

Een patiënt met een verdwijnende laesie in het corpus callosum

A patient with a transient lesion in the corpus callosum

J. van Hoey Smith-van de Wetering, J.A.F. Coebergh, P.W. Wijermans, W. Taal

Samenvatting

In deze bijdrage wordt de ziektegeschiedenis beschreven van een patiënte met een bij toeval op MRI-cerebrum gevonden reversibele laesie in het splenium van het corpus callosum, waarvan zij geen neurologische klachten ondervond. Aangezien dergelijke laesies in het splenium van het corpus callosum over het algemeen asymptomatisch en meestal volledig reversibel zijn, is kennis van de etiologie en van het natuurlijk beloop belangrijk, ook ter voorkoming van overbodige invasieve diagnostiek en therapeutische interventies. Aangezien er in de huidige praktijk steeds frequenter MRI-onderzoek van de hersenen verricht wordt, zal dit verschijnsel steeds vaker worden gezien. Dit artikel geeft eveneens een overzicht van de recente literatuur met betrekking tot de etiologie en het natuurlijk beloop van dergelijke laesies.

Tijdschr Neurol Neurochir 2012;113:209-15.

Summary

In this article the history of a patient in whom accidentally a transient lesion in the splenium of the corpus callosum was found is described. The patient did not experience any neurological symptoms. Based on recent literature, the aetiology and natural history of this kind of lesions in the corpus callosum are described. Since such lesions in the splenium of the corpus callosum are generally asymptomatic and usually completely reversible, it is important to recognize these lesions to prevent unnecessary investigations and interventions.

Inleiding

Niet aankleurende focale laesies op MRI-cerebrum in het splenium van het corpus callosum worden bij verschillende onderliggende aandoeningen gezien, waaronder osmotische myelinolyse, hypoglykemie,

ondervoeding, elektrolyetstoornissen, virale encefalitis, maar ook bij epileptische insulden en toxiciteit van cytostatica.¹⁻⁶ In de literatuur lijkt snelle spiegelverandering van anti-epileptica de meest voorkomende

Auteurs: mw. drs. J. van Hoey Smith-van de Wetering, arts-assistent Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, dhr. drs. J.A.F. Coebergh, neuroloog St. Peters Hospitals, Ashford, United Kingdom, dhr. dr. P.W. Wijermans, internist-hematoloog Haga Ziekenhuis, Den Haag, dhr. drs. W. Taal, neuro-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed Oncologisch Centrum, Rotterdam.

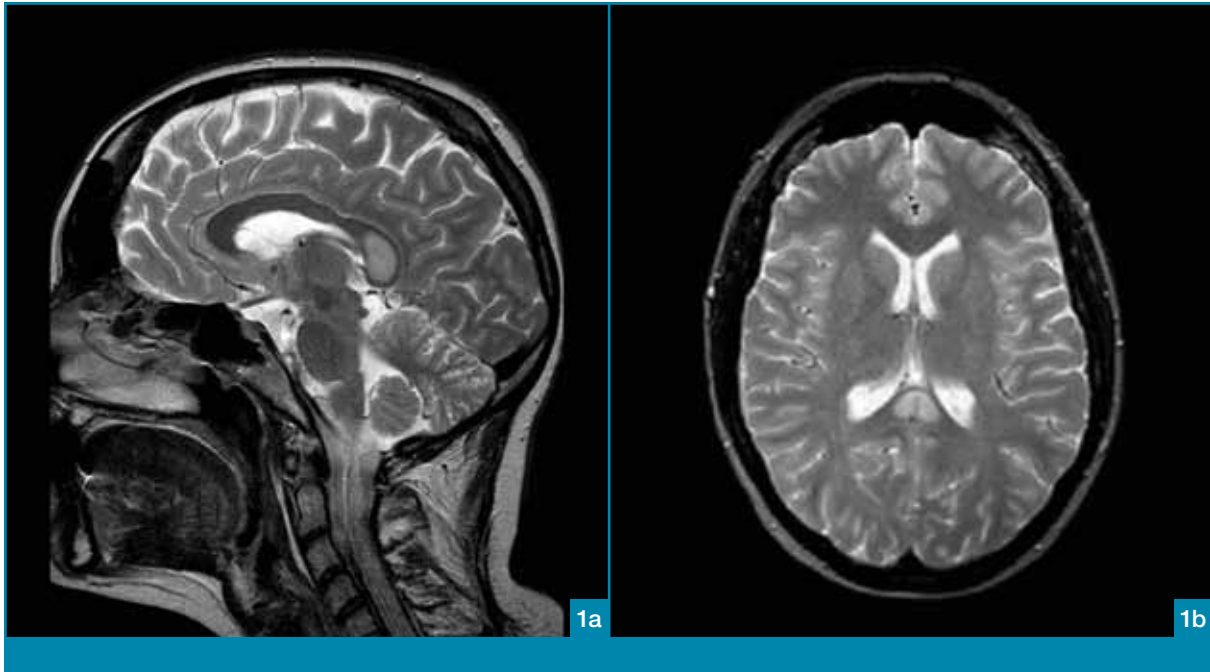
Correspondentie graag richten aan: mw. drs. J. van Hoey Smith, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Neurologie, J3R- kamer 167, Postbus 2300 RC Leiden, tel: +31(0)71-526 21 43, email: j.van_hoey_smith-van_de_wetering@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: onttrekking anti-epileptica, reversibele laesie splenium corpus callosum.

