

Een 34-jarige vrouw met een epileptisch insult

M.T. Flohil en J.G. Imanse

Dit artikel beschrijft een bekende maar zeldzame vorm van neurosarcoïdose. Een 34-jarige Surinaamse vrouw met een blanco voorgeschiedenis presenteerde zich met een gegeneraliseerd tonisch-klonisch insult op de afdeling Spoedeisende Hulp. In de periode hierna ontstonden geleidelijk klachten van hoofdpijn, gevoelsstoornissen in de rechterarm en woordvindstoornissen. Door omstandigheden werd echter pas twee maanden later een MRI van de hersenen met contrast verricht. De scan liet in de linkerhemisfeer en in de hersenvliezen verschillende aankleurende laesies, met omringend oedeem zien. Voor de uiteindelijke diagnose werd besloten tot een open hersenbiopsie. Pathologisch onderzoek liet een granulomateuze ontsteking zien, die past bij neurosarcoïdose. De patiënte werd vervolgens succesvol behandeld met prednison.

Twee jaar later kreeg zij opnieuw klachten van hoofdpijn en gevoelsstoornissen in de rechterarm. Een CT-scan van de hersenen liet een afwijking zien die paste bij een recidief.

Aangezien bij de patiënte sprake was van een intracerebrale laesie met bekende histologie, kan men spreken van 'definite' neurosarcoïdose. Een neurosarcoïdose kan dus recidiveren. Over de behandeling en de controle bestaan voornamelijk geen richtlijnen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:20-4)

Inleiding

Sarcoïdose (ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann) is een granulomateuze ontsteking, waarvan de etiologie niet geheel duidelijk is. Vrijwel altijd is er sprake van een intrapulmonale haard, maar in 5-15% van de gevallen is ook het zenuwstelsel aangedaan.¹ Aangezien de symptomen waarmee neurosarcoïdose zich kan manifesteren erg divers zijn, is het moeilijk de definitieve diagnose te stellen.

Een bekende locatie van neurosarcoïdose is het hersenparenchym. De klinische verschijnselen die gerelateerd zijn aan deze lokalisatie, komen vaak overeen met de eerste symptomen van een ruimte-innemend proces in algemene zin.

De hier beschreven casus beschrijft de intracerebrale manifestatie van neurosarcoïdose. Vervolgens wordt enige achtergrondinformatie gegeven over de diagnostiek en de behandelingsmogelijkheden van neurosarcoïdose.

Ziektegeschiedenis

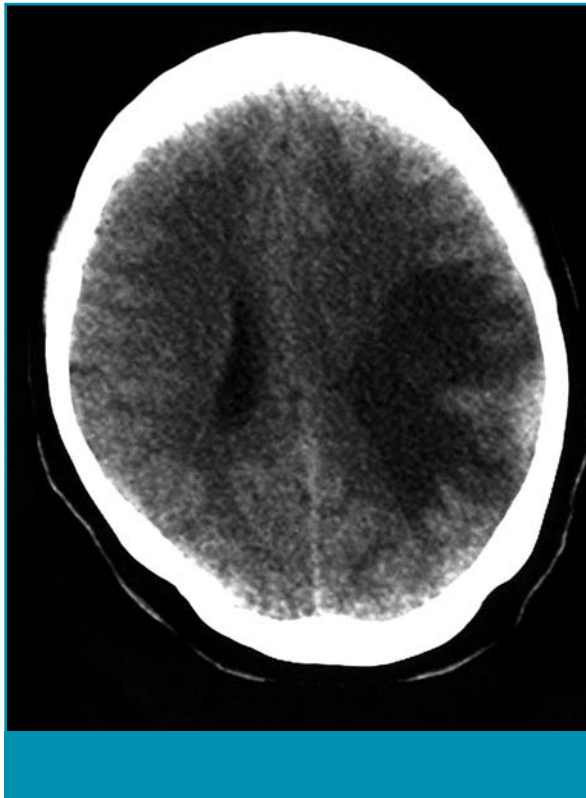
De patiënte is een 34-jarige Surinaamse vrouw met een blanco voorgeschiedenis. Zij meldde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) in verband met een enkele minuten durende aanval van bewustzijnsverlies, die gepaard ging met trekkingen in armen en benen beiderzijds en een tongbeet. Na afloop was zij somnolent en verward. Zij had zo iets nooit eerder meegemaakt, was verder gezond en gebruikte geen medicatie.

