

Paroxismale neurologische verschijnselen; denk ook aan multiple sclerose

I.F.M. Evers, B.P.W. Jansen, L.H. Visser en G. Roks

Paroxismale neurologische verschijnselen zijn beschreven gedurende het beloop van multiple sclerose (MS) maar zijn zelden de eerste symptomen. Het stellen van de diagnose 'MS' bij presentatie met paroxismale verschijnselen is niet eenvoudig. Binnen de huidige criteria is het stellen van de diagnose vaak niet mogelijk, gezien het ontbreken van objectieve afwijkingen bij neurologisch onderzoek. In deze bijdrage worden 3 patiënten beschreven, die zich presenteerden met frequente paroxismale klachten van respectievelijk stuurloosheid van het rechterbeen, controleverlies over de linkerlichaamshelft en krampaanvallen van de rechterlichaamshelft. Bij neurologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, maar aanvullende diagnostiek wees in de richting van MS. Paroxismale verschijnselen bij MS reageren vaak erg goed op behandeling met anti-epileptica.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2008;109:245-8)

Inleiding

Het klinisch beloop van multiple sclerose (MS) is onvoorspelbaar en de symptomen die kunnen optreden, zijn uiteenlopend. Soms is het klinisch beeld voldoende om met enig vertrouwen de diagnose 'MS' te stellen, maar vooral in het beginstadium van de ziekte bestaat vaak nog onzekerheid over de diagnose.

Bij de verwijzing van patiënten met paroxismale neurologische verschijnselen staan epilepsie en cerebrale ischemie vaak hoog in de differentiaaldiagnose. Paroxismale verschijnselen zijn echter ook beschreven bij patiënten met MS. Trigemineusneuralgie is hiervan de meest bekende en herkende vorm, maar ook aanvallen van dysartrie, ataxie, paresthesieën, tonische spasmen, diplopie, jeuk, pijn en akinesie zijn beschreven.¹⁻⁴ Vooral wanneer het de eerste manifestatie van MS betreft, wordt deze diagnose vaak niet overwogen. In dit artikel worden de ziektegeschiedenissen besproken van 3 patiënten die zich presenteerden met kortdurende verschijnselen, die bleken te berusten op MS.

Ziektegeschiedenissen

Patiënte A, een 40-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis, presenteerde zich met intermitterende duizeligheid en stuurloosheid van het rechterbeen. Zij omschreef de klachten als een gevoel van draai-duizeligheid met verminderde kracht en sturing in het rechterbeen. De klachten traden meerdere malen per dag op, duurden gemiddeld 30 seconden en herstelden steeds volledig. De klachten waren hinderlijk, maar belemmerden de patiënte niet in haar dagelijkse functioneren. Zij had nooit eerder neurologische klachten.

Bij algemeen en neurologisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Aanvullend MRI-onderzoek van de hersenen toonde uitgebreide wittestofafwijkingen waarvan het aspect zeer goed zou kunnen passen bij MS (zie *Figuur 1*). Onderzoek van de liquor toonde een verhoogde IgG-index en oligoclonale banden. Borrelia-antistoffen waren afwezig in zowel het serum als in de liquor.

Op basis van de paroxismale verschijnselen, afwijkende MRI-bevindingen en afwijkingen in de liquor werd

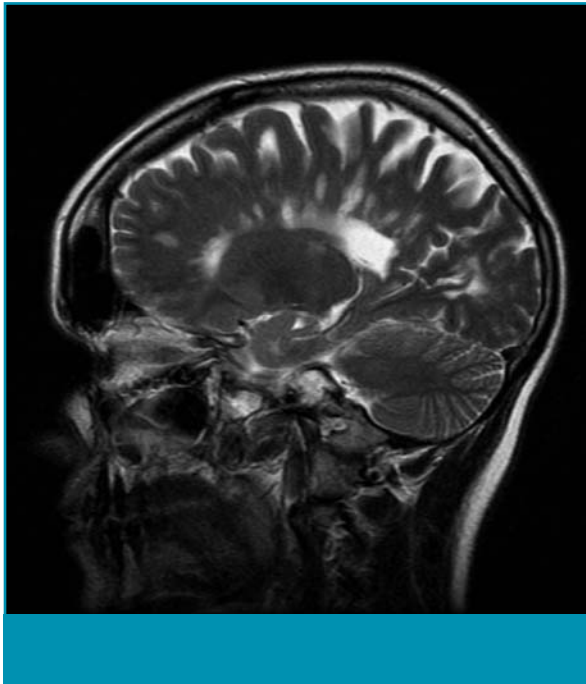
Auteurs: mw. drs. I.F.M. Evers, dhr. dr. L.H. Visser en dhr. dr. G. Roks, afdeling Neurologie, St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg, en dhr. drs. B.P.W. Jansen, afdeling Neurologie, TweeSteden ziekenhuis, Tilburg.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. I.F.M. Evers, assistent-geneeskundige, Neurologie, St Elisabeth Ziekenhuis, Postbus 90151, 5000 LC Tilburg, e-mailadres: i.evers@elisabeth.nl.

