

Gecombineerde strengziekte door vitamine-B₁₂-deficiëntie: eenvoudige diagnose, effectieve therapie

J.C.F.JONGEN, P.J.KOEHLER EN C.L.FRANKE

Dames en Heren,

Een tekort aan vitamine B₁₂ kan de oorzaak zijn van de gecombineerde strengziekte, een aandoening van de achter- en zijstrengen van het ruggenmerg, waarin soms ook de perifere zenuwen, de N. opticus en de hersenen betrokken zijn. Herkenning van het klinische beeld is van vitaal belang voor de patiënt. De diagnose is met enkele eenvoudige diagnostische tests te stellen; maandelijks injecties met vitamine B₁₂ verlossen de patiënt van de klachten of geven een aanzienlijke verbetering. Aan de hand van 4 patiënten willen wij het ziektebeeld bij u onder de aandacht brengen en enkele bijzondere MRI-bevindingen bij deze ziekte bespreken.

Patiënt A is een 49-jarige vrouw die zich meldt op de polikliniek Neurologie met sinds enkele weken een doof, koud en tintelend gevoel in beide voeten, opstijgend tot aan de navel, later ook in de handen. Tevens klaagt zij over stoornissen in de fijne motoriek van de handen en over onzeker lopen. Zij heeft het gevoel op balletjes te lopen. Zij ervaart geen elektrische sensaties in de ledematen bij flexie van de nek (geen teken van Lhermitte). Enkele weken voor het begin van de klachten onderging zij een voor-achterwandplastiek van de vagina, waarbij zij lachgas als narcosemiddel kreeg toegediend. Als medicatie gebruikt zij oestrogenen.

Het neurologische onderzoek toont geen afwijkingen aan de hersenzenuwen. Er is een verminderde kracht in de kleine handspieren en een latente parese aan de benen. De spierrekkingsreflexen zijn symmetrisch levendig, de voetzoolreflex verloopt beiderzijds volgens Babinski. De vibratiezin is gestoord vanaf de heupen, de proprioceptie is enigszins gestoord, de temperatuurzin en pijnzin zijn intact, en de proef van Romberg heeft een afwijkende uitslag. Het looppatroon is spastisch-atactisch.

Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een megaloblastaire anemie (hemoglobine (Hb): 7,6 mmol/l; 'mean corpuscular volume' (MCV): 113 fl) en een licht verlaagde vitamine-B₁₂-concentratie (0,14 mmol/l; normaal \geq 0,15 mmol/l). Antilichamen tegen 'intrinsic factor' worden niet gevonden. MRI van de cervicale wervelkolom laat een pathologisch verhoogd signaal zien

symmetrisch dorsaal paramediaan in het myelum (figuur 1). Een maagbiopt toont een chronische ontsteking en intestinale metaplasie, met een permanente beschadiging van de pariëtale cellen tot gevolg.

Patiënte krijgt maandelijks een intramusculaire injectie met vitamine B₁₂ en wordt succesvol gemobiliseerd. Bij controle na 4 maanden heeft zij nog last van paresthesieën.

Patiënt B, een 64-jarige man, bezoekt de polikliniek omdat hij sinds 8 maanden nekkklachten heeft. Sinds een half jaar heeft hij last van beide benen, vooral van het linker. Als hij zijn nek buigt, ontstaat er een hevige, schietende pijn vanuit de nek naar de voeten (teken van Lhermitte). Hij zakt dan door de benen. Bij het opzich buigen van de nek schiet de pijn in de homolaterale arm. Af en toe heeft hij tintelingen in handen en vingers. De voorgeschiedenis vermeldt een Billroth-I-maagsectie in 1976, decompensatio cordis, silicose, ischialgie rechts en een salmonellose. Als medicatie gebruikt hij diltiazem, budesonide, formoterol en nitroglycerinepleisters.

Het neurologische onderzoek laat geen afwijkingen aan de hersenzenuwen zien. Er zijn geen paresen. De spierrekkingsreflexen zijn symmetrisch levendig, de voetzoolreflex is beiderzijds indifferent.

Aanvullend laboratoriumonderzoek laat een lichte normocytair anemie zien (Hb: 7,2 mmol/l; MCV: 91 fl). Antilichamen tegen intrinsic factor worden niet aangetoond en antilichamen tegen mitochondriën en pariëtale cellen evenmin. De concentratie van vitamine B₁₂ is verlaagd (0,08 mmol/l). MRI van de cervicale wervelkolom laat een kleine aankleurende afwijking zien ter hoogte van CIII-IV dorsaal in het myelum (figuur 2).

