

Kan epilepsie behandeld worden zonder anti-epileptica?

T R E F W O O R D E N

SYMPTOMATISCHE EPILEPSIE; COELIAKIE;
SYNDROOM VAN GOBBI; GLUTENVRIJ DIEET;
PARIËTO-OCCIPITALE VERKALKINGEN

door W.O. Renier, A.H. Temmink

Samenvatting

Deze casus is een illustratie van het bekende fenomeen dat epilepsie het gevolg kan zijn van een gegeneraliseerde (interne) aandoening, waarbij in het begin slechts aspecifieke symptomen van werden waargenomen. Epilepsie en occipitale verkalkingen (CT) zijn geassocieerd met coeliakie. Na succesvolle behandeling van de coeliakie met een gluten-vrij dieet, lijkt anti-epilepticagebruik overbodig te zijn geworden. De casus demonstreert het belang van een goede (familie-) anamnese en adequaat laboratoriumonderzoek bij een eerste manifestatie van epilepsie.

Inleiding

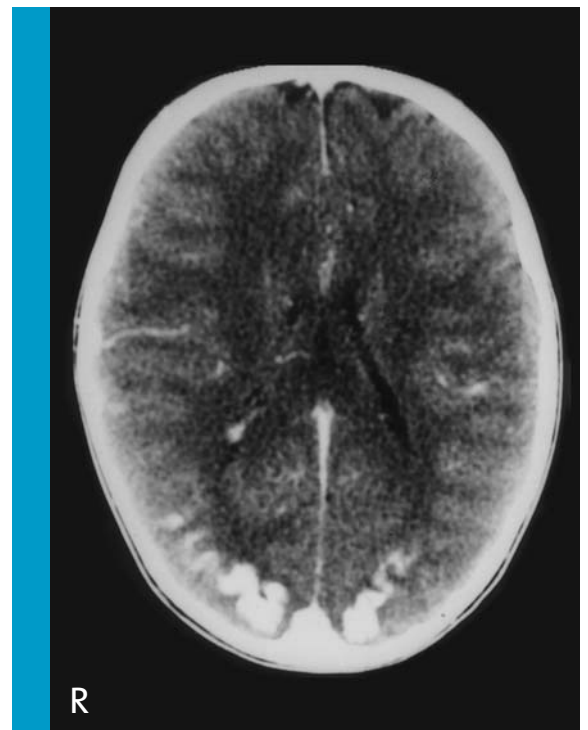
Onder deze wat provocerende titel willen wij een casus voorstellen met een ziektebeeld, dat waarschijnlijk vaker voorkomt maar minder bekend is, dat klachten geeft die ook bij andere aandoeningen kunnen voorkomen en dat aanleiding geeft tot enkele wetenschappelijke beschouwingen.

Anamnese en onderzoek

L.B. is een Nederlandse jongen, die op de leeftijd van 6 jaar verwezen wordt, nadat hij tijdens een bezoek aan familie in Australië een epileptische aanval heeft gehad. Moeder beschrijft de aanval als volgt: na een lange vlucht en een korte nacht, hoort moeder gerommel in de hotelkamer rond zeven uur 's morgens. De jongen voelt zich onwel, wandelt door de kamer in een schemertoestand, praat onsamenhangend, en ziet het plafond bewegen. Een uur later krijgt hij trekkingen in de linker-

gelaatshelft en linkerhand en, in mindere mate, ook in de rechter lichaamshelft; de ogen worden naar boven gedraaid, hij heeft wat schuim op de mond en is incontinent. De clonische fase van de aanval duurt ongeveer twee minuten. Als de jongen binnen een uur nog tweemaal een dergelijke aanval krijgt, wordt hij naar een ziekenhuis gebracht.

