

Paresthesiën van de handen als eerste symptoom van een gecombineerde strengziekte

J. Krudde en J.A.L. Vanneste

Een 69-jarige man werd verwezen naar de polikliniek Neurologie met als enige klacht tintelingen in beide handen. Het neurologisch onderzoek en het EMG waren normaal. Na enkele weken ontstonden ook tintelingen in de armen en romp, en later ook in de benen.

Het laboratoriumonderzoek liet een macrocytaire anemie zien, de MRI toonde afwijkingen die passen bij een posterieure cervicothoracale myelopathie als gevolg van een vitamine B12-deficiëntie. Parenterale suppletie met vitamine B12 resulteerde in een vermindering van de sensibele klachten en verdwijning van de MRI-afwijkingen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:69-73)

Inleiding

Vitamine B12-deficiëntie kan leiden tot een aantal neurologische ziektebeelden, waaronder een subacute gecombineerde strengziekte (GSZ). Indien de combinatie van dubbelzijdige achterstrengstoornissen en een bilateraal piramidebaansyndroom aanwezig is, dan staat een vitamine B12-deficiëntie hoog op de differentiaaldiagnostische lijst.¹⁻⁴ De klachten bij een beginnende GSZ kunnen echter ook beperkt blijven tot discrete sensibele symptomen met een specifieke lokalisatie, wat kan leiden tot uitstel van diagnose en adequate behandeling.

Ziektegeschiedenis

Een 69-jarige man had sinds twee maanden last van tintelingen in de handpalmen en vingertoppen van beide handen. Hij had geen pijn in de nek en ook geen uitstralende pijn vanaf de schouders naar de armen en handen. Er waren geen sensibele klachten in de onderste extremiteiten. De kracht was normaal en het lopen ongestoord. De voorgeschiedenis was blanco, behoudens een doorgemaakte episode van geelzucht. Hij gebruikte geen medicatie.

Neurologisch onderzoek

Als enige afwijking werd een dysesthesie en hyperalgesie gevonden aan de ventrale zijde van de vingers II-IV van beide handen. De kracht van de armen en benen was normaal. De peesreflexen waren symmetrisch en levendig in de bovenste en onderste extremiteiten. Er waren geen pathologische reflexen. De coördinatie in bovenste en onderste extremiteiten was normaal. De proef van Romberg was negatief. Er was geen positief teken van Lhermitte.