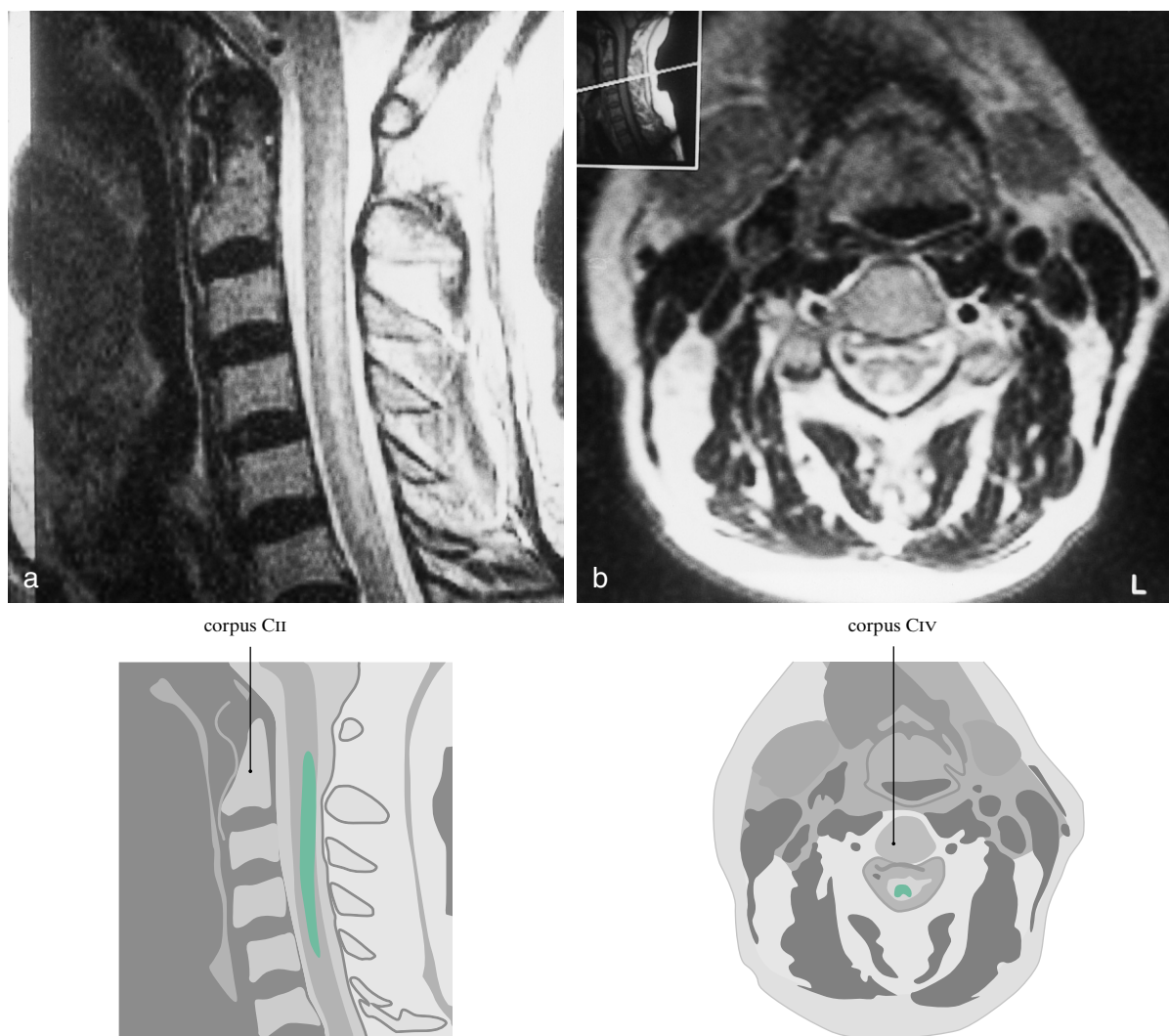
Patiënt krijgt parenteraal maandelijks vitamine B₁₂. Na 2 maanden kan hij weer lopen zonder te vallen. Bij flexie van het hoofd houdt hij nog 'trillingen' in de benen en af en toe heeft hij een doof gevoel aan de laterale zijde van het linker bovenbeen. Een controle-MRI-scan van de cervicale wervelkolom met gadoliniumcontraststof 3 maanden later toont een genormaliseerd beeld.