Keywords: antiepileptic drug withdrawal, transient lesion splenium corpus callosum.

Ontvangen 20 augustus 2010, geaccepteerd 5 maart 2012.



Figuur 1a. MRI-cerebrum (sagittale doorsnede, T2-gewogen opname) bij een 25-jarige patiënte laat na een doorgemaakt posterieur reversibel encefalopathiesyndroom een asymptotische, vrij scherp begrensde hyperintense laesie dorsaal in het splenium van het corpus callosum zien.

Figuur 1b. MRI-cerebrum (transversale doorsnede, T2-gewogen opname) van dezelfde laesie als in figuur 1a.

oorzaak te zijn. Een gemeenschappelijke etiologie van laesies in het splenium van het corpus callosum bij deze onderliggende aandoeningen is niet bekend.¹ Hoewel focale laesies in het splenium van het corpus callosum gepaard kunnen gaan met verschillende neurologische symptomen, zijn deze laesies meestal asymptomatisch.²

Ziektegeschiedenis

Bij een vrouw van 25 jaar werd tijdens de 31^e week van de zwangerschap de diagnose acute lymfatische leukemie (ALL) gesteld. Bij 32 weken zwangerschap werd door middel van een sectio caesarea een gezonde dochter geboren. Zij startte twee dagen later met de inductiebehandeling van drie weken bestaande uit intraveneuze toediening van asparaginase, vincristine, daunorubicine en cyclofosfamide. Daarnaast kreeg zij wekelijks profylactische, intrathecale behandelingen met dexamethason en methotrexaat. De totale behandeling zou volgens het HOVON 70-protocol twee jaar in beslag nemen. Drie weken na de start van de inductiechemotherapie en drie dagen na de laatste intrathecale toediening van methotrexaat en dexamethason werd de patiënte somnolent en met

een tongbeet in bed aangetroffen. Zij maakte vervolgens nog een insult door waarbij zij tot driemaal toe een geforceerde hoofddraai naar links maakte gedurende 30 seconden met daarna een relaxatie. Bij testen aan bed bleek de visus aan beide ogen zeer slecht met in fundo scherpe papillen. In de loop van de dag steeg de tensie van 120/80 mmHg naar 160/90 mmHg. Evenals in voorgaande dagen werden bij laboratoriumonderzoek een licht verhoogd ureum (9,8 mmol/l) en leverfunctiestoornissen (γ -GT 150 U/l, LDH 270U/l, ALAT 75 U/l) gezien. Zo ook een leukopenie (L $0,6 \times 10^9/l$), een laag Hb (Hb 5,3 mmol/l) en een laag trombocytengetal (T $138 \times 10^9/l$) in het bloedbeeld.