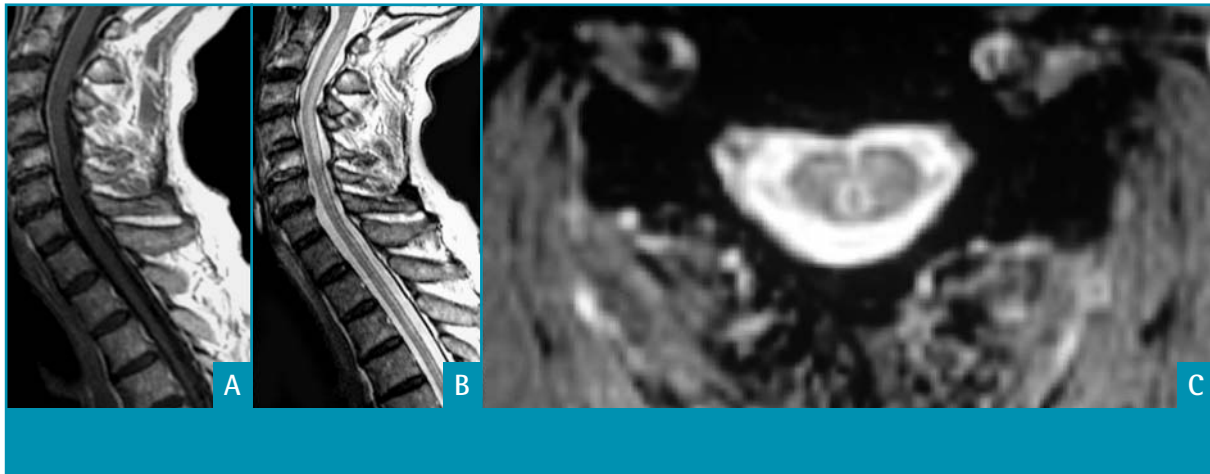
Aanvullend onderzoek

Elektromyografisch onderzoek toonde geen afwijkingen, in het bijzonder geen aanwijzingen voor een carpaaltunnelsyndroom, evenmin voor een cervicale radiculopathie of een polyneuropathie. Overzichtsfoto's van de cervicale wervelkolom en van de thoraxapertuur waren normaal. De huisarts vermeldde in zijn verwijsbrief dat bij laboratoriumonderzoek geen bijzonderheden waren gevonden. Onderzoek van de 'somato-sensory evoked potentials' mislukte vanwege gebrek aan coöperatie. Een MRI van het cervicale wervelkanaal werd door de patiënt geweigerd, vanwege een uitgesproken claustrofobie.

Auteurs: mw. drs. J. Krudde en dr. J.A.L. Vanneste, afdeling Neurologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. J. Krudde, neuroloog in opleiding, afdeling Neurologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Postbus 9243, 1006 AE Amsterdam, tel: 020 510 89 11, e-mailadres: j.krudde@slaz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.



Figuur 1. MRI's van de hier beschreven patiënt. A. T1-gewogen opname. B. T2-gewogen opname. C. Axiale T2-gewogen opname van de cervicale wervelkolom.

Enkele weken later breidden de sensibele klachten zich uit naar de armen en romp, en later ook naar de benen. Gezien de distributie van de sensibele klachten leek pathologie ter hoogte van de achterstrengen van het cervicale myelum het waarschijnlijkst. Na sedatie kon een MRI uiteindelijk toch plaatsvinden. Op de T1-gewogen opnames van de cervicothoracale wervelkolom werden geen afwijkingen gevonden (zie *Figuur 1A*). De T2-gewogen opnames lieten een langgerekte hyperintense laesie zien ter hoogte van het dorsale gedeelte van het myelum vanaf het niveau C2 die doorloopt tot aan het thoracale myelum (zie *Figuur 1B en C*).

De uitslag van het bloedonderzoek toonde een macrocytaire anemie: Hb 6,2 mmol/l (normaalwaarde 8,5-11 mmol/l), MCV 134 fl (normaalwaarde 80-100 fl), een verlaagde vitamine B12-concentratie van 110 pmol/l (normaalwaarde 150-700 pmol/l) en een foliumzuurconcentratie van 49 nmol/l (normale ondergrens 6,0 nmol/l). In het serum werden antistoffen gevonden tegen 'intrinsic factor'. De gastroenteroloog vond geen structurele gastro-intestinale afwijkingen. Het aantonen van een vitamine B12-resorptiestoornis met een Schilling-test werd niet verricht. De reden hiervoor was dat op grond van het immunologische onderzoek (aanwezigheid van antistoffen tegen 'intrinsic factor') de waarschijnlijkste oorzaak van de vitamine B12-deficiëntie al was aangetoond.

Beloop

Intramusculaire injecties met vitamine B12 (hydroxycobalamine, 1.000 µg) leidden tot een vermindering van de paresthesieën. Een tweede MRI-scan van

het myelum, tien maanden na het starten van de behandeling, toonde geen afwijkingen meer (zie *Figuur 2*, pagina 71). Wel bleef de patiënt, één jaar na het starten van de behandeling, nog steeds klagen over hinderlijke paresthesieën, voornamelijk ter hoogte van de romp en de onderste extremiteiten.

