

Epilepsie, cerebrale calcificaties en coeliakie

T R E F W O O R D E N

COELIAKIE; EPILEPSIE; CEREBRALE CALCIFICATIES.

door P.A. van der Heide, C.M.F. Kneepkens en L.M.E. Smit

Samenvatting

Een zesjarige jongen presenteerde zich met epileptische verschijnselen, recidiverende perioden van anemie en onvoldoende gewichtstoename en lengtegroei. Met behulp van aanvullend onderzoek werd de diagnose coeliakie gesteld. Computertomografie van het cerebrum liet occipitale calcificaties zien.

Coeliakie kan gepaard gaan met epilepsie en met cerebrale calcificaties. Neurologische symptomen kunnen de eerste manifestaties zijn van coeliakie. Bij elke patiënt met epilepsie en cerebrale calcificaties en bij patiënten met onbegrepen occipitale epileptische aanvallen is coeliakiediagnostiek geïndiceerd, ook al zijn er geen klachten van malabsorptie.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;6:468-471)

Inleiding

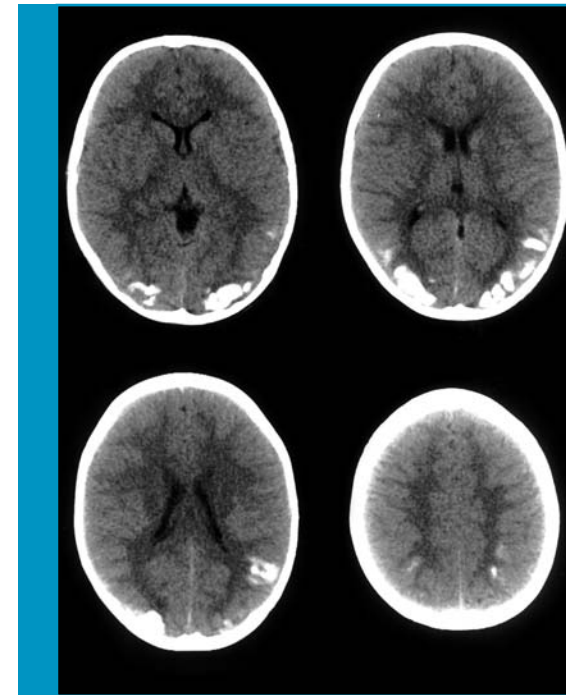
Coeliakie is een aandoening waarbij levenslange intolerantie bestaat voor gluten. Het gluten, een glutaminerijk eiwitcomplex dat voorkomt in tarwe, rogge, gerst en haver, veroorzaakt een immunologische reactie in het dunnedarmslijmvlies. Bij histologisch onderzoek van het dunnedarmslijmvlies worden vlokatrofie, crypthyperplasie en infiltratie van lymfocyten gezien.^{1,2} De beschadiging van het dunnedarmslijmvlies leidt tot malabsorptie. De klinische prevalentie van coeliakie bij kinderen wordt in Nederland geschat op 1 op 1100 levendgeborenen.³ Bij screeningsonderzoek werd echter een incidentie van 1 op 200 gevonden.³ Symptomen ontstaan over het algemeen in de eerste levensjaren. De aandoening kan ook pas veel later, zelfs op volwassen leeftijd, tot klachten leiden. Klassiek presen-

teren kinderen zich met chronische diarree, een opgezette buik, slechte lengtegroei en gewichtstoename en dysforie.^{1,2} Een aantal patiënten, met name oudere kinderen en volwassenen, heeft weinig of zelfs geen gastro-intestinale klachten en presenteren zich met atypische symptomen, hetgeen het stellen van de diagnose bemoeilijkt. Coeliakie is geassocieerd met neurologische afwijkingen als perifere neuropathie, myopathie, epilepsie en cerebellaire ataxie.⁴⁻⁸ De neurologische symptomen kunnen voorafgaan aan de diagnose coeliakie. Van 144 nieuwe coeliakiepatiënten kwam 7% in eerste instantie met neurologische klachten bij een neuroloog.⁶ Epilepsie is een belangrijke neurologische manifestatie van coeliakie. De prevalentie van epilepsie zou bij coeliakiepatiënten 3,5-8% bedragen.⁷⁻¹⁰ In dit artikel wordt een patiënt beschreven met epileptische verschijnselen, recidiverende perioden van anemie, onvoldoende gewichtstoename en lengtegroei.

