

Dames en Heren, de klinische symptomen van een Epstein-Barr-virusinfectie kunnen misleidend zijn en verward worden met die van maligne lymfoom⁶ of leukemie, zoals de ziektegeschiedenis van deze patiënte demonstreerde. De verwijzende artsen en ook wij zijn bij deze patiënte vooral op het verkeerde spoor gezet door een negatieve Monosticon-reactie. Een eerder uitgevoerde reactie volgens Paul-Bunnell of bepaling van IgM-antistoffen tegen het Epstein-Barr-virus had patiënte en haar ouders wellicht veel leed kunnen besparen.

De auteurs betuigen hun dank aan prof.dr. C. Haanen, hematoloog-internist, en prof.dr. J. van der Veen en dr. J.A. van Loon, afd. Medische Microbiologie, voor het

kritisch doorlezen van het manuscript en hun waardevolle opmerkingen.

LITERATUUR

- 1 Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. New York: Grune & Stratton, 1967.
- 2 Schmitz H, Scherer M. IgM antibodies to Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. Arch Ges Virusforsch 1972; 37: 332-9.
- 3 Banatvala JE, Best JM, Waller DK. Epstein-Barr virusspecific IgM in infectious mononucleosis, Burkitt lymphoma, and nasopharyngeal carcinoma. Lancet 1972; i: 1205-8.
- 4 Siem FH, Brouwer R. Monosticon en mononucleosis infectiosa. Ned Tijdschr Geneesk 1978; 122: 1932-3.
- 5 Langenhuysen MMAC, Snijder JAM. De specificiteit van de Monosticon-reactie. Ned Tijdschr Geneesk 1976; 120: 1839-46.
- 6 Langenhuysen MMAC, Snow GB. Een patiënt met maligne lymphoma? Ned Tijdschr Geneesk 1979; 123: 1633-5.

Aanvaard op 3 juni 1985

Een te voorkomen neurologisch ziektebeeld

P.J. CARPENTIER EN A.E.J. DE JAGER

Dames en Heren,

Neurologische diagnoses worden zelden op grond van het routinelaboratoriumonderzoek gesteld. De meeste neurologische ziektebeelden gaan immers niet gepaard met afwijkingen in bloedbeeld of bloedchemie. De volgende ziektegeschiedenis mag evenwel leren hoe belangrijk dit bloedonderzoek in de neurologische kliniek kan zijn.

Patiënte was 52 jaar toen zij eind augustus 1984 bij ons werd opgenomen. Haar klachten waren twee jaar eerder begonnen. Verschillende malen bezocht zij haar huisarts wegens een stijf gevoel rond de beide enkels, „alsof deze in beton gevat waren”. Deze gewaarwording was langzaam progressief en het was hieraan dat patiënte haar toenemende loopstoornissen toeschreef. Bovendien kreeg zij last van tintelingen in de vingers en „eigenaardige” gevoelens in de benen. Vanaf februari 1984 liep ze met een stok. De loopmoeilijkheden namen dermate toe, dat zij zich ook in huis slecht kon verplaatsen. Bovendien kreeg zij moeite met het ophouden van de urine. In de laatste week voor opname escaleerden de klachten: patiënte kon niet meer op haar benen staan, het strakke gevoel verergerde en de dijnen werden overgevoelig voor aanraking. De toestand was niet langer houdbaar en patiënte meldde zich op eigen initiatief op onze polikliniek.

Bij het onderzoek leek patiënte af en toe weg te suffen. Zij maakte een dysfore indruk. Er waren lichte geheugenstoornissen – zo vertelde zij dat haar klachten pas twee maanden bestonden. Het was zeer

moeilijk een idee te krijgen van de sensibiliteitsstoornissen. De vitale sensibiliteit leek kousvormig verminderd te zijn in de onderbenen, overgaand in een dysesthesie over de dijnen. De gnostische kwaliteiten, met name positie- en vibratiezin, ontbraken in de benen, de vibratiezin was ook verminderd in de armen. De spierkracht was normaal in de armen, in de benen bestond een parese, vooral proximaal. De hielknieproef was door de parese gestoord, maar de stoornis verergerde bij het sluiten van de ogen, als teken van gestoorde positiezin. Met veel steun kon patiënte nog wijdbeens staan, lopen was helemaal niet meer mogelijk. De peesreflexen waren symmetrisch zwak in de armen, kniepeesreflex en achillespeesreflex waren niet opwekbaar. Beiderzijds verliep de voetzoolreflex volgens Babinski, met medullaire automatismen. Bij verder lichamelijk onderzoek waren er geen markante afwijkingen. Het gelaat was grauweel, de tong was rood en glad.