Beschouwing

Klinisch beeld

Het klassiek klinisch beeld van de GSZ bestaat uit de combinatie van sensibele prikkelings- en uitvalsverschijnselen van voornamelijk de onderste extremiteiten met soms een positief teken van Lhermitte en een sensorische ataxie. De paresthesieën kunnen zich zowel snel als langzaam uitbreiden naar de armen en romp. In de beginfase kan het op klinische gronden moeilijk zijn om te differentiëren tussen een GSZ en een vitamine B12-gerelateerde polyneuropathie. In een verder gevorderd stadium treedt krachtsvermindering op in de benen, in het kader van een dubbelzijdig piramidebaansyndroom.¹⁻⁴ Wanneer de neurologische symptomen onverwacht snel toenemen, kan eerder aan een inflammatoire ziekte of aan een cervicale medullaire compressie gedacht worden. Moeilijker wordt het stellen van de diagnose wanneer het beeld alleen bestaat uit discrete sensibele klachten met aspecifieke lokalisatie, bijvoorbeeld in beide handen zoals bij de hier beschreven patiënt.⁵⁻⁹ Een carpaal-tunnelsyndroom of, bij oudere patiënten, een cervicale (poly)radiculopathie liggen dan meer voor de hand, gezien de veel hogere incidentie van deze aandoeningen.

Laboratoriumonderzoek

Gelijktijdige aanwezigheid van een macrocytaire



Figuur 2. T2-gewogen opname van de cervicale wervelkolom van de patiënt na één jaar behandeling.

anemie en een verlaging van de vitamine B12-serumconcentratie leidt al snel tot de diagnose GSZ. Het laboratoriumonderzoek kan bij GSZ echter een normaal Hb of een slechts marginaal verlaagde of zelfs normale vitamine B12-serumconcentratie laten zien; vooral bij oudere patiënten.^{3,4,10-12} Wanneer in dergelijke gevallen het klinisch beeld toch verdacht blijft voor een GSZ, kunnen in het serum een verhoogde homocysteïne- en methylmalonylzuurconcentratie wijzen op een (relatieve) vitamine B12-deficiëntie.¹³

MRI-bevindingen

Vanaf 1991 verscheen een aantal publicaties, meestal casuïstische mededelingen, over MRI-afwijkingen bij GSZ-patiënten.^{5-9,14-20} Het patroon is vrijwel identiek bij alle patiënten. Op de T2-gewogen opnames wordt een langgerekte hyperintense laesie gezien, die maximaal aanwezig is in het cervicothoracale-dorsale en -laterale myelum. De T2-gewogen opnamen contrasteren met de doorgaans normale T1-gewogen beelden. Zelden is een aankleurende laesie waarneembaar op de T1-gewogen opnames na toediening van intraveneus gadolinium (zie *Figuur 3*).^{17,18} Eénmaal is bij een GSZ-patiënt een hyperintense laesie (T2-

gewogen beelden) beschreven ter hoogte van de voorstrengen van het cervicale myelum.¹⁹ Behandeling met vitamine B12-injecties resulteert vrijwel altijd in het verdwijnen van de MRI-laesies, ook bij patiënten bij wie sensibele klachten persisteerden.^{3,9,16,20}

Een MRI van het myelum wordt meestal verricht bij diagnostische twijfel. Dit is het geval indien de progressie van de symptomen ongewoon snel is, de lokalisatie van de sensibele uitval specifiek is, het laboratoriumonderzoek geen anemie of vitamine B12-deficiëntie laat zien, of wanneer andere oorzaken van een myelopathie worden overwogen zoals multipale sclerose, spondylotische cervicale radiculomyelopathie, cervicale myelumcompressie door benigne tumoren of andere zeldzame vormen van myelopathie (hiv, sarcoïdose, lues, neuroborreliose).

Hoe vaak de MRI afwijkend is bij een vitamine B12-deficiëntie is niet bekend, omdat bij GSZ doorgaans geen MRI wordt verricht. Zoals er geen correlatie bestaat tussen de ernst van de vitamine B12-deficiëntie en het klinisch beeld, is er evenmin een correlatie tussen de ernst van het klinisch beeld en de MRI-afwijkingen.³ Dit werd nog eens bevestigd in de eigen kliniek. Enkele maanden na de eerste patiënt presenteerde zich op de polikliniek een 29-jarige veganiste met het klassiek klinisch beeld van een GSZ, inclusief een dubbelzijdig piramidebaansyndroom en een ernstige ataxie. De vitamine B12-serumconcentratie was onmeetbaar. De (niet op strikte indicatie verrichte) MRI van het myelum was geheel normaal. Voor het gebrek aan correlatie tussen de ernst van het klinisch beeld en de MRI-afwijkingen bestaat geen goede verklaring.