Ziektegeschiedenis

Een zesjarige jongen werd verwezen vanwege epileptische aanvallen. In de twee voorafgaande jaren had hij vier keer een kortdurende aanval met tonische strekking van beide armen, gevolgd door een vijf minuten durende episode van dromerigheid. Af en toe klaagde de jongen over wazig zien en éénmaal zag hij gedurende uren alles met een groene waas. Hij was lusteloos, zag bleek en had regelmatig hoofdpijn. Uit de verdere anamnese bleek dat hij vanaf de leeftijd van drie jaar meerdere malen ijzersuppletie had gekregen vanwege anemie. Perioden van diarree wisselden zich af met perioden van obstipatie. De gewichtstoename was onvoldoende en de lengtegroei vertoonde een lichte afbuiging van de groeicurve.

Bij lichamelijk onderzoek werd een bleke, magere jongen gezien. De lengte bedroeg 116,5 cm (-1 standaarddeviatie (SD)), gewicht 18,2 kg (gewicht naar lengte -2 SD), schedelomtrek 49 cm (-1,5 SD). Algemeen pediatrisch onderzoek en neurologisch onderzoek leverden verder geen afwijkingen op. Hoewel bij interictaal elektro-encefalografisch onderzoek (EEG, inclusief een 24-uurs EEG) geen epileptische ontladingen werden geregistreerd, werd de diagnose epilepsie gesteld op grond van de klinische bevindingen en aanvullend onderzoek verricht.



Figuur 1. CT-scan van het cerebrum toont bilateraal in het occipitale gebied calcificaties, die zich enigszins uitbreiden naar links pariëtaal (rechts op de foto). De calcificaties bevinden zich in de cortex en op de overgang cortex-subcortex.

Computertomografie (CT) van het cerebrum toonde in het occipitale gebied calcificaties, die zich enigszins uitbreidden naar links pariëtaal. Kern-spintomografie (MRI) van het cerebrum toonde geen afwijkingen.

Aanvullend onderzoek gericht op anemie en malabsorptie, liet een licht verlaagd hemoglobine zien (6,7 mmol/l; normaal 7,5-8,7) met een normaal gemiddeld celvolume (77 fl; normaal 75-93). Bepaling van de ijzerstatus liet een laag normaal

serumijzer zien (4 µmol/l; normaal 4-33), normaal ferritine en een verhoogde totale ijzerbindingscapaciteit (80 µmol/l; normaal 18-71). Vitamine A, B12 en E in het serum waren normaal en het foliumzuur was sterk verlaagd (< 2,3 nmol/l; normaal 5,5-40). IgA-anti-endomysiumantilichamen waren sterk positief en IgA-antigliadineantilichamen negatief. Bij gastroduodenoscopie werden geen afwijkingen gezien. Dunnedarmbiopsien toonden afwijkingen suggestief voor coeliakie; totale vlokatrofie van de mucosa met crypthyperplasie en een toename van intra-epitheliale lymfocyten. Onder begeleiding van een diëtist werd gestart met een glutenvrij dieet en foliumzuursuppletie.

Hierna normaliseerde het defecatiepatroon en de jongen was veel actiever. De visusklachten verdwenen en sporadisch had de jongen nog hoofdpijn. Aanvallen zoals eerder beschreven, deden zich niet meer voor. Foliumzuursuppletie werd na een half jaar gestaakt, vanwege normalisatie van de serumwaarden. De lengtegroei was normaal en er was een goede gewichtstoename. Herhaling van de CT-scan van het cerebrum op de leeftijd van acht en tien jaar liet een ongewijzigd beeld van de occipitale calcificaties zien (Figuur 1).