In het verslag van de kinderarts staat vermeld dat hij bij lichamelijk onderzoek niets bijzonders kan vaststellen. Routine laboratorium-onderzoek laat, behalve een lichte microcytaire anemie, geen afwijkingen zien. Het EEG is niet specifiek epileptisch gestoord; er is enige onregelmatige activiteit rechts occipito-temporaal. Een cerebrale CT-scan toont occipitale verkalkingen (zie *Figuur 1*). De volgende weken doen zich geen bijzonderheden meer voor. Bij terugkomst in Nederland wordt een afspraak gemaakt, eerst in het regionale ziekenhuis en nadien op de polikliniek Kinderneurologie van het



Figuur 1. Cerebrale pariëto-occipitale verkalkingen. *Typische symmetrische guirlande-achtige verkalkingen in de occipitale gebieden ter hoogte van de cortico-medullaire junctie.*

Academisch Ziekenhuis Nijmegen. Twee maanden na dit incident zijn er geen klachten en hebben zich geen nieuwe aanvallen meer voorgedaan.

De aanvullende anamnese levert nog volgende informatie op. Een half jaar eerder was L.B. op school beroerd geworden: hij moest naar de WC, was bleek, moest braken, transpireerde, en was niet aanspreekbaar. Hij werd naar de EHBO van het regionale ziekenhuis gebracht, waar hij werd onderzocht door kinderarts en neuroloog. Omdat de klachten bij aankomst op de EHBO over waren werd het incident gehouden op vasovagale collaps. Routine bloedonderzoek liet een lichte anemie zien. Hij werd nog enkele uren geobserveerd en uiteindelijk ontslagen met een recept voor een ijzerkuurtje. Het EEG toonde een voor de leeftijd licht onrijp tracee met enige lokale dysfunctie links

occipito-temporaal. Bij nacontrole enkele weken later werden een lichte motorische dyspraxie en lichte kenmerken van concentratie-zwakte en hyperactiviteit genoteerd. Controle-EEG was niet specifiek gestoord; een slaapdeprivatie-EEG gaf niet meer informatie. In het halve jaar vóór de reis naar Australië had hij nog tweemaal een aanval van ongeveer 5 minuten, met name tijdens een avondvierdaagse en tijdens een episode met buikgriep. Deze aanvallen bestonden telkens uit: zich beroerd voelen, ogen draaien, maar geen schokken. Het neurologisch onderzoek was bij herhaling normaal.

In de voorgeschiedenis is verder te vermelden dat, vanaf zijn derde jaar, de jongen makkelijk last heeft van zijn darmen (moeder geeft aan dat ze altijd wat "voorzichtig met voeding" moet zijn) en van anemie.

Tabel A. Laboratoriumonderzoek in verband met coeliakie (gluten-enteropathie)

serologie	vóór therapie	na 6 maanden therapie	normaal waarden
Hb	6.4	6.8	6.0-9.0
Hct	0.33	0.32	0.3-0.45
ery's	4.48	4.10	3.1-5.3
leuco's	5.0	7.2	4.5-20
trombo's	346	267	120-350
MCV	74	78	80-98
MCH	1.43	1.66	1.73-2.15
MCHC	19.2	21.3	19-22.5
foliumzuur	3.3	21	5.5-40 nmol/l
ijzer	7	7	10-25 µmol/l
ijzerbindingscap.	68	54	45-75 µmol/l
anti-gliadine IgG	pos (49)	neg	<12 U/ml
anti-gliadine IgA	pos (5)	neg	< 4 U/ml
anti-reticuline IgA	sterk pos	dubieus	negatief
anti-endomysium IgA	sterk pos	pos	negatief
HLA typing			
HLA A-locus typing:	A2 A32 = subtype V A19		
HLA B-locus typing:	B6 B44 = subtype V B12 BW4 BW6		
duodenum biopt: vlokatrofie			



De familie-anamnese vermeldt frequente migraine bij moeder, een zus en een broer van moeder, en een jongere broer van de patiënt. Een tante en nicht van moeder hebben coeliakie.

Diagnose en therapie

De epileptische aanval met kenmerken van een occipitaalkwabprikkeling, de regelmatige darmklachten en de recidiverende anemie, samen met de guirlande-achtige pariëto-occipitale verkalkingen passen bij de diagnose syndroom van de pariëto-occipitale verkalkingen met coeliakie en epilepsie beschreven door Gobbi et al.^{2,3} Aanvullend laboratorium-onderzoek, inclusief darmbiopsie (zie *Tabel A, pagina 31*), bevestigt de diagnose coeliakie. Microcytaire ijzergebreksanemie, foliumzuurtekort, positieve anti-gliadine, anti-reticuline, anti-endomysium antistoffen zijn hiervoor kenmerkend. Darmvlok-atrofie is bewijzend.