Bij onderzoek op de SEH werd een somnolente vrouw gezien met een tongbeet. Bij overig neurologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het oriënterende laboratoriumonderzoek was normaal. Het EEG toonde focale afwijkingen, links meer dan rechts, maar geen specifieke epileptiforme afwijkingen. Zij werd vervolgens behandeld met valproïnezuur 500 mg 2 dd. Een CT-scan van de hersenen werd poliklinisch op korte termijn afgesproken. De vrouw

Auteurs: mw. drs. M.T. Flohil en dr. J.G. Imanse, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dr. J.G. Imanse, neuroloog, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Postbus 95500, 1090 HM Amsterdam, tel.: , e-mailadres: j.g.imanse@olvg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.



Figuur 1. CT-scan van de hersenen van de patiënte. Op de uit Suriname afkomstige scan is met name pariëtaal vingervormig oedeem zichtbaar en massawerking op zijventrikel/achterhoorn links.

vertrok echter onverwachts naar Suriname en verscheen niet op de gemaakte afspraak enkele dagen later.

Tijdens haar verblijf in Suriname kreeg zij last van hoofdpijn en bovendien nog tweemaal een waarschijnlijk gegeneraliseerd epileptisch insult. Een in Suriname verrichte CT-scan van de hersenen (zonder contrast), liet een grote laesie links pariëtaal zien met veel oedeem (zie *Figuur 1*). Er was sprake van massawerking en het beeld was verdacht voor een ruimteinnemend proces.

Na terugkomst uit Suriname werd de vrouw precies twee maanden na haar eerste insult, teruggezien op de polikliniek. Zij had toen de volgende klachten: continue hoofdpijn links, concentratiestoornissen, woordvindstoornissen, tintelend/doof gevoel aan de rechterarm. Inmiddels had zij dus in totaal driemaal een epileptisch insult doorgemaakt.

Bij neurologisch onderzoek maakte de patiënte een trage indruk en zij had expressieve fatische stoornissen. De vitale sensibiliteit was gestoord in de rechterarm. Hersenzenuwen, motoriek en coördinatie waren normaal. Het reflexpatroon was symmetrisch laag met normale voetzoolreflexen beiderzijds.

Het laboratoriumonderzoek liet een BSE van 27 zien, terwijl de overige bepalingen normaal waren (inclusief 'C-reactive protein' en het leukocytenaantal). Het serologische onderzoek naar lues en HIV was negatief, net als de reactie van Mantoux.

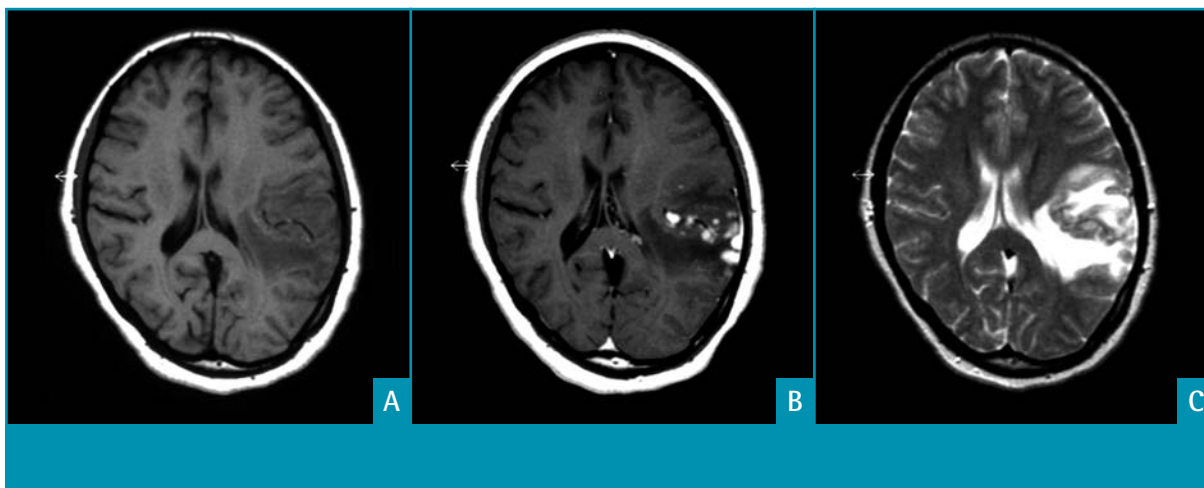
Een MRI met gadolinium liet links temporaal, pariëtaal en frontaal perifeer gelegen aankleurende laesies zien, die omgeven waren door veel oedeem (zie *Figuur 2*, pagina 22). Op dat moment werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan een ruimte-innemend proces van ofwel maligne ofwel infectieuze origine, met tevens leptomenigeale lokalisatie. De liquor die vervolgens werd afgenomen was normaal, zonder pathologische cellen.