Discussie

Bij de in dit artikel beschreven patiënt was de anamnese suggestief voor lokalisatiegebonden epilepsie. Aanvullend onderzoek gaf aanwijzingen voor coeliakie en cerebrale calcificaties. De combinatie van coeliakie, epilepsie en cerebrale calcificaties werd voor het eerst beschreven in 1970 door Visakorpi *et al.*¹¹ Van patiënten met zowel epilepsie als onverklaarde cerebrale calcificaties heeft 47-77% coeliakie.^{12,13} Het merendeel van deze patiënten heeft geen gastro-intestinale klachten. Ook bij pa-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Bij coeliakie kunnen epilepsie en cerebrale calcificaties optreden.
- 2 Coeliakie gaat niet altijd gepaard met klachten van malabsorptie.
- 3 Neurologische symptomen kunnen de eerste manifestaties zijn van coeliakie.
- 4 Coeliakiediagnostiek is geïndiceerd bij elke patiënt met epilepsie en cerebrale calcificaties of met onverklaarde occipitale epileptische aanvallen.

tiënten met idiopathische partiële of gegeneraliseerde epilepsie zonder cerebrale calcificaties, lijkt de incidentie van coeliakie verhoogd (2,3-2,5%).^{4,9} Bij coeliakie komen behalve gegeneraliseerde epilepsie, met name partiële occipitale aanvallen voor.¹²⁻¹⁵ Van 45 in de literatuur beschreven patiënten met coeliakie en epilepsie hadden 9 (20%) cerebrale calcificaties.^{7,9,12,16,17} Cerebrale calcificaties bij coeliakie zijn voornamelijk bilateraal aanwezig en pariëto-occipitaal gelokaliseerd.¹² De pathogenese van epilepsie en cerebrale calcificaties bij coeliakiepatiënten is nog onduidelijk. Foliumzuurdeficiëntie speelt mogelijk een rol, daar cerebrale calcificaties bij iatrogene en congenitale foliumzuurdeficiëntie beschreven zijn.^{12,14,18-20} Hier tegen pleit dat de beschreven calcificaties bij foliumzuurdeficiëntie niet specifiek in het pariëto-occipitale gebied liggen, dat niet alle coeliakiepatiënten met epilepsie en cerebrale calcificaties een foliumzuurdeficiëntie hebben en dat foliumzuurdeficiëntie ook aangetroffen wordt bij coeliakiepatiënten zonder epilepsie en cerebrale calcificaties.^{12,13,19} Mogelijk liggen bij coeliakie immunologische mechanismen, zoals auto-antistoffen of circulerende immuuncomplexen, ten grondslag aan het ontstaan van cerebrale calcificaties en epilepsie. Coeliakie is geassocieerd met auto-immuunziekten en heeft zelf ook kenmerken van een auto-immuunziekte.^{2,21} Renale, cutane, cerebrale vasculitiden en circulerende immuuncomplexen zijn aangetoond bij coeliakiepatiënten.^{16,21-23} Waarom een afwijkende immunologische reactie met name de occipitale regio van het cerebrum aantast, blijft onduidelijk. Bij het zoeken naar een oorzaak van epilepsie moet aan de mogelijkheid van coeliakie gedacht worden.²⁴ Coeliakiescreening is in ieder geval geïndiceerd bij epilepsie en cerebrale calcificaties en bij patiënten met onbegrepen occipitale epileptische aanvallen, ook al zijn er weinig of geen klachten van malabsorptie.^{12,14,17} Screening vindt plaats door middel van de serologische bepaling van IgA-anti-endomysiumantilichamen en IgA-antigliadineantilichamen.¹ De sensitiviteit van IgA-anti-endomysiumantilichamen is 90-100%, de specificiteit is 98-100%; voor IgA-antigliadineantilichamen zijn de corresponderende percentages 78-92% en 88-98%.¹ Van belang is om tevens een IgA-bepaling te verrichten, daar bij kinderen met coeliakie geïsoleerde IgA-deficiëntie frequent voorkomt en dit kan leiden tot fout-negatieve serologie-uitslagen. Bij afwijkende serologische uitslagen (ðf bij een sterke klinische verdenking op coeliakie ondanks negatieve serologische uitslagen)

wordt een dunnedarmbiopsie verricht. Indien bij een kind ouder dan twee jaar histologie van de dunnedarmmucosa (sub)totale vlokatrofie laat zien en de klachten verdwijnen met een glutenvrij dieet, dan is de diagnose coeliakie bevestigd. Therapie bij coeliakie bestaat uit een levenslang glutenvrij dieet. Epilepsie en cerebrale calcificaties ontstaan alleen bij patiënten die geen glutenvrij dieet volgen.¹⁰ Een glutenvrij dieet leidt bij ongeveer de helft van de in de literatuur beschreven patiënten met coeliakie en epilepsie tot een duidelijke vermindering van de aanvalsfrequentie of een compleet herstel.^{6,9,12-14,20,24} De kans op herstel lijkt omgekeerd evenredig aan de duur van de epilepsie voor het starten met het glutenvrije dieet.¹²