Bij de jongen is in eerste instantie gestart met carbamazepine divitab 100 mg vespere. Nadat eenmaal de diagnose coeliakie werd bevestigd, zijn een glutenvrij dieet, ijzer en foliumzuurtoeslag voorgeschreven. Na 3 maanden beschrijft moeder haar zoon als een "ander kind", een "nieuw kind", "op

alle fronten vooruitgegaan". Het EEG is genormaliseerd, maar is voor de leeftijd nog steeds wat onrijp. Na een jaar is de anti-epileptische medicatie geleidelijk uitgesloten. Een jaar later is hij nog steeds klachtenvrij en medicatievrij. Het glutenvrij dieet blijft gehandhaafd. De fysiotherapie is gestopt.

Discussie

De epileptische aanval na een vermoeiende vlucht zou kunnen passen bij een slaapdeprivatie-aanval bij een epileptische predispositie. Twee of meer aanvallen per jaar rechtvaardigen de diagnose epilepsie. Occipitale aanvallen hebben vaak een migraine-achtig karakter met visuele verschijnselen, misselijkheid en hoofdpijn. De epileptische prikkeling kan uitbreiden naar de pariëtale en temporale gebieden en ook generaliseren. Prikkeling van de radiatio optica kan aanleiding geven tot visuele hallucinaties en van de binnenkant van de temporaalkwab tot epigastrische sensaties. De moeder, die zelf lijdende is aan migraine, maakte zich aanvankelijk niet te veel zorgen over de visus- en buikklachten van haar zoon en schreef deze toe aan de migraine-aanleg in de familie. De regelmatige ijzerkuurtjes voor anemie werden uitgelegd als zijnde het gevolg van het "slechte eetgedrag". De toevallige bevindingen van kalk op de cerebrale CT-scan gaf de diagnostiek een andere wending.

Het syndroom van de pariëto-occipitale verkalkingen met coeliakie en epilepsie (Gobbi et al.)² wordt gekenmerkt door calcificaties ter hoogte van de corticomedullaire junctie en bij anatomo-pathologisch onderzoek door patchy gliale angiomatose (de zogenaamde Sturge-Weber zonder cutane angiomen). De twee klinische kenmerken zijn epilepsie en coeliakie.

De epileptische aanvallen beginnen meestal als partiële aanvallen zoals ook beschreven bij occipitale paroxysmen, en bij uitbreiding naar voren ook als temporale symptomen. Er is een grote variabiliteit in de ernst van geassocieerde cognitieve stoornissen. Mentale stoornissen en deterioratie kunnen voorkomen, zeker wanneer niet tijdig wordt behandeld. Coeliakie of glutengevoelige spruw is een aandoening waarbij het in verschillende granen voorkomende eiwitgluten een toxische reactie veroorzaakt in het darmslijmvlies, met als gevolg vlok-atrofie en een malabsorptie-syndroom. De eerste verschijnselen van coeliakie kunnen op zui-

gelingen-, kleuter-, of latere kinderleeftijd optreden. Ze bestaan uit dysforie en dystrofie als gevolg van slechte eetlust, slechte groei, opgezette buik, en malabsorptie-verschijnselen.