De mammografie die gemaakt was in het kader van onderzoek naar een eventuele primaire tumor, bleek normaal en op de CT-scan van de thorax werden intrapulmonaal multipole kleine noduli gezien en links ter plaatse van de hilus een vergrote lymfeklier. De longarts die in consult werd geroepen, vond deze laesies atypisch en moeilijk benaderbaar. Daarom werd afgezien van broncho-alveolaire lavage (BAL) of weefselbiopsie.

Uiteindelijk werd besloten een diagnostisch hersenbiopst te verrichten. Tijdens de operatie werd met een vriescoupeonderzoek duidelijk dat het ging om een intracerebrale granulomateuze ontsteking. Microscopisch waren multipole granulomen waarneembaar in het gebiopteerde weefsel, gevuld met reuscellen, epitheloïde cellen, lymfocyten en macrofagen (zie *Figuur 3*, pagina 22). Dit beeld is typisch voor sarcoïdose en in dit geval met intracerebrale en leptomenigeale manifestaties. Retrospectief zouden ook de pulmonale afwijkingen onderdeel kunnen zijn van een pulmonale sarcoïdosedelocalisatie. In overleg met de longarts werd gestart met prednison 40 mg 1 dd. De vrouw herstelde hierna spoedig.

De vrouw gebruikte gedurende vier maanden prednison (40 mg 1 dd) en valproïnezuur (500 mg 2 dd). Zij was daarna geheel klachtenvrij. De prednison werd langzaam afgebouwd en zeven maanden later gebruikte zij alleen nog anti-epileptica. Een controle CT-scan van de hersenen liet op dat moment, behoudens status na trepanatie links pariëtaal, geen afwijkingen zien.

Na ruim anderhalf jaar zonder klachten kreeg de vrouw opnieuw last van hoofdpijn en tintelingen in de rechterarm. Een CT-scan van de hersenen liet links pariëtaal opnieuw een grote laesie zien met oedeem en massawerking (zie *Figuur 4*, pagina 23). Dit beeld kon passen bij een recidief. Opnieuw werd gestart met prednison 40 mg 1 dd. De klachten verbeterden opnieuw spoedig.



Figuur 2. MRI van de hersenen van de patiënte. A. T1-gewogen beeld, B. T1-gewogen beeld aangekleurd met gadolinium en C. T2-gewogen beeld aangekleurd met gadolinium. Links pariëtaal maar ook fronto-temporaal zijn verschillende ook perifeer gelegen laesies zichtbaar die scherp aankleuren na toediening van contrast. Bovendien is veel oedeem zichtbaar.