Oorzaken van vitamine B12-deficiëntie

Vitamine B12-deficiëntie als gevolg van een tekort in de voeding, is zeldzaam. Dit wordt dan vooral bij zeer strikte vegetariërs zoals veganisten, of bij chronische alcoholisten aangetroffen. Het is opvallend dat juist bij deze groep vaak eerder neurologische symptomen optreden dan een macrocytaire anemie.² Meestal ontstaat een vitamine B12-deficiëntie door een gebrek aan 'intrinsic factor', als gevolg van pathologische veranderingen van de maagmucosa (atrofie, maagcarcinoom) of een status na maagresectie (van één tot twintig jaar na de resectie).²¹

Sommige patiënten hebben antistoffen tegen 'intrinsic factor' of tegen pariëtale cellen van de maagwand. Daar vitamine B12 wordt geresorbeerd in het terminale deel van het ileum kan locale pathologie van het ileum (inflammatoire ziekten, collagenose, darmresectie) eveneens leiden tot vitamine B12-deficiëntie door een defect in het resorptiemechanisme.

Zeer zeldzame oorzaken van GSZ zijn een erfelijk defect van het vitamine B12-metabolisme, aids, behandeling met NO (lachgas) of door toediening van medicijnen die kunnen interfereren met vitamine B12-resorptie zoals H₂-antagonisten, protonpomp-inhibitoren, orale antidiabetica en antimalariamiddelen.^{1,2,22}

Pathogenese

Vitamine B12 is een co-enzym dat essentieel is voor de omzetting van homocysteïne in methionine, de precursor van S-adenosyl-L-methionine (SAM). SAM is essentieel voor de instandhouding van de lamellaire structuur van myeline, door methylering van de myelinebasisproteïne.²² Er treedt uiteindelijk zwelling op van myeline, vacuolisatie en demyelinisatie. De haarden van demyelinisatie zijn niet scherp afgegrensd en hebben soms een grillige verdeling. Bij verder gevorderde ziektebeelden is uiteindelijk sprake van een diffuse demyelinisatie van het myelum en fibrillaire gliose.

Prognose

De herstelkans is afhankelijk van ziekteduur, vroege detectie en snelheid waarmee de behandeling met vitamine B12-suppletie wordt gestart. Indien de klachten langer dan drie maanden bestaan, is de kans op herstel slechts 55%.² Bij ongeveer 6% van de patiënten persisteren matige tot ernstige invaliderende symptomen, ondanks suppletie therapie.⁴

Behandeling

Levenslange suppletie met intramusculair toegediende vitamine B12 (hydroxycobalamine) 1.000 µg éénmaal per maand, is de standaardbehandeling. Deze moet zo snel mogelijk gestart worden, daar de neurologische uitval in principe reversibel is, behalve wanneer door uitstel van de behandeling axonale beschadiging en gliose zijn opgetreden. Orale suppletie met een dagelijkse zeer hoge dosis vitamine B12 (1.000 µg/dag) is eveneens effectief, maar wordt in de praktijk vrijwel nooit toegepast.^{23,24}

Conclusie

De hier beschreven patiënt en eerdere publicaties illustreren dat bij patiënten met aspecifieke sensibele klachten, ook wanneer deze zich beperken tot de handen, een vitamine B12-deficiëntie overwogen moet worden. Dit geldt vooral wanneer er geen andere, meer voor de hand liggende verklaring wordt gevonden. Een MRI van het myelum kan een karakteristiek patroon laten zien, dat zeer suggestief is voor een



Figuur 3. Zeldzame aankleuring van een laesie op T1-gewogen opname na toediening van intraveneus gadolinium. Deze figuur is gepubliceerd met toestemming van de uitgever uit *Can J Neurol Sci* 1999;26:60-3.¹⁸

GSZ. Er is geen correlatie aangetoond tussen de ernst van de symptomen en eventuele MRI-afwijkingen. Een zo vroeg mogelijke diagnose van GSZ en adequate vitamine B12-suppletie is belangrijk ter voorkoming van irreversibele neurologische uitval.