Het verloop voltrekt zich in 3 stadia: van lichte tot ernstige encefalopathie. Er bestaat een frequente associatie met HLA-B8 en HLA-DW3.⁹

In de studie van Gobbi et al.² bleken van de 31 patiënten met epilepsie en occipitale verkalkingen er 24 coeliakie te hebben, van de 12 patiënten met epilepsie en coeliakie hadden 5 een positieve CT-scan. In een andere publicatie (Gobbi et al.)³ van dezelfde onderzoekers hadden 6 van de 10 epilepsie-patiënten met cerebrale verkalkingen ook coeliakie. Hun conclusie is dan ook dat hier sprake is van een meer dan toevallige associatie. In het verleden waren reeds gevallen beschreven van epilepsie en occipitale verkalkingen zonder dat een relatie was gelegd met coeliakie (Gobbi et al.).¹ Alhoewel de meeste studies in Italiaanse families zijn gedaan, komt dit syndroom ook elders in de wereld voor (zie literatuurreferenties 5-8). Sommige zogenaamd atypische gevallen van Sturge-Weber syndroom, met name deze zonder wijnvlekken, zijn waarschijnlijk verkeerd gediagnostiseerde gevallen van het syndroom van de pariëto-occipitale verkalkingen met coeliakie en epilepsie.

De pathogenese van de cerebrale calcificaties is nog onduidelijk. Mogelijk spelen een chronisch tekort aan ijzer en foliumzuur en/of HLA gerelateerde auto-immunopathologie een rol. Argumenten voor de theorie van de foliumzuur-depletie zijn de bi-occipitale, perivasculaire verkalkingen als gevolg van methotrexaat bij meningeale leukemie of als gevolg van een primair absorptie- en transport defect zoals in de congenitale foliumzuurdeficiëntie. Deze aangeboren foliumzuurstoornis gaat bovendien gepaard met retardatie, epilepsie en motorische stoornissen. De meeste gevallen van foliumzuurtekort zijn echter secundair aan andere vormen van malabsorptie.

De behandeling bestaat, afhankelijk van het klinisch beeld, uit al dan niet anti-epileptica en in ieder geval uit zo vroeg mogelijk starten met glutenvrij dieet en zo nodig suppletie van ijzer, foliumzuur en vitamines. Vroegtijdige dieetbehandeling zou verdere neurologische complicaties kunnen vermijden. In gevorderde gevallen zal volledig herstel niet mogelijk zijn en blijven anti-epi-

leptica geïndiceerd. In die gevallen gaat de voorkeur uit naar producten die niet het foliumzuurgehalte reduceren, zoals bekend is bij difantoïne of het als antifolaat ontwikkelde lamotrigine.

Referenties

1. Gobbi G, Sorrenti G, Santucci M, et al. *Epilepsy with bilateral occipital calcifications: a benign onset with progressive severity.* *Neurology* 1988;38:913-920.
2. Gobbi G, Bouquet F, Greco I, et al. *Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications.* *Lancet* 1992a;340:439-443.
3. Gobbi G, Ambrosetto P, Zaniboni G, et al. *Coeliac disease, posterior cerebral calcifications and epilepsy.* *Brain Dev* 1992b;14:23-29.
4. Fois A, Balestri P, Vascotto M, et al. *Epilepsy, progressive cerebral calcifications, and coeliac disease.* *Lancet* 1992;340:1095.
5. Cernibori A, Gobbi G. *Partial seizures, cerebral calcifications and coeliac disease.* *Ital J Neurol Sci* 1995;16:187-191.
6. Lea ME, Harbord M, Sage MR. *Bilateral occipital calcification associated with coeliac disease, folate deficiency, and epilepsy.* *AJNR* 1995;16:1498-1500.
7. Cuwelier JC, Vallee, Nuyts JP. *Le syndrome maladie coeliaque, calcifications cerebrales et epilepsie.* *Arch Pediatr.* 1996;3:1013-1019.
8. Vignolo M, Taddei L, Garzia P, et al. *Occipital cerebral calcifications and coeliac disease: an additional case.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:194-196.
9. Mc Kusick VA: *Coeliac disease.* OMIM Entry 212750, 1998.

Dankwoord

Met dank aan collega J. Tolboom, kindergastroenteroloog, die de aanvullende diagnostiek van de coeliakie verrichtte.

Correspondentie-adres auteurs:

Dr. W.O. Renier, kinderneuroloog
Academisch Ziekenhuis Nijmegen
Instituut voor Neurologie - IKNC 354
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Drs. A.H. Temmink, neuroloog
Pasteur Ziekenhuis
Pasteurlaan 9
4901 DH Oosterhout