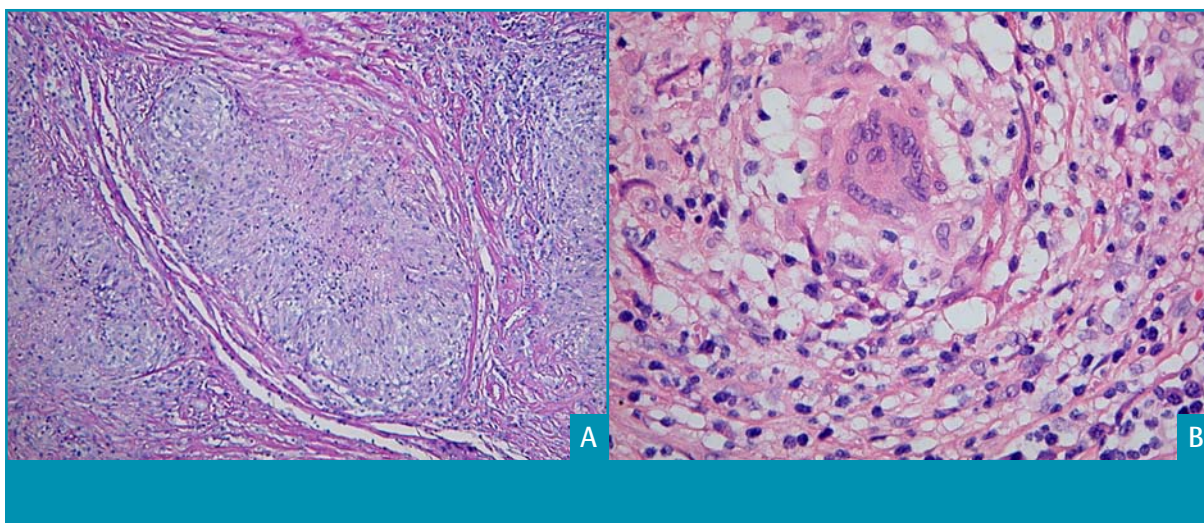
Bespreking

Sarcoïdose kan zich in vrijwel alle organen manifesteren met als bekendste lokalisatie de longen. Het zenuwstelsel is bij 5-15% van de sarcoïdosepatiënten aangedaan. Uit diverse studies blijkt echter dat dit aantal mogelijk een stuk hoger ligt. Bij post-mortemstudies van sarcoïdosepatiënten zonder neurologische afwijkingen werden bij ongeveer 50% neuropathologische afwijkingen gevonden.¹

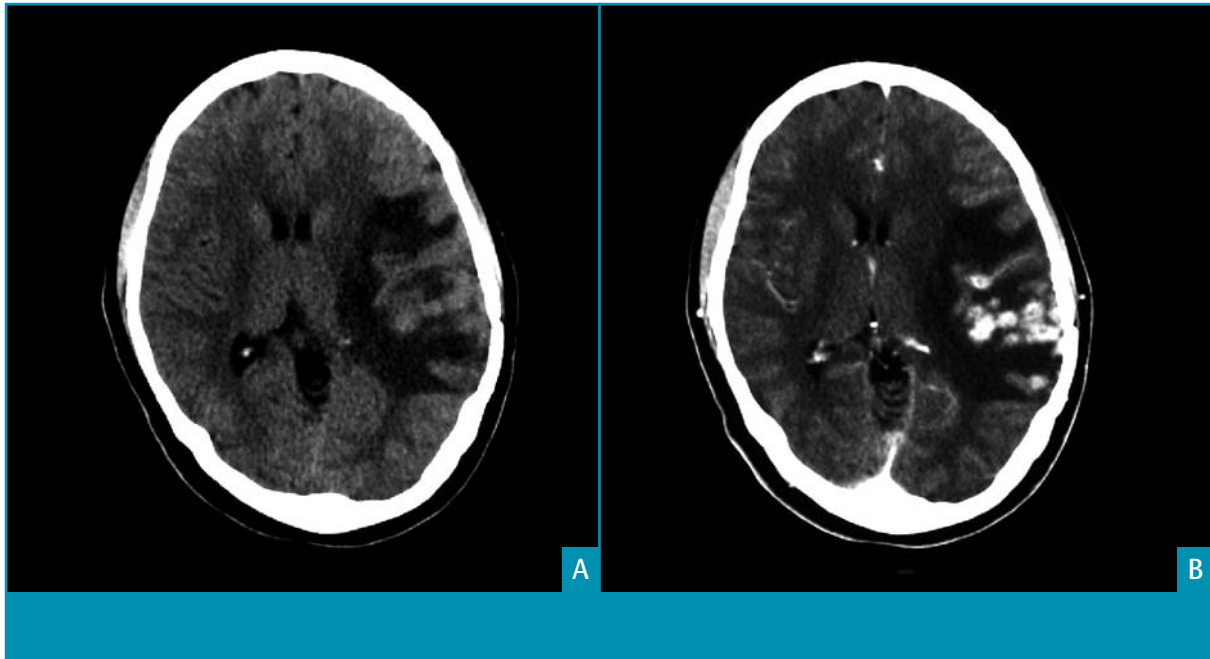
Sarcoïdose kan zich overal in het zenuwstelsel ontwikkelen. In eenderde van de gevallen kunnen verschillende locaties in het zenuwstelsel aangedaan zijn. Bovendien is er vrijwel altijd sprake van een sarcoïdosehaard in longen, lymfklieren, huid,