Patiënt C is een vrouw van 47 jaar, die sinds 2 maanden stroomstoten in de voorvoeten ervaart bij buigen van de nek (teken van Lhermitte). Deze klachten zijn 3 weken na een uterusextirpatie ontstaan, waarbij zij lachgas kreeg toegediend. Vervolgens kreeg zij geleidelijk toenemende tintelingen in de voorvoeten, handen, benen en armen, en sinds 1 dag heeft zij die ook rond de neus. De tintelingen zijn voortdurend aanwezig en niet pijn-

Atrium Medisch Centrum, afd. Neurologie, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen.

Mw.J.C.F.Jongen, assistent-geneeskundige; dr.P.J.Koehler en dr.C.L.Franke, neurologen.

Correspondentieadres: mw.J.C.F.Jongen (jongenj@cuci.nl).



FIGUUR 1. Patiënt A: sagittale (a) en transversale (b) T₂-gewogen MRI-opname van de cervicale wervelkolom, met een pathologisch verhoogde signaalintensiteit symmetrisch dorsaal paramediaan in het myelum.

lijk. Patiënte merkt dat zij minder kracht kan uitoefenen bij opstaan, schrijven en knippen. Zij heeft het gevoel alsof haar ledematen niet van haar zijn. Haar voorgeschiedenis is verder blanco en ze gebruikt geen medicatie.

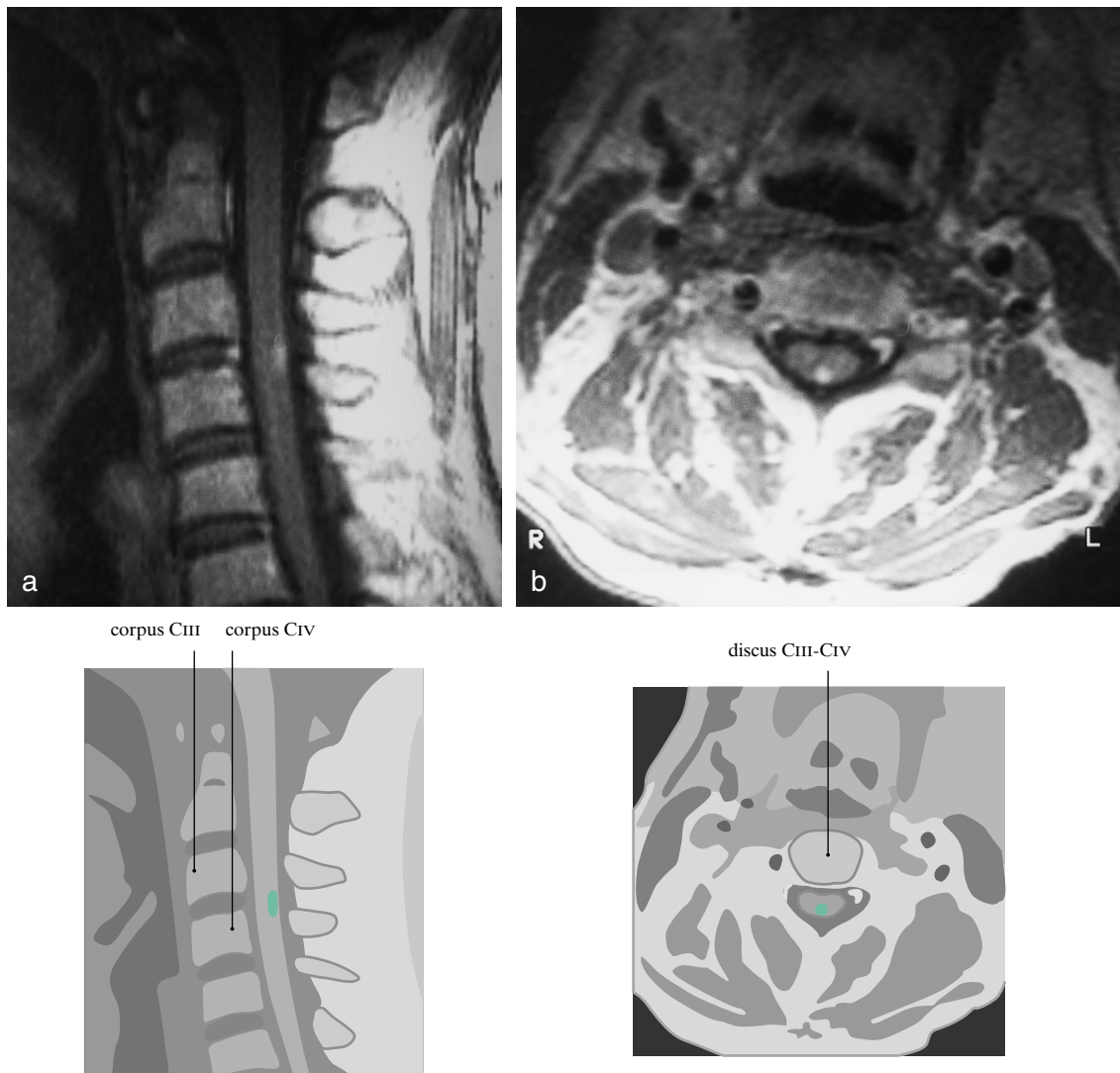
Bij het neurologisch onderzoek zien wij een heldere, goed georiënteerde vrouw. Aan de hersenzenuwen zijn er geen afwijkingen. Er zijn geen paresen aan de extremiteiten. De spierrekkingsreflexen zijn symmetrisch normaal, behoudens een geringe asymmetrie van de kniepeesreflex ten nadele van links. Bij het sensibiliteitsonderzoek geeft zij een dysesthesie aan in alle extremiteiten; de positiezin is intact, de vibratiezin is alleen in het rechter been gestoord en de proef van Romberg brengt geen afwijkingen aan het licht. De coördinatie is intact, maar patiënte vertoont een onzeker looppatroon.