Conclusie

Coeliakie is geassocieerd met epilepsie en cerebrale calcificaties. Neurologische symptomen kunnen de eerste manifestaties zijn van coeliakie. Coeliakiescreening is geïndiceerd bij patiënten met epilepsie en cerebrale calcificaties en bij patiënten met onbegrepen occipitale epileptische aanvallen.

Referenties

- Mearin ML, Kneepkens CMF, Houwen RHJ. Diagnostiek van coeliakie bij kinderen; richtlijnen van kindergastro-entereologen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:451-5.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
- Csizmadia CGDS. Coeliac disease: an iceberg in the Netherlands. *Proefschrift, Universiteit Leiden*, 2001.
- Luostarinen L, Dastidar P, Collin P, Peräaho M, Mäki M, Eirilä T et al. Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy. *Eur Neurol* 2001;46:187-91.
- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:560-3.
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol* 1999;42:132-5.
- Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001;108:E21.
- Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996;412Suppl:68-75.
- Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, Shanahan F, Abuzakouk M, Ryder DQ et al. Coeliac disease and epilepsy. *QJM* 1998;91:303-8.

- Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D et al. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994;70:211-3.
- Visakorpi JK, Kuitunen P, Pelkonen P. Intestinal malabsorption: a clinical study of 22 children over 2 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:273-80.
- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;340:439-43.
- Magaudda A, Dalla Bernardina B, De Marco P, Sfaello Z, Longo M, Colamaria V et al. Bilateral occipital calcification, epilepsy and coeliac disease: clinical and neuroimaging features of a new syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:885-9.
- Ambrosetto G, Antonini L, Tassinari CA. Occipital lobe seizures related to clinically asymptomatic celiac disease in adulthood. *Epilepsia* 1992;33:476-81.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Andermann F, Dubeau F, Guberman A, Gobbi G et al. Celiac disease, bilateral occipital calcifications and intractable epilepsy: mechanisms of seizure origin. *Epilepsia* 1998;39:300-6.
- Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994;10:450-4.
- Labate A, Gambardella A, Messina D, Tamaro S, Le Piane E, Pirritano D et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001;42:1153-5.
- Sammaritano M, Andermann F, Melanson D, Guberman A, Tinuper P, Gastaut H. The syndrome of intractable epilepsy, bilateral occipital calcifications, and folic acid deficiency. *Neurology* 1988;38Suppl:239.
- Corbeel L, Berghe G van den, Jaeken J, Turnhout J van, Eeckels R. Congenital folate malabsorption. *Eur J Pediatr* 1985;143:284-90.
- Calvani M, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr* 2001;160:288-92.
- James MW, Scott BB. Coeliac disease: the cause of the various associated disorders? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1119-21.

- Meyers S, Dikman S, Spiera H, Schultz N, Janowitz HD. Cutaneous vasculitis complicating coeliac disease. *Gut* 1981;22:61-4.
- Rush PJ, Inman R, Bernstein M, Carlen P, Resch L. Isolated vasculitis of the central nervous system in a patient with celiac disease. *Am J Med* 1986;81:1092-4.
- Renier WO, Temmink AH. Kan epilepsie behandeld worden zonder anti-epileptica? *Ned Tijdschr Neurol* 1998;1:30-5.

Correspondentie-adres auteurs:

Mw. Drs. P.A. van der Heide, kinderarts

Isala Klinieken
Locatie Sophia
Postbus 10400
8000 GK Zwolle

Dr. C.M.F. Kneepkens, kindergastro-enteroloog

Prof. Dr. L.M.E. Smit, kinderneuroloog

VU medisch centrum
Afdeling Kindergeneeskunde
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020-4444444
Fax: 020-4442422
E-mail: l.smit@vumc.nl

Correspondentie gaarne richten aan de laatste auteur.