Op de MRI-cerebrum werden beiderzijds in het stroomgebied van zowel de arteria cerebri posterior als beiderzijds hoogparietaal in het stroomgebied van de arteria cerebri anterior op T2-gewogen opnames vlekkerige corticale en subcorticale hyperintense laesies zonder oedeem gezien.

De diagnose posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) werd gesteld op basis van de relatief verhoogde bloeddruk, corticale blindheid, epileptische insulten en de MRI-afwijkingen. Zij werd opgeladen met fenytoïne, wat vervolgens werd gecontinueerd in

Tabel 1. Klinische verschijnselen van een laesie in het splenium van het corpus callosum (van boven naar beneden: van veel voorkomend tot sporadisch voorkomend).

asymptomatisch
verwardheid
agitatie
ataxie
insulten
disconnectiesyndroom
dysartrie
hoofdpijn
bewustzijnsstoornis
vermoeidheid
mutisme
hallucinaties

de dosering van tweemaal daags 150 mg. Tevens werd gestart met bloeddrukverlagende therapie middels labetalol. Er deden zich geen insulten meer voor en binnen een etmaal herstelden de afwijkingen bij het neurologisch onderzoek geheel. De fenytoïnespiegel twee dagen na de start was 25 mg/l (streefwaarden 8-20 mg/l). Vanwege mogelijke interacties met de chemotherapie werd de fenytoïne na een week behandeling in enkele dagen omgezet naar levetiracetam tweemaal daags 500 mg.

Twee weken na de insulten werd de chemotherapie (asparaginase, vincristine, daunorubicine en cyclofosfamide intraveneus) herstart. Dit verliep zonder problemen.

Ook werd ongeveer drie weken na de insulten ten gevolge van PRES een controle MRI-scan gemaakt. De laesies passend bij PRES waren volledig verdwenen, maar een nieuwe laesie werd gezien dorsaal in het corpus callosum, scherp begrensd en hyperintens op T2-gewogen en zonder aankleuring op T1-gewogen opnamen na gadolinium. De laesie op de T2-gewogen opnamen was ongeveer 2x1,3 cm groot in het coronale vlak met geringe ruimte-innemende werking (zie *Figuur 1a en 1b, pagina 210*).

Tabel 2. Oorzaken geassocieerd met een laesie in het splenium van het corpus callosum.

gebruik en snelle onttrekking anti-epileptica
insulten
alcoholmisbruik
ondervoeding (o.a. vitamine B1-deficientie)
virale encefalitis of encefalopathie
elektrolyetstoornissen (o.a. hyper- en hyponatriëmie)
nierfalen
hyper-en hypoglykemie
migraine met aura
radiotherapie
chemotherapie
bacteriële of parasitaire infectie
trauma
ADEM
hoogteziekte
tumor
ernstige hypertensie
pre-eclampsie
CVA
ADEM=acute gedissemineerde encefalomyelitis, CVA=cerebrovasculair accident.

Laboratoriumonderzoek liet geen nieuwe afwijkingen zien. Nieuwe liquordiagnostiek met immunotyping, pathologisch onderzoek en celtelling, kweken en polymerase kettingreactie op herpessimplexvirus, varicellazostervirus en enterovirus liet eveneens geen afwijkingen zien. Aangezien het om een asymptomatische laesie ging en er geen oorzaak werd gevonden werd besloten tot een expectatief beleid. De chemotherapie werd gecontinueerd. Drie weken later werd nogmaals een MRI-cerebrum verricht waarop de laesie in het splenium van het corpus callosum vrijwel verdwenen was. Op T2-gewogen opnamen werd een nog licht verhoogde signaalintensiteit gezien ter plaatse. (zie *Figuur 2a en 2b*) De vraag blijft echter wat de oorzaak van deze reversibele asymptomatische laesie is geweest.