Het bloedonderzoek bij opname liet een normaal hemoglobinegehalte zien (129 g/l) met een hematocriet van 39%, het aantal rode bloedcellen bedroeg $2,6 \times 10^{12}/l$. Het verdere bloedbeeld en de bezinkingsnelheid waren normaal. Het chemisch bloedonderzoek was niet afwijkend, op een verhoging van het LDH na (549 E/l, normaal tot 235 E/l). Het EEG toonde een iets vertraagd achtergrondritme (7,5-8/sec.), zoals voorkomt bij een lichte metabole encefalopathie. Op verdenking van een dreigende dwarslaesie werd de volgende dag een myelogram gemaakt. Dit bracht geen afwijkingen aan het licht. Het onderzoek van de liquor toonde enkel een marginaal verhoogd eiwitgehalte.

De moeilijkheid van dit neurologische beeld was de afwezige peesreflexen met de piramidale symptomen te rijmen en van de gevoelsstoornissen correct te analyseren. Bij een aandoening van de piramideba-

Academisch Ziekenhuis, Neurologische Kliniek, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

P.J. Carpentier, assistent; A.E.J. de Jager, neuroloog.

Correspondentie-adres: A.E.J. de Jager.

nen horen levendige peesreflexen. Het ontbreken van reflexen wijst dan op een ander letsel, dat de peesreflexboog onderbreekt. De vitale-sensibiliteitsstoornis toonde een patroon zoals voorkomt bij polyneuropathie. Hierbij zou dan het ontbreken van de peesreflexen kunnen passen. Inderdaad bevestigde EMG-onderzoek een polyneuropathie. De gnostische sensibiliteit was ook in de armen verminderd, terwijl vitale stoornissen daar ontbraken. Dit wees eerder op een aandoening van de achterstreng. Het zogenaamde bandgevoel om enkels en knieën, dat de eerste klacht van patiënte was, is eveneens kenmerkend voor een aandoening van de achterstreng. Het EEG wees op een cerebrale stoornis, evenals de wisselende vigilantie en de geheugenstoornissen. Het neurologische onderzoek gaf dus aanwijzingen voor afwijkingen op meerdere plaatsen: in de perifere zenuwen, in het myelum (piramidebanen en achterstrengen) en in cerebro.

De diagnose is ondertussen al geleverd door het bloedonderzoek. Het hemoglobinegehalte was weliswaar nog (laag) normaal, maar het aantal rode bloedcellen was duidelijk te laag. Dit werd weerspiegeld in het volume van de erythrocyten (MCV: mean corpuscular volume = hematocrietwaarde/aantal erythrocyten), dat sterk verhoogd was ($127 \mu^3$, normaal $80-96 \mu^3$). Ook het LDH was verhoogd. Deze uitslagen zijn pathognomonisch voor een macrocytaire anemie ten gevolge van vitamine B₁₂- of foliumzuurbrek. Inderdaad bleek het vitamine B₁₂-gehalte in het serum sterk verlaagd te zijn (20 pmol/l, normaal minimaal 170 pmol/l); het foliumzuurgehalte was normaal.

Zoals bekend veroorzaakt een vitamine B₁₂-deficiëntie het klassieke beeld van de gecombineerde strengdegeneratie, met aantasting van achterstrengen en piramidale banen. Daarnaast ontstaat een polyneuropathie, zoals ook bij patiënte. Minder bekend is dat deze polyneuropathie veel vaker voorkomt (in 65% der gevallen) dan de myelumaandoening (16%).¹ Bovendien heeft een deel van de patiënten een organisch psychosyndroom, dat in zeldzame gevallen zelfs het beeld overheerst.²

De voornaamste oorzaak van vitamine B₁₂-gebrek in de westerse bevolking is de klassieke pernicioze anemie (ziekte van Addison-Biermer).³ De deficiëntie ontstaat in dit geval door een atrofische gastritis, die op een auto-immuunproces berust. Dit leidt tot het afsterven van de pariëtale cellen in het maagslijmvlies, met uitvallen van de secretie van intrinsic factor (IF), die essentieel is voor de resorptie van vitamine B₁₂ verder in de darm. Het is voornamelijk een ziekte van oudere mensen (beginleeftijd 50 tot 60 jaar). Deze diagnose werd bij onze patiënte bevestigd door het verhoogde gastrinegehalte in het serum (wijzend op atrofische gastritis) en door de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen de pariëtale cel (APCA) en tegen IF. De Schilling-test (waarbij de mate van opname van oraal toegediende vitamine B₁₂ al dan niet gekoppeld aan IF wordt bepaald) bewees het specifiek ontbreken van IF.