en/of ogen. Opvallend is dat bij 50% van de neurosarcoïdosepatiënten, de neurologische verschijnselen de eerste uiting van sarcoïdose blijken te zijn. Retrospectief worden dan ook vaak laesies in andere organen gevonden.² Hersenzenuwuitval is met 50-75% de meest voorkomende neurologische verschijningsvorm. Het gaat dan vooral vaak om uitval van de n. facialis en de n. opticus.

Bijna 50% van de neurosarcoïdosepatiënten heeft klinische verschijnselen die passen bij een intraparenchymateuze laesie zoals ook bij de hier beschreven patiënte. Vaak uit dit zich als diabetes insipidus of panhypopituitarisme, aangezien de laesie zich bij



Figuur 3. A. Histologisch beeld van het granuloom dat omgeven is door bindweefselstrengen en gevuld met cellen (epitheloïde cellen, plasmacellen en lymfocyten). B. Detailopname van de inhoud van het granuloom. Typisch is de centraal gelegen reuscel met verscheidene kernen. Tevens zijn multipole epitheloïde cellen (langgerekt van uiterlijk), plasmacellen en lymfocyten zichtbaar.



Figuur 4. CT-scans van de hersenen van de patiënte, anderhalf jaar na de initiële klachten. A. Met name links pariëtaal is oedeem met massawerking zichtbaar. B. Na toediening van contrast is felle aankleuring, met name corticaal, zichtbaar. Te zien is een compressie op het laterale ventrikel en een mediane verschuiving naar rechts van 6 mm.

voorkeur ter plaatse van de hypothalamus/hypofyse bevindt.³ Symptomen ontstaan zowel door compressie van het granuloom op de omgevende structuren als door infiltratie in de directe omgeving.

Het kan soms erg moeilijk zijn tot de diagnose te komen. De diagnostische waarde van laboratoriumonderzoek is vrij laag. Een verhoogd ACE heeft bijvoorbeeld, in tegenstelling tot bij pulmonale sarcoïdose, een lage voorspellende waarde. Als voornaamste liquorafwijkingen kan een lichte lymfocyttaire pleiocytose gevonden worden, een hoge eiwitconcentratie en soms een verlaagd glucosegehalte. Oligoklonale banden en een verhoogde IgG-index kunnen ook aanwezig zijn. Bij ongeveer de helft van de patiënten is het ACE in de liquor verhoogd, maar aangezien dit ook bij infecties en tumoren van het zenuwstelsel kan worden gevonden, is ook dit niet specifiek voor neurosarcoïdose. Bovendien zijn er geen gegevens bekend over de waarde van ACE bij sarcoïdosepatiënten zonder neurologische symptomen.¹

In 1999 zijn door Zajicek et al. criteria opgesteld, waaraan voldaan moet worden om de diagnose neurosarcoïdose te kunnen stellen.⁴ Het gaat om drie groepen:

- 'possible': neurosarcoïdose is mogelijk gezien de klinische verschijnselen en/of afwijkingen in liquor, of afwijkingen op MRI van de hersenen. Eventuele andere oorzaken zoals een infectie of

maligniteit, zijn echter niet uitgesloten en de diagnose sarcoïdose is niet histologisch bevestigd.

- 'probable': neurosarcoïdose is mogelijk gezien de klinische verschijnselen en/of afwijkingen in liquor, of afwijkingen op MRI van de hersenen. Andere oorzaken zijn echter uitgesloten. Verder is of de diagnose sarcoïdose histologisch bevestigd door een niet-neurologische locatie, of is de diagnose systemische sarcoïdose gesteld met een aantal algemene sarcoïdosecriteria.
- 'definite': neurosarcoïdose is zeker, gezien de klinische verschijnselen, de bevindingen bij aanvullende diagnostiek en de bij sarcoïdose passende histologische afwijkingen die verkregen zijn uit het zenuwstelsel.

