900	Facioscapulohumerale Spierdystrofie type 1 (FSHD1)	chromosoom regio 4q35
158901	Facioscapulohumerale Spierdystrofie type 2 (FSHD2)	SMCHD1 & chromosoom regio 4q35

Locus	Technieken
FSHD1: D4Z4 macrosatelliet repeat regio op chromosoom 4; (4q35)	Bionano Optical genome mapping (OGM) analyse specifiek voor FSHD1 [Optioneel: Southern blotting (Restrictie enzym digesties met EcoRI/BlnI/ApoI,) en hybridisatie met locus specifieke p13E-11 probe]#
	Optioneel, extra: 4qA allel bepaling op Bionano Optical genome mapping (OGM) platform [Optioneel: Southern blotting + Restrictie enzym digesties, hybridisatie met locus specifieke 4qA probe en 4qB]#
Gen	Technieken
FSHD2: <i>SMCHD1</i> , <i>LRIF1</i> en <i>DNMT3B</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio inclusief intron/exon overgangen. (NGS en Sanger)
<i>SMCHD1</i>	MLPA (optioneel) voor de detectie van deleties of duplicaties in het <i>SMCHD1</i> gen

aanvragen met deze techniek (wegens ingestuurd DNA ipv EDTA-bloed) kunnen langere doorlooptijden hebben gezien de nog lage frequentie van uitvoering en de standaard flow op het Bionano Optical genome mapping (OGM) platform.

Procedure:

- Het onderzoek en de analyse van repeats bij **FSHD1 en 2** wordt momenteel voornamelijk op het Bionano Optical genome mapping (OGM) platform uitgevoerd mits er vers EDTA bloed is ingestuurd (binnen 2 dagen na afname). Via deze procedure wordt tevens het permissieve 4qA haplotype afgelezen.
- Voor nu kan er ook eventueel onderzoek worden uitgevoerd op DNA middels de oude lineaire gel-gebaseerde Southern blot (LSB), en de p13E-11 probe. Hierbij wordt niet het permissieve haplotype bepaald en kunnen ook niet de FSHD2 repeat range afmetingen afgelezen worden. Middels de SB methode kan bij patiënten **met een klinische diagnose FSHD** een verkorte macrosatelliet D4Z4 repeat op het 4q35 allel worden aangetoond, mits het p13E-11 probe gebied op 4q35 locus in tact is.
- Voor FSHD1 patiënten met een intermediaire D4Z4 repeat in het grensgebied (10/11 RU) of in de range van 8-10 units, of met een onduidelijk klinisch FSHD-fenotype, wordt , indien nog niet bepaald, een aanvullende 4qA permissief allel bepaling sterk geadviseerd.
- Voor **FSHD2** worden de coderende exonen, incl. flankerende intron sequenties, van het *SMCHD1*, *LRIF1* en *DNMT3B* gen middels sequentie analyse geanalyseerd inclusief CNV detectie.

NB. Somatische mozaïek van een verkorte 4q35 D4Z4 repeat kan met deze techniek voor een deel niet betrouwbaar gedetecteerd worden.

NB. Analyse van een **permissief 4qA allel is bij SB met p13E11 probe testen niet geïnccludeerd**. (Kan wel worden aangevraagd voor 4q35 D4Z4 repeat lengtes in het grensgebied of onduidelijke diagnose als extra analyse)[&]
([&] Frequentie van een VERKORT niet permissief 4qB is <1,5%)

Repeat range FSHD1 en 2:

- Aangedane FSHD1 range: 1 t/m 10 units D4Z4 repeats (~7 t/m ~40kb EcoRI fragment).
intermediate & grensgebied[§] FSHD1 8 t/m 11 units D4Z4 repeats (~31 kb t/m 43 kb EcoRI fragment)
- Aangedane FSHD2 range: 11 t/m 20 units D4Z4 repeats (~41 t/m ~74kb EcoRI fragment) En pathogene SMCHD1 mutatie*.
- Aangedane FSHD1+2 range[#]: 1 t/m 10 units D4Z4 repeats (~7 t/m ~40kb EcoRI fragment) En pathogene SMCHD1 mutatie*.

§ NB. Patiënten met een 'intermediate' **D4Z4 repeat** en in het *grensgebied* kunnen regelmatig asymptotisch zijn a.g.v. gereduceerde penetrantie en variabel klinisch beeld. Daarom is het van belang om altijd ook na te gaan of de verkorte repeat wel op een permissief 4qA allel gelegen is. NB. Het variabele klinische beeld sluit het voorkomen van patiënten met een ernstig klinisch FSHD fenotype met die repeat lengte, als gevolg van andere additionele genetische factoren, niet uit.

Patiënten met een FSHD1+2 'genotype' zijn meestal ernstiger aangedaan dan de FSHD1 patiënten met alleen een overeenkomstig verkorte D4Z4 repeat lengte.

***** Bij afwezigheid van pathogene SMCHD1 mutatie is detectie van hypomethylatie van D4Z4 repeats op research basis ook aanwijzing voor diagnose FSHD2

Repeat detectie marges voor deze techniek:

Bionano OGM:

- 1 t/m ~70 repeat units: ±1 repeat. (afhankelijk van DNA Kwaliteit)

Southern blot:

- 1 t/m 10 (11) repeat units: ±1 repeat.
- 10 t/m 12 repeat units: ± 2 tot 3* repeats.

***** NB. Met de LSB techniek kan de lengte van fragmenten groter dan 40kb (tot max 60 kb) minder nauwkeurig bepaald worden naarmate ze langer worden.