Referenties

1. Cole M. Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency. In: Goetz CG, Aminoff MJ, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 70th vol. Amsterdam: Elsevier Science; 1998. p. 367-405.
2. Kunze K, Leitenmaier K. Vitamin B12 deficiency and subacute combined degeneration of the spinal cord (funicular spinal diseases). In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 28th vol. Amsterdam: North-Holland Publ.; 1976. p. 141-98.
3. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:822-7.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Myelopathie die veroorzaakt wordt door vitamine B12-deficiëntie kan debuten met paresthesieën van de handen, wat eerder een carpaaltunnelsyndroom of een cervicale radiculopathie kan suggereren, dan het begin van een gecombineerde strengziekte.
2. De waarschijnlijkheid van een vitamine B12-deficiëntie ondanks een normale vitamine B12-serumconcentratie neemt toe wanneer de homocysteïne- en methylmalonylzuurserumconcentraties verhoogd zijn.
3. Er is geen relatie tussen de ernst van het klinisch neurologisch beeld en de ernst van de vitamine B12-deficiëntie, de mate van anemie, of MRI-bevindingen.
4. Snelle diagnostiek en behandeling van de vitamine B12-deficiëntie zijn essentieel ter voorkoming van persisterende (vooral sensibele) klachten.

4. Heulton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:229-45.

5. Larner AJ, Zeman AZ, Allen CM, Antoun NM. MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:99-100.

6. Imaiso Y, Taniwaki T, Yamada T, Kira J, Kobayashi T. Myelopathy due to vitamin B12 deficiency presenting with only sensory disturbances in upper extremities: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37:135-8.

7. Pittock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. *Mayo Clin Proc* 2002;77:291-4.

8. Ilniczky S, Jelencsik I, Kenez J, Szirmai I. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia: two cases. *Eur J Neurol* 2002;9:101-4.

9. Fritschi J, Sturzenegger M. Spinal MRI supporting myelopathic origin of early symptoms in unsuspected cobalamin deficiency. *Eur Neurol* 2003;49:146-50.

10. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundy M, Stern J, Payan J, Linnel J, et al. Subacute degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein. New cause of an old syndrome. *Arch Neurol* 1993;50:739-42.

11. Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J. Effect of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum concentrations. *Lancet* 1995;346:85-9.

12. Lorenzl S, Vogeser M, Muller-Schunk S, Pfister HW. Clinically and MRI documented funicular myelosis in a patient with metabolic vitamin B12 deficiency but normal vitamin B12 serum level. *J Neurol* 2003;250:1010-1.

13. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies.

Am J Med 1994;96:239-46.

14. Berger JR, Quencer R. Reversible myelopathy with pernicious anemia: clinical/MR correlation. *Neurology* 1991;41:947-8.

15. Murata S, Naritomi H, Sawada T. MRI in subacute combined degeneration. *Neuroradiology* 1994;36:408-9.

16. Timms SR, Cure JK, Kurent JE. Subacute combined degeneration of the spinal cord: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1224-7.

17. Kuker W, Hesselmann V, Thron A, De Simone A. MRI demonstration of reversible impairment of the blood-CNS barrier function in subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:298-9.

18. Locatelli ER, Laureno R, Ballard P, Mark AS. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci* 1999;26:60-3.

19. Karantanas AH, Markonis A, Bisbiyannis G. Subacute combined degeneration of the spinal cord with involvement of the anterior columns: a new MRI finding. *Neuroradiology* 2000;42:115-7.

20. Jongen JC, Koehler PJ, Franke CL. Gecombineerde strengziekte door vitamine B12 deficiëntie: eenvoudige diagnose, effectieve therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1229-33.

21. Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-8.

22. Berger JR. Spinal cord disorders. In: Miller AE, editor. *Continuüm, American Academy of Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 97-102.

23. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.

24. Van Asselt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency: easy diagnosis, effective treatment. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2195.

Ontvangen 4 augustus 2005, geaccepteerd 28 september 2005.