Er bestaan geen prospectieve gecontroleerde studies met betrekking tot de behandeling van neurosarcoïdose. Aangeraden wordt te starten met prednison, 1 mg/kg/dg. Dit is meestal hoger dan de dosering die geadviseerd wordt bij pulmonale sarcoïdose (namelijk 40 mg/dg). Evaluatie vindt plaats na 6-8 weken. Indien het beloop tot op dat moment gunstig is, kan de behandeling nogmaals 6-8 weken gecontinueerd worden. Vervolgens kan gestart worden met afbouwen (5 mg per 2 weken).¹

Indien de respons op prednison matig tot slecht is, kan een alternatieve medicamenteuze behandeling worden toegevoegd. Dit kan in de vorm van cyto-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Neurosarcoïdose is een moeilijk te stellen diagnose. Met behulp van de bekende criteria kan een inschatting gemaakt worden met betrekking tot de waarschijnlijkheid.
2. Een intracerebrale sarcoïdosedlocatie kan veel overeenkomsten hebben met de kliniek en beeldvorming die passen bij een intracerebraal ruimte-innemend proces.
3. Neurosarcoïdose heeft de mogelijkheid te recidiveren.

toxische medicatie (zoals methotrexaat of azathioprine) of immunomodulerende medicatie (zoals hydroxychloroquine of infliximab). Er bestaan geen dubbelblinde studies over welk van deze middelen het beste zou werken.

Radiotherapie van de schedel en hersenen is een behandelmogelijkheid die in aanmerking komt, indien de hier beschreven medicatie onvoldoende werkzaam blijkt te zijn. Er zijn hierover diverse positieve resultaten beschreven, echter alleen in casestudy's. Een operatieve behandeling van een intracraniale laesie is alleen geïndiceerd, indien sprake is van een levensbedreigende situatie zoals inklemming of een acute hydrocephalus.^{1,4-6}

Het beloop en de prognose van neurosarcoïdose zijn sterk afhankelijk van de neurologische lokalisatie. Bij ongeveer tweederde van de neurosarcoïdosepatiënten beperkt de aandoening zich tot een eenmalige goed op therapie reagerende episode. Dit geldt vooral in het geval van neuritis cranialis. Het overige eenderde deel verloopt chronisch 'relapsing-remitting' of progressief. Vaak blijkt dan ook sprake te zijn van een recidief. Voornamelijk van laesies in het parenchym en/of de hersenvliezen is beschreven dat zij een slechte prognose hebben. In ongeveer 10% van de gevallen leidt neurosarcoïdose of de directe behandeling hiervan tot een dodelijke afloop.³

Conclusie

De symptomatologie van neurosarcoïdose is zeer divers en de diagnose is soms moeilijk te stellen. Het is belangrijk om voor ogen te houden dat intracraniale neurosarcoïdose zich klinisch en radiologisch kan manifesteren als een ruimte-innemend proces met omringend oedeem.

Tevens kan van deze casus geleerd worden dat neurosarcoïdose de mogelijkheid heeft te recidiveren. Antwoord op de vraag hoe lang behandeld moet worden en hoe lang en hoe frequent controle moet plaatsvinden, is niet duidelijk. Hierover bestaan in de literatuur nog geen richtlijnen.

Referenties

1. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.
2. Stern BJ. Neurological complications of sarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:311-6.
3. Stern BJ. Neurologic sarcoidosis 2004, version 12,3. Up to Date. Te raadplegen op <http://www.uptodate.com>
4. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, et al. Central nervous system sarcoidosis-diagnosis and management. *Q J Med* 1999;92:103-17.
5. Kellinghaus C, Schilling M, Ludemann P. Neurosarcoidosis: clinical experience and diagnostic pitfalls. *Eur Neurol* 2004; 51:84-8.
6. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001;248:363-72.

Ontvangen 4 augustus 2005, geaccepteerd 28 september 2005.



Kinderhulp geeft een beetje gewoon geluk aan kinderen in moeilijke of bijzondere thuissituaties. Steunt u Kinderhulp daarbij?

giro 404040

tel 0570-611899
www.kinderhulp.nl

