



## Het syndroom van Isaac

### Wat is het syndroom van Isaac?

Het syndroom van Isaac is een zenuwspieraandoening waarbij kinderen en volwassenen last hebben van stijve spieren die continu gespannen zijn en maar moeilijk ontspannen kunnen worden.

### Hoe wordt het syndroom van Isaac ook wel genoemd?

Het syndroom van Isaac wordt ook wel neuromyotonie genoemd.

Isaac was een van de artsen die dit syndroom beschreven heeft.

De term myotonie geeft aan dat de spieren voortdurend aangespannen zijn. De term neuro dat de oorzaak van het probleem in de zenuwen ligt. De zenuwen prikkelen de spieren voortdurend, waardoor de spieren steeds het signaal krijgen dat ze aangespannen moeten zijn. Neuromyotonie wordt ook wel afgekort met de letters NMT.

Soms wordt de Engelse term continuous muscle fiber activity syndrome ook wel gebruikt. Dit betekent letterlijk dat de spiervezels continue actief zijn.

### Hoe vaak komt het syndroom van Isaac voor?

Het syndroom van Isaac is een zeldzame aandoening. Het is niet goed bekend hoe vaak dit syndroom voorkomt bij jongeren en volwassenen.

### Bij wie komt het syndroom van Isaac voor?

De eerste symptomen van het syndroom van Isaac ontstaan tijdens de puberteit of tijdens jong volwassenheid. De meeste mensen met dit syndroom hebben voor hun 40<sup>e</sup> levensjaar klachten, zelden ontstaan de eerste klachten tussen het 40<sup>e</sup> en 60e levensjaar.

Zowel meisjes als jongens kunnen het syndroom van Isaac krijgen.

### Wat is de oorzaak van het syndroom van Isaac?

#### *Verschillende oorzaken*

Het syndroom van Isaac kan op verschillende manieren ontstaan.

Er bestaan een erfelijke vorm van het syndroom van Isaac veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal. Er bestaat ook een vorm van het syndroom van Isaac die tijdens het leven ontstaat doordat het afweersysteem van het lichaam te actief wordt. Dit wordt een auto-immuunaandoening genoemd.

#### *Zenuwen sturen spieren aan*

De spieren in ons lichaam worden aangestuurd door zenuwen. Normaal geeft de zenuw alleen een signaal door aan de spier, wanneer de spier een beweging moet maken.

Bij het syndroom van Isaac blijft de zenuw voortdurend actief ook wanneer dit niet nodig is.

De zenuw prikkelt de spier voortdurend om aan te spannen.

#### *Fout in erfelijk materiaal*

Bij een deel van de jongeren met het syndroom van Isaac is er sprake van een foutje in het erfelijk materiaal van chromosoom 12, het zogenaamde KCNA1-gen. Bij een ander deel van de jongeren is er sprake van een foutje op chromosoom 20 in het KCNQ2-gen. Waarschijnlijk bestaat er nog een ander foutje die ook de erfelijke vorm van het Isaac syndroom kan geven, maar is dit foutje nog niet opgespoord.

De foutjes in het erfelijk materiaal zorgen er voor dat de kaliumkanalen op de cellen niet goed werken.



De foutjes zijn autosomaal dominant, dat wil zeggen dat een foutje op een van de twee chromosomen 12 of 20 die een mens heeft op de plaats van het KCNA1 of KCNQ2-gen al voldoende is om klachten te krijgen.

### *Auto-immuunaandoening*

Het afweersysteem van het lichaam beschermt het lichaam tegen binnendringende bacteriën en virussen. Deze worden door het afweersysteem opgeruimd. Soms wordt het afweersysteem te actief en gaat het ook een deel van het eigen lichaam aanvallen en opruimen alsof dit een bacterie of een virus is. Aandoeningen waarbij het afweersysteem een deel van het eigen lichaam aanvalt, wordt een auto-immuunaandoening genoemd.

Bij een deel van de jongeren met het syndroom van Isaac maakt het lichaam afweerstoffen tegen een bepaald onderdeel van de zenuwen, namelijk tegen zogenaamde kaliumkanalen. Deze kaliumkanalen spelen een belangrijke rol bij de werking van de zenuwen. Wanneer er afweerstoffen tegen kaliumkanalen worden gemaakt, dan gaan de zenuwen veel te hard werken. De zenuwen prikkelen de spieren voortdurend om aan te spannen. De antistoffen tegen Kalium-kanalen worden anti-LG1 en Anti-CASPR2 genoemd.