Beleid en advies

Aanvraag onderzoek:

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose FSHD worden beide testen (FSHD1 en 2) tegelijk ingezet, tenzij anders is aangegeven. Voor testen op het Bionano OGM is het van belang dat het EDTA bloed binnen 2 dagen na afname aanwezig moet zijn. Latere leveringen riskeren suboptimale HMW-DNA isolaties (met meer afbraak) en daarmee mogelijk beperkte repeat analyse.

Kliniek en genetica.

Tot nu toe zijn er geen verschillen in het klinisch beeld beschreven tussen FSHD1 en 2 patiënten. Bij de klinische diagnose FSHD wordt aangeraden FSHD1 en FSHD2 gelijktijdig te onderzoeken. Beide aandoeningen **kunnen** namelijk binnen één familie voorkomen, waardoor het klinisch beeld binnen de familie sterk kan variëren. Bij aanvraag voor bevestiging diagnose FSHD wordt altijd een FSHD1 onderzoek ingezet (tenzij dit elders al is uitgesloten). Indien alleen FSHD2 scanningsonderzoek wordt aangevraagd, zal bij het vinden van een pathogene SMCHD1 mutatie altijd FSHD1 vervolg onderzoek noodzakelijk zijn voor de identificatie van het 'semi-verkorte' 4q35 allel bij deze patiënt.

Bijzonderheden/ beperkingen FSHD2

FSHD2 is een digene aandoening, naast de aanwezigheid van een pathogene SMCHD1 variant moet ook een verkort (1-10 D4Z4 repeat units) of semi verkort (10- ~20 D4Z4 repeat units) 4q35 permissief allel (4qA) aanwezig zijn.

NB1. Bij dominant negatieve varianten in het SMCHD1 gen kunnen langere permissieve 4q35-A loci ook een aangedaan fenotype geven.

NB2. Presymptomatisch onderzoek voor FSHD2 is nu wel mogelijk , waarbij naast de familiale pathogene variant ook een analyse kan worden uitgevoerd op het Bionano OGM platform voor de detectie van een eventuele permissief 4qA D4Z4 repeat in de FSHD2 range (mits er vers EDTA bloed was ingestuurd).

NB3. Voor nu is er nog geen prenataal onderzoek voor FSHD2 mogelijk (wordt wel aan gewerkt). Maar naast de pathogene SMCHD1 variant kan wel vooraf in het bloed bij de ouders gekeken worden naar de aanwezigheid van alle aanwezige permissieve 4qA allelen.

We hopen deze FSHD2 specifieke 4qA D4z4 Repeat bepaling op het OGM platform binnenkort ook voor DNA uit chorion villi cellen geschikt te maken, 'work in progress'.

Insturen materiaal voor FSHD1:

Bionano OGM platform

Voor FSHD1 onderzoek op het Bionano OGM platform is vers EDTA bloed nodig (NB. 2 buizen) dat binnen 2 dagen na afname op het lab aanwezig moet zijn. Dit geldt voor alle type FSHD1 aanvragen (zowel bevestiging diagnose, als presymptomatisch). voor prenataal onderzoek ontvangen wij graag chorion villi celmateriaal. Bij eventuele vragen over instuurbeleid graag vooraf contact opnemen met het PZS van het Genoom diagnostiek laboratorium.

Southern Blot (voorlopig nog beschikbaar, maar gaat verdwijnen en vergt nu een langere TAT)

Voor de Southern Blot analyse is veel DNA materiaal nodig (minimaal 2x 15 µg met een concentratie > 300 ng/µl) dit geldt voor alle type FSHD1 aanvragen (zowel bevestiging diagnose, presymptomatisch als prenataal). Bij voorkeur ontvangen wij bloed (2 EDTA buizen binnen 2 a 3 dagen) en voor prenataal onderzoek chorion villi (of amnion) celmateriaal.

Prenatale aanvragen

NB1. Een prenatale test voor FSHD1 kan alleen worden uitgevoerd als het pathogene 4q35 allel bij de index patiënt geïdentificeerd is en voldoende materiaal van deze index FSHD1 patiënt (of een ander bevestigd familielid) beschikbaar is.

NB2. Voor betrouwbaar prenataal onderzoek wordt het sturen van chorion villi (en liefst geen amnion) celmateriaal sterk aanbevolen (GEEN DNA). Bij eventuele vragen over instuurbeleid graag vooraf contact opnemen .

T.A.T.

Zie website. De doorlooptijd van het prenatale onderzoek kan soms ruim 4 weken zijn, doordat celmateriaal eerst in kweek gebracht dient worden voor het verkrijgen van voldoende DNA en vervolgens is de Southern blot test voor de FSHD1 een bewerkelijke methode die minimaal 1,5 weken in beslag neemt. (in de toekomst zal deze ook op het Bionano OGM platform worde uitgevoerd (validatie loopt).

Detectie ratio (klinische diagnose):

FSHD1: ~36% (2013)

Voor verdere algemene aanvraaginformatie zie **Website links** onderaan,

Gen / Locus	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
D4Z4 repeat regio (4q35).	DUX4 (mits pathogene locus)	4q35	Autosomaal dominant	158900	N.v.t., het aantal aangetoonde repeats wordt gerapporteerd
<i>SMCHD1</i>	structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing protein 1	18p11.32	Digeen (met '4q35-A' allele)	614982	NC_000018.9, NM_015295.2
<i>LRIF1</i>	Ligand-dependent nuclear receptor-interacting factor 1	1p13.3	Digeen (met '4q35-A' allele)	615354	NC_000001.11, NM_018372.4
<i>DNMT3B</i>	DNA methyltransferase 3b	20q11.21	Digeen (met '4q35-A' allele)	602900	NC_000020.11, NM_006892.4