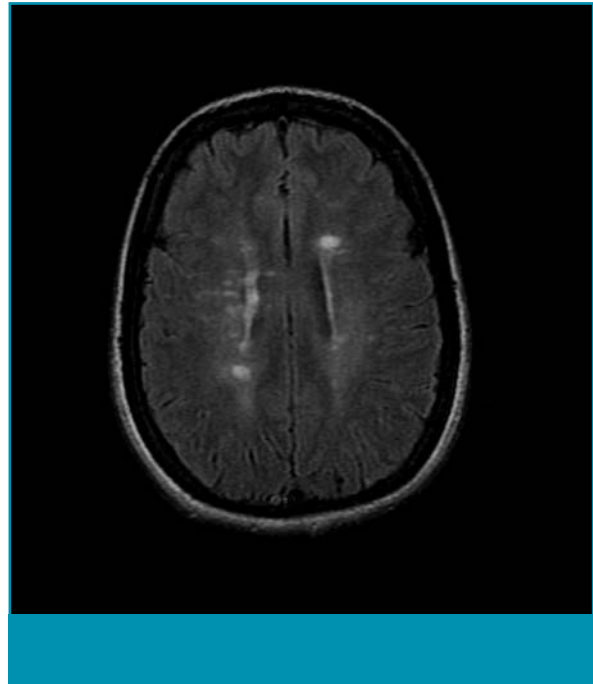
Trefwoorden: anti-epileptica, multiple sclerose, paroxismale verschijnselen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 18 maart 2008, geaccepteerd 10 juni 2008.



Figuur 1. Sagittale T2-gewone MRI-opname van het hoofd van patiënte A: uitgebreide periventriculaire witte stofhypodensiteiten.



Figuur 2. Transversale FLAIR MRI-opname van het hoofd van patiënte B: bilaterale periventriculaire witte stofafwijkingen in een patroon passend bij MS.

de waarschijnlijkheidsdiagnose 'clinically isolated syndrome' (CIS) gesteld. Een tweede MRI-onderzoek, 3 maanden later, toonde geen nieuwe laesies en geen met gadolinium aankleurende laesies.

Patiënte A werd behandeld met intraveneus methylprednisolon, waarna de aanvallen duidelijk minder frequent optraden. Behandeling met carbamazepine werd voorgesteld, maar de patiënte wenste hier voorlopig van af te zien. Na 9 maanden follow-up zijn geen nieuwe klinische verschijnselen opgetreden.

Patiënte B, een 39-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis, werd gezien op de polikliniek Neurologie wegens recentelijk ontstane, kortdurende aanvallen. De aanvallen bestonden uit een vreemd gevoel in het hoofd en daarbij controleverlies over de linkerlichaamshelft. Op zulke momenten sleepte zij tijdens het lopen iets met het linkerbeen en werd haar handschrift plots slordiger tijdens het schrijven (zij is linkshandig). Provocerende factoren waren niet aanwezig. De aanvallen traden frequent op, iedere 5 minuten, en duurden slechts enkele seconden. Tussen de aanvallen door was zij geheel klachtenvrij.

De bevindingen bij neurologisch onderzoek waren niet afwijkend, ook al voelde patiënte B de klachten enkele malen optreden tijdens de anamnese en het lichamelijke onderzoek. Aanvullend laboratorium-

onderzoek en EEG waren beide normaal. MRI-onderzoek van de hersenen toonde multipele witte stofafwijkingen in een patroon passend bij MS (zie *Figuur 2*). Onderzoek van de liquor toonde een verhoogde IgG-index en oligoclonale banden.

Op grond van de anamnese en bevindingen bij liquor- en MRI-onderzoek werd de waarschijnlijkheidsdiagnose 'MS' gesteld. Behandeling met driemaaldaags 100 mg carbamazepine werd gestart, waarna de paroxismale verschijnselen snel verdwenen. Na 1 jaar follow-up heeft patiënte B geen nieuwe klachten ontwikkeld.