Het syndroom van Isaac komt ook vaker voor bij jongeren en volwassenen die al bekend zijn met een andere auto-immuunaandoening (myasthenia gravis, Guillain-Barre, CIDP, Hashimoto, Addison, coeliakie, diabetes, reumatoïde artritis, SLE, vitiligo, vitamine B12 tekort etc).

Het Isaac syndroom is verwant aan het Morvan syndroom, een auto-immuunaandoening die veroorzaakt wordt door antistoffen van het type CASPR2 en die naast de verschijnselen die horen bij het Isaac syndroom ook zorgen voor forse slaapproblemen en verandering van gedrag.

### *Geassocieerd met bepaalde vormen van kanker*

Het syndroom van Isaac kan ook ontstaan bij volwassenen die een bepaalde vorm van kanker hebben, zoals kleincellig longkanker, lymfoom, thymoom of de ziekte van Kahler. Soms is deze vorm van kanker nog helemaal niet ontdekt. Het lichaam maakt afweer tegen deze vormen van kanker en deze afweerstoffen zijn ook in staat om de kaliumkanalen op de zenuwen aan te vallen. Ook deze vorm van het syndroom van Isaac is een auto-immuunaandoening.

### *Bestraling*

Bij een deel van de volwassenen ontstaat het syndroom van Isaac nadat zij eerdere een behandeling met bestraling nodig hadden.

### *Zware metalen*

Wanneer iemand te veel zware metalen (bijvoorbeeld goud of kwik) binnen krijgt in zijn of haar lichaam dan kan dit ook klachten geven die veel lijken op het Isaac syndroom.

## **Wat zijn de symptomen van het syndroom van Isaac?**

### *Variatie*

Er bestaat een grote variatie in hoeveelheid en in ernst van de symptomen die verschillende mensen met het syndroom van Isaac hebben.

### *Spiertrekkinkjes*

Bij negen van de tien jongeren/volwassenen is door de huid te zien dat de spieren continue actief zijn. Kleine spiertrekkinkjes zijn te zien als een rimpeling van de huid die telkens naar een andere plek toespringt. Het lijkt net of er een wormpjes onder de huid aanwezig zijn. Dit



kan op allerlei plaatsen in het lichaam gezien worden, in de kuiten, de bovenarmen of in de tong.

Deze spiertrekkinkjes worden myokimieën genoemd. Soms worden ook spierschokjes gezien, deze worden ook wel fasciculaties genoemd.

### *Spierkramp*

Jongeren met het syndroom van Isaac hebben vaak last van spierkrampen. Een bepaalde groepen spieren wordt nog harder dan gebruikelijk. Vaak is dit een van de eerste klachten die jongeren met het syndroom van Isaac krijgen. Deze spierkramp is vaak erg pijnlijk. Spierkrampen ontstaan vaak tijdens bewegen. In een koude omgeving hebben jongeren meer last van deze spierkrampen.

### *Spierstijfheid*

Jongeren met het syndroom van Isaac hebben last van stijve spieren. De spieren zijn continu strak en hard. Met name de spieren van de rug, buik, armen en benen hebben last van deze strakke spieren, soms ook de spieren van het gezicht. De spierstijfheid neemt vaak toe wanneer begonnen wordt met bewegen. Wanneer jongeren en volwassenen een tijdje bewogen hebben, dan neemt de spierstijfheid meestal weer wat af. De spierstijfheid neemt vaak toe met het ouder worden.

### *Spieren moeilijk ontspannen*

Voor jongeren met het syndroom van Isaac is het heel moeilijk om de spieren te ontspannen. Zelfs wanneer jongeren slapen, blijven de spieren hard en gespannen. Een op de vier jongeren met neuromyotonie heeft moeite om een spier te ontspannen nadat deze aangespannen is, ze kunnen bijvoorbeeld hun hand niet los laten nadat ze een hand gegeven hebben. Dit wordt ook wel pseudomyotonie genoemd.

### *Gespierd uiterlijk*

Door de het continu aanspannen van de spieren, jongeren met het syndroom van Isaac vaak een gespierd uiterlijk. Vaak zijn de kuiten dik en stevig en de onderarmen fors ontwikkeld.

### *Moeilijk bewegen*

Door de spierstijfheid hebben jongeren met het syndroom van Isaac moeite met bewegen. Het bewegen ziet er stijf uit. Ook bewegen mensen met dit syndroom vaak langzamer door de spierstijfheid, het is minder makkelijk om snelle bewegingen te maken.