Aanvullend laboratoriumonderzoek laat een megaloblastaire

anemie zien (Hb: 6,3 mmol/l; MCV: 113 fl), en antilichamen tegen pariëtale cellen. De concentratie van vitamine B₁₂ is verlaagd (0,12 mmol/l). MRI van de cervicale wervelkolom laat een diffuus homogene hyperintensiteit zien over een lengte van 3 wervels in het posterieure deel van het myelum (zoals bij patiënt A in figuur 1). MRI van de hersenen laat beiderzijds specifieke gebieden met verhoogde signaalintensiteit op de T₂-gewogen beelden zien, niet passend bij multiple sclerose.

Patiënte krijgt maandelijks vitamine B₁₂ parenteraal. Acht maanden later heeft zij enkel nog tintelingen in de voeten en de vingers. MRI van de cervicale wervelkolom 13 maanden later laat geen afwijkingen meer zien.

Patiënt D, een 74-jarige vrouw, presenteert zich op de polikliniek met progressieve loopstoornissen. Vier maanden tevoren kon zij nog lopen, later gebruikte zij



FIGUUR 2. Patiënt B: sagittale (a) en transversale (b) T₁-gewogen MRI-opname van de cervicale wervelkolom met gadolinium-contraststof: er is een kleine aankleurende afwijking ter hoogte van CIII-IV dorsaal in het myelum.

een stok ter ondersteuning. Ten tijde van het polibezoek zit zij in een rolstoel; thuis kan zij met ondersteuning van haar man nog naar het toilet lopen. De algemene dagelijkse levensverrichtingen kan zij zonder hulp niet meer uitvoeren. De klachten zijn begonnen met tintelingen in de handen en voeten en pijn in de benen. De benen mogen niet aangeraakt worden. Soms staat zij op haar voeten zonder dat zij dit merkt. Bij staan heeft zij een valneiging naar voren. Het mictiepatroon is normaal. De voorgeschiedenis vermeldt artrose van de knie, cataract en difterie. Als medicatie gebruikt zij acenocoumarol op onbekende indicatie, furosemide, betahistine en oxazepam.

Het neurologische onderzoek laat geen afwijkingen aan de hersenzenuwen zien. De kracht is normaal. De sensibiliteit is niet betrouwbaar te testen; patiënte geeft dysesthesie in de handen aan. Er bestaat een areflexie,

de voetzoolreflex verloopt beiderzijds volgens Babinski. Het looppatroon is spastisch, ook wat atactisch. Patiënte sleept met het linker been. Er is een contractuur van Dupuytren aan de linker hand.

Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een megaloblastaire anemie (Hb: 6,5 mmol/l; MCV: 124 fl), en een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel (0,03 mmol/l). Antilichamen tegen intrinsic factor, pariëtale cellen en mitochondriën worden niet aangetoond; de bepaling van antilichamen tegen glad spierweefsel geeft een zwak-positieve uitslag. MRI van de cervicale wervelkolom wordt niet verricht. Een EMG laat aanwijzingen zien voor een lichte axonale polyneuropathie. De CT-scan van de hersenen is normaal.

Patiënte krijgt maandelijks intramusculaire vitamine-B₁₂-injecties. Na 3 maanden kan zij weer, met steun van iemands arm of met behulp van een rollator, lopen.

Deficiëntie van vitamine B₁₂ (cobalamine) veroorzaakt niet alleen een megaloblastaire anemie, ook kunnen neurologische symptomen ontstaan door aantasting van de spinale achter- en zijstrengen (vandaar de naam 'gecombineerde strengziekte'). De perifere zenuwen, de hersenen en de N. opticus kunnen meedoen. Het klinisch beeld bestaat uit gnostische sensibiliteitsstoornissen en ataxie (aantasting van de achterstrengen) en een bipiramideel syndroom (aantasting van de zijstrengen). Soms is er een demyeliniserende polyneuropathie (perifere zenuwen), of zijn er cognitieve functiestoornissen (het brein) of visusstoornissen (neuritis optica). Het teken van Lhermitte, dat in enkele van deze ziektegeschiedenissen naar voren komt, treedt eveneens op bij aantasting van de achterstrengen, en kan ook optreden bij bijvoorbeeld multiple sclerose of na bestraling van het myelum.

De pathogenese van de megaloblastaire anemie wordt erin gezocht dat vitamine B₁₂ een essentiële cofactor is in de omzetting van homocysteïne in methionine. Cobalaminedeficiëntie veroorzaakt hierdoor een fout in de DNA-synthese, waardoor er hematologische afwijkingen ontstaan (met name productie van megaloblasten). Dit verklaart echter nog niet de neurologische afwijkingen. Vitamine B₁₂ is ook nodig voor de synthese van myeline. Bij mensen met vitamine-B₁₂-deficiëntie treedt demyelinisatie op doordat de membraanlipiden in de myelinede myelinede abnormale vetzuren bevatten.

Langdurige toediening van N₂O (lachgas) inactieveert het methylcobalamineafhankelijke enzym methioninesynthetase, dat vroeg in de myelinsynthese ingrijpt. Hierdoor kan vooral bij mensen met marginale vitamine-B₁₂-spiegels een myelopathie uitgelokt worden. Dit kan verklaren dat bij patiënt A en C het ziektebeeld kort na een operatie is ontstaan.

Een tekort aan vitamine B₁₂ ontstaat zelden door een deficiënt dieet. Meestal is een defect in het resorptiemechanisme de oorzaak. Vitamine B₁₂ wordt, gekoppeld aan het glycoproteïne intrinsic factor, vervoerd naar het terminale ileum, waar het complex opgenomen wordt in de bloedbaan. Intrinsic factor wordt geproduceerd door de pariëtale cellen van de maag. Defecten in dit mechanisme kunnen ontstaan door antilichamen tegen intrinsic factor of tegen pariëtale cellen, resectie van pariëtale cellen (denk aan de Billroth-I-resectie van patiënt B), of door resectie van het terminale ileum. Het is dan ook niet zinvol om vitamine B₁₂ oraal te suppleren.

Bij vermoeden van de ziekte laat de neuroloog de Hb-concentratie, de MCV en de vitamine-B₁₂-spiegel bepalen. De internist kan eventueel door bepalen van antilichamen en door middel van een Schilling-test (orale toediening van met kobalt gelabeld vitamine B₁₂ en vervolgens bepaling daarvan in de urine) uitzoeken waar het resorptiedefect zit. Bij vermoeden van een polyneuropathie kan EMG verricht worden, bij visusstoornissen kunnen visuele geëvoerde potentialen worden gemeten en bij cognitieve achteruitgang kan MRI van de hersenen worden verricht.