Patiënt C, een 28-jarige man met blanco voorgeschiedenis, werd gezien op de polikliniek Neurologie in verband met sinds enkele weken optredende krampaanvallen van de rechterlichaamshelft. De aanvallen begonnen meestal in de rechterarm, en breidden zich daarna uit naar het rechterbeen en de rechtergelaatshelft. De frequentie van de aanvallen was wisselend, tot maximaal tienmaaldaags, en de aanvallen duurden hooguit enkele minuten. Patiënt C had klachten op wisselende tijden en onder verschillende omstandigheden. Hij voelde de aanvallen aankomen, maar had geen begeleidend verschijnselen. Neurologisch onderzoek toonde verhoogde peesreflexen rechts, met een positieve hoffmann-trömner-

reflex. Na geprovoceerde hyperventilatie werd tweemaal een aanval geobserveerd met een kramptoestand van de rechterarm en -hand, en vervolgens het rechterbeen. Daarnaast was de spraak wat onduidelijk, bij een intact bewustzijn. De geobserveerde aanvallen duurden een halve minuut.

Het EEG toonde enkele kortdurende reeksen van scherpe golven, met een maximum links frontaal, zonder specifieke epileptiforme afwijkingen. Tijdens een aanval traden de genoemde paroxismen met een hogere frequentie op. MRI-onderzoek van de hersenen toonde multipale plaques, onder andere in de medulla oblongata, in het corpus callosum, en periventriculair gerangschikt als 'Dawson's Fingers'. Liquoronderzoek toonde een normaal immunoelectroforesepatroon met een verhoogde IgG-index. Op basis van anamnese, klinisch beeld en aanvullend onderzoek, werd de diagnose 'CIS' gesteld. Sinds patiënt C behandeld wordt met driemaaldaags 200 mg carbamazepine, heeft hij geen klachten meer gehad. Gedurende het verdere beloop zijn er meerdere exacerbaties van MS geweest.

Beschouwing

In de literatuur worden allerlei paroxismale verschijnselen toegeschreven aan MS. Het betreft korte, terugkerende episodische frequent optredende en uitgelokt kunnen worden door bepaalde bewegingen of door sensorische stimuli.^{1,4} Beschreven zijn trigeminusneuralgie, dysartrie, ataxie, akinesie, tonische spasmen, paresthesiën, pijn en jeuk. Veel vormen kunnen ook worden geprovoceerd door hyperventilatie. Soms lijkt een cluster van kortdurende verschijnselen samen te vallen met het tijdsbestek van een MS-exacerbatie. De klachten starten plotseling en de aanvallen kunnen zich gedurende dagen tot maanden voordoen voor ze weer geheel verdwijnen. Patiënten die gedurende hun ziektebeloop meer dan één vorm van voorbijgaande symptomen ontwikkelen, zijn beschreven.¹

De prevalentie van deze voorbijgaande verschijnselen bij MS is onbekend. Het is denkbaar dat verschijnselen die weinig frequent optreden niet als dusdanig worden herkend, of bijvoorbeeld overstemd worden door andere MS-verschijnselen. Daarnaast moet gedifferentieerd worden tussen enerzijds (elementair partiële) epileptische aanvallen die kunnen optreden bij MS (mogelijk door intracorticale laesies),⁵ en anderzijds 'transient ischemic attacks' (TIAs).¹ De ongewoon hoge frequentie, de uitingsvorm en de korte duur van de aanvallen maken epilepsie of TIA als oorzaak minder waarschijnlijk. Een uitgebreide anamnese en

aanvullend onderzoek zal tot de juiste diagnose leiden.

Trigeminusneuralgie is zoals gezegd de meest herkende uitingsvorm van paroxismale verschijnselen bij MS, maar het wordt zelden gezien als eerste manifestatie. De symptomen zijn vergelijkbaar met die van de idiopathische vorm van trigeminusneuralgie, maar in het kader van MS treedt de pijn vaker bilateraal op en ligt de gemiddelde debuutleeftijd 5 jaar lager.¹

De voorbijgaande symptomen die bij MS het vaakst voorkomen, zijn dysartrie en ataxie. Hierbij kan de spraak plotseling onverststaanbaar worden, en vaak treedt simultaan een (unilaterale) ataxie op. De abrupt en frequent optredende aanvallen duren zelden langer dan 20 seconden. Ze kunnen een eerste uitingsvorm zijn van MS, maar lijken vaker op te treden gedurende het beloop van de ziekte.¹