### *Krachtsverlies*

Een deel van de mensen het syndroom van Isaac heeft ook minder kracht in de spieren. Dit komt vaak voor in de spieren van de onderbenen.

### *Onduidelijk praten*

Bij een deel van de jongeren met het syndroom van Isaac hebben ook de spieren van de mond en de keel last van spierstijfheid. Hierdoor praten jongeren of volwassenen onduidelijker. Vaak praten mensen met deze aandoening ook in een langzaam tempo, omdat ze hun spieren niet sneller kunnen bewegen of in een sneller tempo te kunnen praten. Sommige mensen hebben een hese stem.



## *Problemen met slikken*

Wanneer er sprake is van spierstijfheid van de spieren van de tong, kaak of keel dan kunnen er ook problemen met slikken ontstaan. Jongeren of volwassenen gaan zich verslikken. Soms gaat het eten heel traag. Het wegslikken van speeksel kan lastig zijn, waardoor er sprake is van speekselverlies uit de mond (kwijlen).

## *Problemen met ademhalen*

Een klein deel van de volwassenen krijgt problemen met ademhalen omdat ook de spieren die de ademhaling regelen kast krijgen van spierstijfheid.

## *Sierpijn*

Veel kinderen met het syndroom van Isaac hebben last van sierpijnklachten doordat hun spieren voortdurend aangespannen zijn.

## *Sierzwakte*

Een klein deel van de jongeren met het syndroom van Isaac heeft minder kracht in de spieren. Waarschijnlijk komt dit door uitputting van de spieren.

## *Overmatig zweten*

De helft van de jongeren en volwassenen met het syndroom van Isaac zweet vaak veel en gemakkelijk.

## *Verdoofd gevoel*

Een klein deel van de jongeren met het syndroom van Isaac heeft een verminderd gevoel in een deel van het lichaam. Soms komen ook tintelingen in een deel van het lichaam voor.

## *Vermoeidheid*

Veel jongeren en volwassenen met deze aandoening hebben last van vermoeidheidsklachten. Dit komt omdat de spieren voortdurend actief zijn en het dus net is of alsof mensen met deze aandoening voortdurend een marathon lopen.

## *Gewichtsverlies*

Het continu aanspannen van de spieren kost veel energie, waardoor mensen met dit syndroom meer voeding nodig hebben dan gebruikelijk. Omdat mensen met deze aandoening er vaak gespierd uit zien, valt het niet zo op dat zij afvallen in gewicht. Onopgemerkte ondervoeding kan gemakkelijk voorkomen.

## *Problemen met slapen*

Een deel van de jongeren met het syndroom van Isaac heeft problemen met slapen. Het inslapen of doorslapen gaat moeilijk. Vaak worden jongeren en volwassenen met dit syndroom vroeg wakker.

## *Verwardheid*

Een deel van de volwassenen heeft bij periodes last van verwardheid, ze voelen zich vreemd in hun eigen lichaam. Ook kunnen volwassenen beelden zien die er in het echt niet zijn. Dit worden hallucinaties genoemd.



## *Myasthenia gravis*

Een deel van de volwassenen met het Isaac syndroom heeft ook symptomen van myasthenia gravis, dit zorgt voor minder kracht in de spieren, vooral wanneer mensen al een tijdje bewogen hebben. Na een korte rustpauze zijn de spieren weer sterk, om weer zwakker te worden na kortdurend bewegen.

## *Balansproblemen*

Jongeren met de erfelijke vorm van Isaac syndroom met een foutje in het KCNA2-gen kunnen ook last hebben van aanvallen waarin zij veel moeite hebben om hun evenwicht te bewaren. Deze aanvallen worden ook wel episodische ataxie type 1 genoemd.

## *Epilepsie*

Jongeren die de erfelijke vorm van het Isaac syndroom hebben veroorzaakt door een foutje in het KCNQ2-gen hebben vaak als kind last gehad van epilepsie-aanvallen en hebben ook op volwassen leeftijd een vergrote kans om last te hebben van epilepsie aanvallen.

## **Hoe wordt de diagnose syndroom van Isaac gesteld?**

### *Verhaal en onderzoek*

Aan de hand van het verhaal van stijve spieren en spierkrampen kan een neuroloog vermoeden dat er sprake is van myotonie. Er bestaan verschillende vormen van myotonie. Door middel van verder onderzoek kan bekeken worden of er sprake is van neuromyotonie. Met name het EMG is daarbij belangrijk.