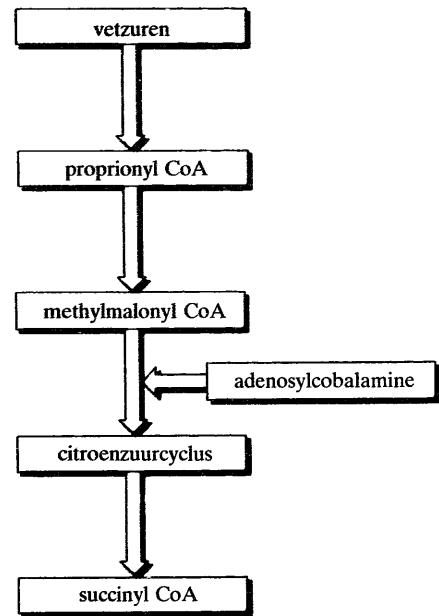


Fig. 1. Gebrek aan adenosylcobalamine geeft stapeling van methylmalonyl-CoA en precursors daarvan.

Vitamine B₁₂ of cyanocobalamine heeft in het menselijk organisme een dubbele functie.⁴ Dit is weerspiegeld in de 2 metabool actieve vormen: adenosylcobalamine en methylcobalamine. Adenosylcobalamine speelt een rol in de vetzurstofwisseling (fig. 1). Ontbreken ervan leidt tot vorming van abnormale vrije vetzuren, welke ingebouwd worden in de celmembranen en de myeline van het zenuwstelsel. Dit heeft een diffuse aantasting van de axonen en de witte stof tot gevolg, niet alleen in de medulla spinalis, maar ook in de perifere zenuwen en eveneens in de hersenen.⁵ Omdat de piramidebanen en de achterstrengen sterk gemyeliniseerd zijn, lijden zij het meest onder de myelinebeschadiging. Ook het autonome zenuwstelsel kan aangetast zijn, wat zich kan uiten in mictiestoornissen.

Methylcobalamine is een cofactor bij de vorming van tetrahydrofoliumzuur, dat noodzakelijk is voor de vorming van DNA-bouwstenen (fig. 2). Stoornis in de vorming van DNA zal zich uiten in de snel delende weefsels. Het beenmerg toont dan de karakteristieke morfologische afwijkingen van de megaloblastische

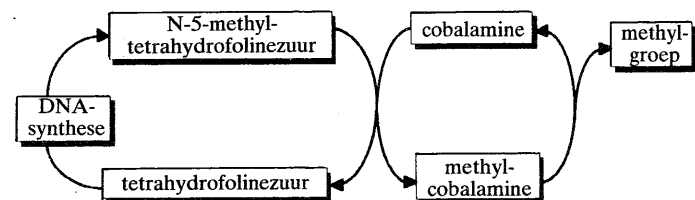


Fig. 2. Gebrek aan cobalamine belemmert de demethylering van N-5-methyl-tetrahydrofolinezuur. Hierdoor wordt te weinig tetrahydrofolinezuur gevormd met als gevolg een stoornis in de DNA-synthese. Toevoeging van extra tetrahydrofolinezuur kan dit laatste voorkomen.

hematopoëse, met macrocytose van de rode bloedcellen en verhoogd vrijkomen van LDH (door versnelde afbraak van deze abnormale erythrocyten). Een vroeg teken is het groter worden van het MCV: men moet zich niet door een normaal Hb-gehalte laten misleiden!⁶ Tekort aan foliumzuur veroorzaakt nagenoeg dezelfde hematologische afwijkingen. Daarbij komt nog dat foliumzuurgebrek eveneens neuropsychiatrische ziektebeelden kan veroorzaken (affectieve stoornissen, organische psychosyndromen, polyneuropathie en, zeer zelden, gecombineerde strengdegeneratie).⁷

De dubbele functie van vitamine B₁₂ verklaart het voorkomen van neurologische en hematologische afwijkingen in geval van deficiëntie. Meestal overheerst de hematologische stoornis het klinische beeld, soms de neurologische letsels.⁸ Hoe dit verschil ontstaat, is niet geheel duidelijk; waarschijnlijk speelt foliumzuur hierbij een rol. Foliumzuur kan de hematologische afwijkingen corrigeren (zie fig. 2), maar heeft geen invloed op de neurologische symptomen. Patiënte had echter – voor zover bekend – geen extra foliumzuur toegediend gekregen of vitaminepreparaten gebruikt.

Hoe ging het nu verder met patiënte? Zodra de diagnose werd vermoed, werd gestart met intramusculaire injectie van vitamine B₁₂ (hydroxycobalamine 1000 µg dagelijks, later minder vaak). De reactie in het bloedbeeld was opvallend (en bewijzend voor de diagnose): het aantal reticulocyten steeg sterk in enkele dagen, wijzend op verhoogde bloedaanmaak. Dit werd gevolgd door het toenemen van het aantal erythrocyten en een langzaam normaal worden van het MCV (fig. 3). Ook het neurologische beeld verbeterde: het hinderlijke gevoel in de benen verdween en de parese en vitale-sensibiliteitsstoornissen verdwenen eveneens in enkele maanden. De gnostische sensibiliteit herstelde in de armen en verbeterde aanmerkelijk in de benen. Patiënte kreeg meer controle over de benen en leerde opnieuw staan en lopen. Het bewustzijn werd in korte tijd normaal; patiënte werd veel actiever en de EEG-afwijkingen verdwenen.