In de literatuur zijn verschillende patiënten beschreven met gecombineerde strengziekte bij wie MRI van de

cervicale wervelkolom de eerder beschreven hyperintensiteit op de T₂-gewogen opname liet zien;¹⁻⁶ er is een patiënt beschreven bij wie aankleuring met gadolinium-contraststof optrad van de achterstrengen en zelfs de zijstrengen op de T₁-gewogen opname,⁷ en een patiënt met uitgebreide cerebrale schade door vitamine-B₁₂-deficiëntie;⁸ en ook de relatie met N₂O is gerapporteerd.³⁻⁹⁻¹¹ Het bloedbeeld bij de gecombineerde strengziekte behoeft echter niet afwijkend te zijn.¹² Bij een duidelijk klinisch beeld met bijpassende verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel en megaloblastaire anemie is MRI van de cervicale wervelkolom niet nodig (zoals bij patiënt D).

De behandeling van de vitamine-B₁₂-deficiëntie als gevolg van een resorptiestoornis bestaat uit het levenslang maandelijks intramusculair toedienen van 1000 µg hydroxocobalamine.

De prognose van de gecombineerde strengziekte is gunstig, hoewel ongeveer de helft van de patiënten restverschijnselen houdt, veelal bestaand uit paresthesieën; 6% houdt er matig tot ernstig invaliderende verschijnselen aan over.¹³

Dames en Heren, gecombineerde strengziekte is een voorbeeld van een ernstige invaliderende neurologische aandoening, waarvoor bij vroege, veelal eenvoudige diagnostiek een adequate behandeling voorhanden is. Bij het beeld van een spastisch-atactisch syndroom moeten wij deze diagnose daarom altijd overwegen. Ook als er bij MRI van de cervicale wervelkolom afwijkingen gevonden worden, mag de diagnose niet verworpen worden. Bij een typisch klinisch beeld en bijbehorende afwijkende laboratoriumbevindingen is MRI van de cervicale wervelkolom niet noodzakelijk. Zo snel mogelijk beginnen met de behandeling is van het grootste belang.

ABSTRACT

Subacute combined degeneration of the spinal cord: easy diagnosis and effective treatment. – Four patients, three women aged 49, 47 and 74 years, and a man aged 64 years, presented with progressive sensory deficit, pyramidal tract symptoms and postural instability. Tests revealed megaloblastic anaemia and low vitamin B₁₂ levels. Two of the female patients had undergone gynaecological surgery with nitrous oxide anaesthesia, and the male patient had undergone a gastric resection. Subacute combined degeneration of the spinal cord is a neurological disease based on vitamin B₁₂ deficiency. It involves the posterior and lateral columns of the spinal cord, and sometimes the peripheral nerves, the optic nerve or the brain. An MRI scan of the cervical cord revealed abnormalities for three of the four patients. Following parenteral supplementation of vitamin B₁₂, the symptoms and the MRI abnormalities either disappeared or significantly improved. Vitamin B₁₂ deficiency can cause subacute combined degeneration of the cord by interfering with myelin synthesis. As vitamin B₁₂ deficiency is caused by malabsorption in the gastrointestinal tract, oral supplementation is insufficient. It is essential to recognise this treatable disease at an early stage, and not to reject the possible diagnosis if the MRI findings are abnormal. Simple blood tests can lead to the diagnosis and to effective treatment.

LITERATUUR

- 1 Berger JR, Quencer R. Reversible myelopathy with pernicious anemia: clinical/MR correlation. *Neurology* 1991;41:947-8.
- 2 Murata S, Naritomi H, Sawada T. MRI in subacute combined degeneration. *Neuroradiology* 1994;36:408-9.
- 3 Timms SR, Curé JK, Kurent JE. Subacute combined degeneration of the spinal cord: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1224-7.
- 4 Larner AJ, Zeman AZJ, Allen CMC, Antoun NM. MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:99-100.
- 5 Karacostas D, Artemis N, Bairactaris C, Tsitourides I, Milonas I. Cobalamin deficiency: MRI detection of posterior columns involvement and posttreatment resolution. *J Neuroimaging* 1998;8:171-3.
- 6 Yamada K, Shrier DA, Tanaka H, Numaguchi Y. A case of subacute combined degeneration: MRI findings. *Neuroradiology* 1998;40:398-400.
- 7 Locatelli ER, Laurenro R, Ballard P, Mark AS. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci* 1999;26:60-3.
- 8 Stojavljevic N, Levic Z, Drulovic J, Dragutinovic G. A 44-month clinical-brain MRI follow-up in a patient with B12 deficiency. *Neurology* 1997;49:878-81.
- 9 Marié RM, Le Biez E, Busson Ph, Schaeffer S, Boiteau L, Dupuy B, et al. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. *Arch Neurol* 2000;57:380-2.
- 10 Pema PJ, Horak HA, Wyatt RH. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:894-6.
- 11 Vishnubhakat SM, Beresford HR. Reversible myeloneuropathy of nitrous oxide abuse: serial electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1991;14:22-6.
- 12 Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deutschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:822-7.
- 13 Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:229-45.