### *EMG*

Het EMG is een onderzoek waarbij met behulp van kleine stroompjes gekeken kan worden hoe de zenuwen en de spieren werken. Bij het EMG valt op dat de spieren continu actief zijn, zelfs als de persoon die onderzocht wordt helemaal niets doet.

Wanneer een zenuw geprikkeld wordt door middel van een stroomstootje reageert de spier normaal een keer hierop, bij mensen met het Isaac syndroom reageert de spier wel twee, drie of vier keer op een prikkeling van de zenuw.

Bij een op de drie mensen met dit syndroom is ook te zien dat de zenuwen te traag werken. Ook kunnen spontane reacties van de spieren worden waargenomen (fasciculaties)

### *Bloedonderzoek*

Door middel van bloedonderzoek kan gezocht worden naar een foutje in het erfelijk materiaal die de oorzaak is van het syndroom van Isaac.

Bij twee op de vijf jongeren/volwassenen kunnen in het bloed afweerstoffen tegen kaliumkanalen (anti-LG1, anti-CASPR2) van de zenuwen worden gevonden.

Wanneer gekeken wordt naar het CK-gehalte dan is dit vaak verhoogd. Calcium, magnesium, kalium en fosfaat syndroom normaal.

Ook kan in het bloed gekeken worden of er sprake is van een andere auto-immuunaandoening (zoals diabetes mellitus of myasthenia gravis)

### *Scan van de borstkas*

Een deel van de jongeren en volwassenen met het syndroom van Isaac heeft een goedaardige tumor van de thymus ook wel zwezerik genoemd. De thymus is een onbekend orgaantje in de borstkas achter het borstbeen. Door middel van een scan wordt gekeken of er sprake is van een goedaardige tumor van de thymus. Zo'n tumor wordt een thymoom genoemd.



## **Welke behandeling wordt gegeven voor het syndroom van Isaac?**

### *Geen genezing*

Er bestaat geen behandeling waarmee het syndroom van Isaac genezen kan worden.

### *Medicijnen*

Er bestaan medicijnen die de spierstijfheid en spierkrampen kunnen verminderen. Medicijnen die hiervoor gebruikt worden zijn medicijnen die ontwikkeld zijn voor de behandeling van epilepsie zoals carbamazepine, fenytoïne, natriumvalproaat, lamotrigine, gabapentine en acetazolamide. Bij een deel van de mensen wordt de spierstijfheid ook minder door het gebruik van het medicijn baclofen.

### *Afweerderdrukkende medicijnen*

Wanneer er sprake is van het syndroom van Isaac als gevolg van afweerstoffen in het bloed, dan kunnen afweerderdrukkende medicijnen zoals prednison en azathioprine helpen om minder last te hebben van de symptomen van dit syndroom.

Soms worden ook afweerstoffen gegeven via een infuus, de zogenaamde immuunglobulines, maar deze zijn bij het syndroom van Isaac meestal niet zo effectief.

### *Plasmaferese*

Een andere mogelijkheid om afweerstoffen in het bloed te verminderen is plasmaferese. Bij deze behandeling wordt het bloed uit het lichaam in een machine gezuiverd van afweerstoffen. Het gezuiverde bloed wordt dan vervolgens weer terug gegeven.

### *Thymoom*

Indien er sprake is van een thymoom dan wordt er vaak voor gekozen om dit thymoom te verwijderen door middel van een operatie. Hierdoor kunnen de klachten van het Isaac syndroom verminderen.

### *Fysiotherapie*

Een fysiotherapeut kan adviezen geven hoe jongeren en volwassenen zo goed mogelijk kunnen blijven bewegen. Zo kan fietsen bijvoorbeeld gemakkelijker zijn dan lopen.

### *Logopediste*

Een logopediste kan adviezen geven hoe praten, slikken en eten zo goed mogelijk te laten verlopen.

### *Revalidatiearts*

Een revalidatiearts coördineert de verschillende behandelingen die gegeven worden.'

### *Diëtiste*

Een diëtiste kan bepalen of er sprake is van ondervoeding en adviezen geven over hoeveel eten een persoon met deze aandoening nodig heeft. Soms kunnen calorierijkje drankjes of shakes nodig zijn om te zorgen dat iemand voldoende voedingsstoffen binnen krijgt. Indien dit allemaal niet helpt, dan is sondevoeding een optie.