Figuur 2a. Controle MRI-cerebrum (sagittale doorsnede, T2-gewogen opname) waarop de asymptotische, vrij scherp begrensde hyperintense laesie dorsaal in het splenium van het corpus callosum vrijwel verdwenen is. Er wordt nog een licht verhoogde signaalintensiteit gezien.

Figuur 2b. Controle MRI-cerebrum (transversale doorsnede, T2-gewogen opname) van dezelfde laesie als in figuur 2a.

Bespreking

We beschrijven een patiënte met ALL, die na epileptische insulten ten gevolge van PRES met anti-epileptica wordt behandeld. Er wordt een abrupte medicatiewissel gedaan van fenytoïne naar levetiracetam.

Op de controle MRI-scan drie weken later wordt een asymptotische laesie in het splenium van het corpus callosum gevonden. In eerste instantie doet deze nieuwe laesie in het splenium van het corpus callosum denken aan een mogelijke lokalisatie van de ALL. Hier wordt echter geen bewijs voor gevonden. Uiteindelijk maakt het reversibele karakter dit ook zeer onwaarschijnlijk.

De afgelopen jaren worden er steeds frequenter casusbeschrijvingen gepubliceerd over reversibele focale laesies in het splenium van het corpus callosum. Meestal betreft het een asymptotische toevallingsbevinding bij MRI-onderzoek van de hersenen. De precieze incidentie is niet bekend.^{3,6}

In de literatuur beschreven MRI-beelden van laesies in het corpus callosum hebben gemeen dat de laesies meestal kleiner dan 2 cm in diameter zijn, ovaal van vorm en zich in het midden van het splenium bevinden.

Ze geven een hyperintens signaal op de FLAIR- en T2-gewogen opnamen en kleuren niet aan na toediening van gadolinium. Op diffusiegewogen opnamen zijn de laesies hyperintens met een lage 'Apparent Diffusion Coefficient' (ADC)-waarde, wat duidt op een verminderde diffusie passend bij cytotoxisch oedeem. De verlaagde ADC-waarde bij de betreffende laesies in het corpus callosum is reversibel en hoeft niet te leiden tot blijvende T2-afwijkingen, zoals dat bijvoorbeeld bij ischemie wel het geval is.^{2,3,5}

Bij 'diffusion tensor imaging' (DTI) op basis van 'fiber tracking' werden in de studie van Prilipko et al. geen afwijkingen aan de neuronale vezelbanen gevonden. In het artikel van Anneken et al. uit 2007 echter wordt bij DTI een waarschijnlijk intramyelinlocalisatie van het cytotoxisch oedeem gezien.^{3,4} Klinische verschijnselen die mogelijk kunnen optreden bij laesies in het splenium van het corpus callosum zijn verwardheid, agitatie, insulten, ataxie, dysartrie, hoofdpijn en bewustzijnsstoornissen, maar ook disconnectiesyndromen zoals unilaterale apraxie, (pseudo-) neglect, 'alien hand syndrome', astereognosie, agrafie, alexie en hemianopsie worden gezien (zie *Tabel 1*).^{5,8} Het is echter moeilijk te onderscheiden of de klinische verschijnselen door een laesie in het corpus callosum

veroorzaakt worden, of een uiting zijn van eenzelfde onderliggende aandoening of zelf de oorzaak zijn van de laesie in het corpus callosum (zoals bij insulden het geval kan zijn).²

Laesies in het splenium van het corpus callosum op MRI-cerebrum zijn beschreven bij veel verschillende aandoeningen, waaronder insulden, alcoholmisbruik, ondervoeding, thiaminedeficiëntie, elektrolytstoornissen (o.a. hyper- en hyponatriëmie), nierfalen, hyper- en hypoglykemie, migraine met aura, hemolytisch uremisch syndroom, osmotische myelinolyse, hoogteziekte en thyrotoxische encefalopathie. Daarnaast zijn deze laesies ook beschreven bij gebruik van cytostatica. (zie *Tabel 2*).^{5,6,8-11}

In de literatuur van de afgelopen twee jaar zijn vooral veel casusbeschrijvingen verschenen over reversibele laesies in het corpus callosum in het kader van een influenzavirusgeassocieerde encefalitis of encefalopathie.⁵⁻¹⁰