Aanvaard op 15 november 2000

Commentaren

De toepassing van genetica in de gezondheidszorg; een nota van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Tweede Kamer

N.J.LESCHOT

Op 5 december 2000 stuurde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een nota naar de Tweede Kamer met de titel: 'De toepassing van genetica in de gezondheidszorg'.¹ Het is een lijvig document dat 103 pagina's omvat. De minister geeft hierin haar reactie op een aantal eerder ontvangen adviezen van de Gezondheidsraad. Dat zijn het advies inzake in-vitrofertilisatie (1998),² het advies inzake DNA-diagnostiek (1998),³ het advies inzake klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing (1999)⁴ en het 'Signalement inzake farmacogenetica' (2000).⁵ Aan dit laatste rapport werd al eerder aandacht besteed in het Tijdschrift.⁶ Daarnaast wordt in de nota gereageerd op een aantal rapporten van het Rathenau Instituut over voorspellende geneeskunde. De nota verschijnt in een tijd waarin het in alle media gonst van de genetica, nu een eerste voorlopige genenkaart van de mens is gepubliceerd.⁷ De goed leesbare nota eindigt met een puntsgewijze standpuntbepaling ten opzichte van de ontvangen aanbevelingen in de genoemde rapporten en een slothoofdstuk met een overzicht van de te nemen maatregelen en beleidsvoorstellen.

DE POSITIE VAN DE CONSUMENT/PATIËNT

Na een inleiding over de genetische technologie in de gezondheidszorg en een hoofdstuk over het internationale

beleid, volgt een lang hoofdstuk 4 met als titel: 'De positie van de consument/patiënt: juridische, ethische en maatschappelijke aspecten'. De juridische aspecten overheersen duidelijk, over ethische aspecten wordt vrijwel niets gezegd. Hier en daar lijkt de jurist zelfs in de medische spreekkamer te hebben plaatsgenomen. In de paragraaf over 'Informatie, toestemming en recht op (niet) weten in de directe hulpverleningsrelatie' gaat de nota bijvoorbeeld vrij diep in op de lastige problemen die zich tussen individuele familieleden kunnen voordoen als er erfelijke aandoeningen voorkomen in de familie. Daarbij schetst de nota de situatie van een kleinkind wiens opa aan een erfelijke ziekte is overleden en die zelf in verband met zijn kinderwens graag zekerheid wil over het risico dat hij loopt de erfelijke factoren over te dragen. De ouder die daar genetisch tussen zit, blijkt in het voorbeeld niet over die informatie te willen beschikken. Vervolgens wordt opgemerkt dat 'vanuit gezondheidsrechtelijke optiek gezien het belang van de hulpvrager in een dergelijke situatie prevaleert, ervan uitgaande dat dit, medisch gezien (in de zin van [be]handelingsopties), van voldoende gewicht is'. Daarmee lijkt het recht van de ouder om niet te weten als sneeuw voor de zon verdwenen. Het is opvallend dat in een beleidsnota dergelijke uitspraken worden gedaan. In feite is bij deze problematiek geen situatie hetzelfde en daarom kunnen algemene juridische regels gemakkelijk hun doel voorbijschieten. Van de klinisch geneticus in de medische spreekkamer mag worden verwacht dat hij of zij zeer goed in staat is om bij dit type vragen samen met de adviesvrager tot een werkbare oplossing te komen.

Academisch Medisch Centrum, afd. Klinische Genetica, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.
Prof.dr.N.J.Leschot, klinisch geneticus (n.j.leschot@amc.uva.nl).