### *Kanker opsporen en behandelen*

Bij een klein deel van de volwassenen is er sprake van een bepaalde vorm van kanker als oorzaak voor het ontstaan van het syndroom van Isaac. Het is dan belangrijk om deze kanker te behandelen. Helaas verbeteren de klachten van het syndroom van Isaac hier niet altijd door.





## *Voorzichtig met narcose*

Jongeren en volwassenen met neuromyotonie kunnen ook tijdens de narcose last hebben van continu aangespannen spieren. Het is daarom belangrijk dat de arts die de narcose verzorgt op de hoogte is dat er sprake is van het Isaac syndroom.

## *Begeleiding*

Begeleiding bij het hebben van deze chronische ziekte is ook heel belangrijk. Een maatschappelijk werkende of een psycholoog kunnen daarbij helpen.

## *Contact met andere ouders*

Door het plaatsen van een oproepje op het forum van deze site kunt u in contact komen met andere kinderen en hun ouders die ook het syndroom van Isaac hebben.

## **Wat betekent het hebben van het syndroom van Isaac voor de toekomst?**

### *Toename klachten*

Met het ouder worden, nemen de klachten van het syndroom van Isaac vaak geleidelijk aan toe.

### *Verdwijnen klachten*

Er is ook een groep jongeren en volwassenen waarbij de klachten op een gegeven moment weer helemaal verdwijnen. Dit komt met name voor bij mensen die het Isaac syndroom hebben gekregen op basis van een auto-immunreactie en niet bij mensen waar het syndroom wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal.

### *Wisselingen in ernst*

Bij bepaalde periodes hebben jongeren en volwassenen meer last van de klachten dan bij andere periodes. In extreme weersomstandigheden hebben mensen met dit syndroom vaak meer klachten.

### *Levensverwachting*

Mensen met het Isaac syndroom hebben een normale levensverwachting. De levensverwachting kan verkort zijn indien er sprake is van myotonie van de ademhalingsspieren en terugkerende longontstekingen of indien er sprake is van een onderliggende tumor die niet goed reageert op behandeling. Bij het merendeel van de mensen met het Isaac syndroom zal hier geen sprake van zijn.

### *Kinderen*

Volwassenen met het Isaac syndroom kunnen normaal kinderen krijgen. Het hangt van de oorzaak van het Isaac syndroom af of hun kinderen ook kans hebben om zelf het Isaac syndroom te krijgen. Vaak ontstaat het syndroom als gevolg van een auto-immunreactie van het lichaam. In deze situaties hebben kinderen een licht verhoogde kans om zelf ook het Isaac syndroom te krijgen.

Soms ontstaat het syndroom door een foutje in het erfelijk materiaal. Dan hebben kinderen tot 50% kans om zelf ook het Isaac syndroom te krijgen.

## **Hebben broertjes en zusjes een vergrote kans om het syndroom van Isaac te krijgen?**

Het hangt van de oorzaak van het Isaac syndroom af of broertjes of zusjes ook kans hebben om zelf het Isaac syndroom te krijgen. Vaak ontstaat het syndroom als gevolg van een auto-immunreactie van het lichaam. In deze situaties hebben broertjes of zusjes een licht



verhoogde kans om zelf ook het Isaac syndroom te krijgen. Soms ontstaat het syndroom door een foutje in het erfelijk materiaal. Dan hebben broertjes of zusjes tot 50% kans om zelf ook het Isaac syndroom te krijgen. Een klinisch geneticus kan hier mee informatie over geven.

### *Prenatale diagnostiek*

Wanneer bekend is welk foutje in het erfelijk materiaal het Isaac syndroom veroorzaakt dan is het mogelijk door middel van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie tijdens een zwangerschap te kijken of dit kindje ook een verandering heeft in het erfelijk materiaal die voor het Isaac syndroom zou kunnen zorgen. Indien het kindje in de baarmoeder een foutje heeft in het KCNA1-gen of het KCNQ2 dan wil dat nog niet zeggen dat dit kindje het Isaac syndroom krijgt. Deze foutjes in het erfelijk materiaal kunnen namelijk ook andere beelden geven zoals episodische ataxie (KCNA1-gen) of benigne neonatale convulsies (KCNQ2-gen). Op grond van het foutje alleen valt niet aan te geven welk beeld een kind zal gaan krijgen.

### **Referenties**

1. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. Merchut MP. *Neurol Clin.* 2010;28:941-59
2. Neuromyotonia. Maddison P. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2118-27

Auteur: JH Schieving

Laatst bijgewerkt: 10 juni 2011