Frequent worden de reversibele laesies beschreven bij patiënten die anti-epileptica gebruiken vanwege epilepsie of in het kader van een pijnsyndroom. Vooral bij snelle onttrekking van anti-epileptica worden de laesies gezien.^{1-4,11-15}

Het artikel van Gröppel et al. uit 2008 beschrijft 24 patiënten met een laesie in het corpus callosum in een serie van 1.050 patiënten die een video EEG-registratie en een MRI-cerebrum ondergaan. Na matching op leeftijd en geslacht met 24 patiënten uit dezelfde serie zonder laesie in het corpus callosum, wordt er geen enkel verschil gevonden in karakteristieken tussen de twee groepen zowel qua epilepsiekarakteristieken als qua medicatie-karakteristieken.¹⁴

In een eerder onderzoek van Gürtler et al. worden in een serie van ongeveer 320 patiënten die een MRI-cerebrum krijgen in de dagen na een verrichtte prechirurgische video EEG-registratie, zestien patiënten geïdentificeerd die een laesie in het splenium van het corpus callosum hebben. Deze patiënten worden vervolgens vergeleken met 32 niet-gematchte controles uit dezelfde serie zonder MRI-afwijking in het corpus callosum. Er worden enkele significante verschillen tussen de twee groepen gevonden. Bij alle zestien patiënten waren de anti-epileptica gestopt tijdens de video EEG-registratie ten behoeve van vergemakkelijking van aanvalsregistratie, terwijl dit slechts bij

47% (n=15) van de controles het geval was. Ook was de duur van complete onttrekking van medicatie significant langer bij de patiënten met een laesie in het corpus callosum vergeleken met de controles, ook als er vergeleken werd met de groep controles die wel een volledige medicatie-onttrekking had gehad (3,5 vs 2 dagen). Er werd geen significant verschil gevonden tussen de groepen in het gebruik van verschillende soorten anti-epileptica. Ook verschilde de frequentie van insulden niet significant tussen de twee groepen. Het type aanval verschilde niet significant tussen de groepen hoewel er in de groep met de laesies in het corpus callosum een tendens was tot het optreden van meer gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Verder werd er in de groep met de laesies in het corpus callosum een hogere serum kreatininespiegel en een hogere gammaglutamyltransferase (γ GT)-activiteit gevonden dan in de controlegroep, wat zou kunnen duiden op een relatieve dehydratie van de patiënten die later een laesie in het splenium van het corpus callosum bleken te hebben.¹³

Bij de patiënte in deze casus was er geen verhoogd serum kreatinine, maar wel een verhoogd ureum en een hoge γ GT-activiteit, waarschijnlijk medicamenteus bepaald.

Het gebruik van anti-epileptica en met name de snelle omzetting van fenytoïne naar levetiracetam lijkt bij deze patiënte de meest waarschijnlijke verklaring voor het optreden van de asymptomatische laesie in het splenium van het corpus callosum.

Er is tot op heden nog geen eenduidige onderliggende pathofysiologische verklaring voor deze laesies gevonden. Gezien de verminderde diffusie op de diffusiegewogen MRI-cerebrum lijkt er sprake te zijn van cytotoxisch oedeem. Hoe anti-epileptica cytotoxisch oedeem in het corpus callosum veroorzaken blijft onduidelijk. Er zijn een aantal theorieën verwoord in de literatuur.

In eerste instantie werd vermoed dat de laesies veroorzaakt worden door toxiciteit, omdat er bij een aantal patiënten hoge bloedspiegels werden gezien en de reversibiliteit van de laesies werd toegeschreven aan het stoppen van het betreffend anti-epilepticum.¹⁶ In later onderzoek zag men vooral een relatie met snelle onttrekking van anti-epileptica en werd er geen relatie gevonden met intoxicaties met anti-epileptica.²⁰