Deze klinische les wil aantonen dat de gecombineerde strengziekte wel degelijk nog bestaat en zodanige vorm kan aannemen dat ze zich als een dreigende dwarslaesie presenteert. De hematologische verschijnselen zijn in wisselende mate aanwezig, zodat ze op het eerste gezicht gemist kunnen worden: de waarde van het MCV voor de vroege diagnostiek kan niet voldoende onderstreept worden. Het belang van de diagnose hoeft geen betoog: de ziekte die vroeger wegens haar altijd dodelijke afloop pernicious (verderfelijk) werd genoemd, is tegenwoordig uitstekend te behandelen (1 intramusculaire injectie vitamine B₁₂ per maand, levenslang). Als de diagnose

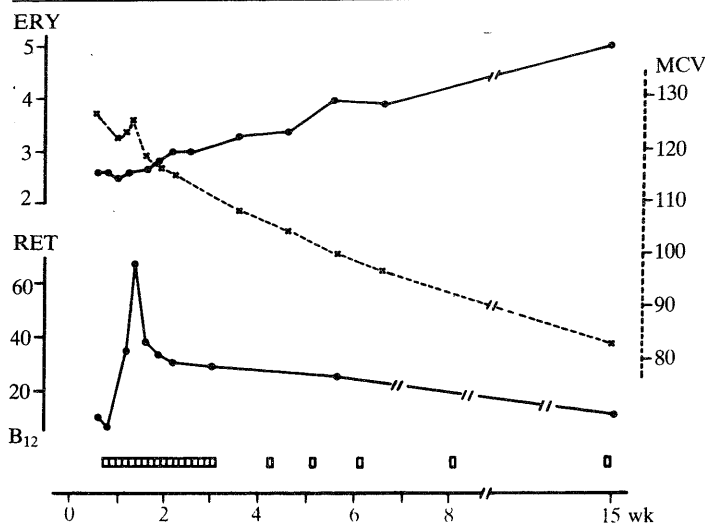


Fig. 3. Verloop van het bloedbeeld met reticulocytencrisis na toediening van vitamine B₁₂. ERY = aantal erythrocyten $\times 10^{12}/l$; RET = aantal reticulocyten in % van het aantal erythrocyten; MCV = mean corpuscular volume.

tijdig wordt gesteld, zijn er geen restverschijnselen.⁸ Dit was bij onze patiënte niet het geval. Hoewel ze nu weer zelfstandig kan lopen, blijven er stoornissen in de positiezin, die de gang atactisch maken. Een vroegtijdig herkennen van patiëntes klachten (bandgevoel, paresthesieën) als sensibiliteitsstoornis had kunnen leiden tot snellere verwijzing. Ook ware het wijzer geweest wanneer wij in de kliniek eerst de bloedmorfologie nader hadden bestudeerd, alvorens een myelogram aan te vragen. Zelden is het mogelijk een neurologische klacht door een eenvoudig bloedonderzoek te verklaren. Deze gelegenheden mogen niet worden gemist.

Met dank aan prof.dr. H.J.G.H. Oosterhuis, drs. J.W. Snoek en dr. M. Bins voor hun kritisch commentaar.

LITERATUUR

- Shorvon SD, Carney MWP, Chanarin I, Reynolds EH. The neuropsychiatry of megaloblastic anemia. *Br Med J* 1980; 281: 1036-8.
- Evans DL, Edelson GA, Golden RN. Organic psychosis without anemia or spinal cord symptoms in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 218-20.
- Roach ES, McLean WT. Neurologic disorders of vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 1982; 25: 111-5.
- Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Thorn GW, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 10th ed. Tokyo: McGraw-Hill, 1983: 1853-60.
- Adams RD, Victor M. The neurologic manifestations of vitamin B₁₂ deficiency. In: Adams RD, Victor M, eds. *Principles of neurology*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1981: 717-9.
- Rustgi RN, Bettigole RE. Nonanemic pernicious anemia, delay in diagnosis. *NY State J Med* 1981; 12: 1739-42.
- Pincus JR. Folic acid deficiency: a cause of subacute combined system degeneration. In: Botez MI, Reynolds EH, eds. *Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine*. New York: Raven Press, 1979: 427-34.
- Soesbergen RM van. Conferenties en demonstraties: dreigende dwarslaesie? *Ned Tijdschr Geneesk* 1971; 115: 1192-4.

Aanvaard op 20 mei 1985