De minder bekende tonische aanvallen volgen vaak een stereotiep patroon bij de individuele patiënt. De tonische contractie begint vrijwel altijd in één lidmaat en verspreidt zich daarna snel naar de rest van de lichaamshelft. Ook deze verschijnselen kunnen zeer frequent optreden en duren hooguit enkele minuten.^{1,2,6}

MS is een aandoening die zich in uiteenlopende gedaanten kan voordoen. Om de diagnose 'MS' te stellen, wordt gebruik gemaakt van diagnostische criteria volgens McDonald, waarbij een objectief bewijs van spreiding van de neurologische verschijnselen in tijd en plaats van essentieel belang is.^{7,8}

Interessant is, dat op basis van deze criteria alleen bij patiënt C de diagnose 'MS' gesteld kan worden, gezien het optreden van meerdere exacerbaties tijdens de follow-up. Patiënten A en B maakten beiden één episode door, maar hadden geen afwijkingen bij het neurologisch onderzoek, waardoor het stellen van de diagnose 'MS' binnen de huidige criteria niet mogelijk is. Bij deze 2 patiënten is er sprake van CIS.⁹

Pathogenese

De pathofysiologie van de paroxysmale verschijnselen die optreden in het kader van MS, is nog niet opgehelderd; wel bestaan hierover enkele hypothesen. Enerzijds zouden spontane elektrische ontladingen in gedeeltelijk gedemyeliniseerde axonen de verschijnselen kunnen verklaren. Anderzijds zou ephaptische transmissie, waarbij het actiepotentiaal wordt voortgeleid over zowel het bijbehorende axon als over naburige axonen, de symptomen kunnen verklaren. Vooral bij kortdurende paroxismale verschijnselen wordt ephaptische transmissie genoemd

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Paroxismale verschijnselen kunnen een eerste uiting zijn van MS.
2. Dysartrie en ataxie komen het frequentst voor.
3. Paroxismale verschijnselen reageren doorgaans goed op behandeling met anti-epileptica.
4. Paroxismale neurologische verschijnselen? Denk ook aan MS.

als mogelijke oorzakelijke factor.¹ Vooral nog lijkt er geen verband te zijn tussen de hoeveelheid demyeliniserende laesies en de kans op het optreden van paroxismale verschijnselen.

Therapie

Behandeling met anti-epileptica, zoals carbamazepine of gabapentine, lijkt een gunstige invloed te hebben op het voorkomen van paroxismale verschijnselen.^{1,4,9,10} Deze middelen remmen de herhaaldelijk optredende hoogfrequente neuronale ontladingen en verminderen de uitbreiding van synaptische impulsen, wat mogelijk de ephaptische transmissie zou kunnen remmen. Een meerderheid van de patiënten reageert goed op een gemiddelde dosis van 400 mg carbamazepine per dag, waarbij binnen enkele uren al verbetering of zelfs het geheel verdwijnen van symptomen kan optreden, zoals het geval was bij patiënten B en C.^{1,4,11} Gezien de clusters waarin de symptomen zich vaak presenteren, verdient het aanbeveling de behandeling op geregelde tijden te onderbreken en zo mogelijk te staken. Hoewel behandeling met methylprednisolon bij patiënte A een gunstig effect leek te hebben, is hiervoor in de literatuur geen ondersteuning te vinden.

Conclusie

Bij paroxismale verschijnselen wordt in eerste instantie vaak niet gedacht aan MS. Toch worden dergelijke verschijnselen bij MS in uiteenlopende vormen beschreven en kunnen ze zelfs een eerste manifestatie zijn van de ziekte. De differentiaaldiagnose bestaat voornamelijk uit epilepsie en TIA. Zorgvuldige anamnese en gericht hulponderzoek kunnen echter de juiste diagnose opleveren. Behandeling

met carbamazepine heeft meestal een goed resultaat.

Referenties

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al. *McAlpine's multiple sclerosis, 4th ed.* Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.
2. Ostermann PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975;98:189-202.
3. Ten Berg JM, De Waal WJ, Mauser HW. Paroxismale verschijnselen als eerste uiting van multipole sclerose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:817-9.
4. Twomey JA, Espir ML. Paroxysmal symptoms as the first manifestations of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:296-304.
5. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255:581-6.
6. Waubant E, Alize P, Tourbah A, Agid Y. Paroxysmal dystonia (tonic spasm) in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57:2320-1.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol* 2005;58: 840-6.
8. Van Oosten BW, Barkhof F, Polman CH. Nieuwe diagnostische criteria voor multiple sclerose in de praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1417-22.
9. Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:S12-5.
10. Yetimlar Y, Gurgor N, Basoglu M. Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004;109:430-1.
11. Espir ML, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:528-31.