Prilipko et al. vonden bij twee patiënten na onttrek-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een veel voorkomende oorzaak van een ovale, niet aankleurende laesie in het splenium van het corpus callosum op MRI-cerebrum is het gebruik en snelle onttrekking van anti-epileptica.
2. De laesie geeft meestal geen klachten.
3. De laesie verdwijnt vrijwel altijd spontaan binnen enkele weken.
4. Invasief onderzoek als een biopsie of therapeutische interventies zijn zelden nodig

king van anti-epileptica een verhoogd serum arginine-vasopressine (AVP) en suggereerden dat dit, evenals bij hoogteziekte, een rol kan spelen bij het ontwikkelen van een laesie in het splenium van het corpus callosum.³

Ook in het artikel van Polster et al. uit 2001 komt deze theorie terug. Zij stelden dat verschillende anti-epileptica een interactie hebben met AVP en dat een abrupte medicatiewissel het evenwicht in de cerebrale vochthuishouding tijdelijk verstoort. Zo zou het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon gedurende een korte periode kunnen optreden, waardoor er lokaal oedeem in het corpus callosum kan optreden. Het corpus callosum heeft blijkbaar een niet-specifieke gevoeligheid voor het ontwikkelen van oedeem.¹⁵

Conclusie

Deze casus van een 25-jarige patiënte illustreert fraai dat cerebrale laesies op de MRI-hersenen ook iatrogen kunnen zijn. Allereerst werd de PRES met hyperintense laesies op de T2-gewogen opnamen waarschijnlijk veroorzaakt door chemotherapie. Vervolgens kreeg de patiënte een asymptomatische laesie in het corpus callosum, zichtbaar op de MRI-cerebrum, waarschijnlijk veroorzaakt door de snelle omzetting van fenytoïne naar levetiracetam. Deze casus en de literatuur onderbouwen dat het gebruik en de snelle onttrekking van anti-epileptica de oorzaak kunnen zijn van het ontstaan van geïsoleerde reversibele laesies in het splenium van het corpus callosum. Het precieze mechanisme is echter nog niet opgehelderd. Kennis van de karakteristieken van de laesies en de reversibiliteit maken invasief

onderzoek zoals een biopsie of therapeutische interventies overbodig.

Referenties

1. Maeda M, Tsukahara H, Terada H et al. Reversible splenial lesion with restricted diffusion in a wide spectrum of diseases and conditions. *J Neuroradiol* 2006;33(4):229-36.
2. Gallucci M, Limbucci N, Paonessa A, et al. Reversible focal splenial lesions. *Neuroradiology* 2007;49(7):541-4.
3. Prilipko O, Delavelle J, Lazeyras F, et al. Reversible cytotoxic edema in the splenium of the corpus callosum related to antiepileptic treatment: report of two cases and literature review. *Epilepsia* 2005;46(10):1633-6.
4. Anneken K, Evers S, Mohammadi S, et al. Transient lesion in the splenium related to antiepileptic drug: case report and new pathophysiological insights. *Seizure* 2008;17(7):654-7.
5. Ito S, Shima S, Ueda A, et al. Transient splenial lesion of the corpus callosum in H1N1 influenza virus-associated encephalitis/encephalopathy. *Intern Med* 2011;50(8):915-8.
6. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: a case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(5):798-802.
7. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63(10):1854-8.
8. Tsuji M, Yoshida T, Miyakoshi C, et al. Is a reversible splenial lesion a sign of encephalopathy? *Pediatr Neurol* 2009;41(2):143-5.
9. Iwata A, Matsubara K, Nigami H, et al. Reversible splenial lesion associated with novel influenza A (H1N1) viral infection. *Pediatr Neurol* 2010;42(6):447-50.
10. Matsubara K, Kodera M, Nigami H, et al. Reversible splenial lesion in influenza virus encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2007;37(6):431-4.
11. Ruscheweyh R, Marziniak M, Evers S, et al. Reversible focal splenial lesions in facial pain patients treated with antiepileptic drugs: case report and review of the literature. *Cephalalgia* 2009;29(5):587-90.
12. Narita H, Odawara T, Kawanishi C, et al. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum, possibly due to carbamazepine. *Psychiatry Clin*