

Door: Samantha Nedermeijer (sneidermeijer@sein.nl) en Ingrid Daey Ouwens, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; Marian Majoie, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+.

Epilepsie als eerste symptoom van een *fetal alcohol syndrome disorder* bij volwassenen

Een *Fetal alcohol syndrome disorder* kan een relevante rol spelen in de etiologie van epilepsie, ook op volwassen leeftijd. Hieronder volgen twee casussen die dit onderschrijven, gevolgd door een interne audit en een overzicht van de literatuur.

Het *Fetal alcohol syndrome disorder* (FASD) is bij kinderartsen en kinderneurologen bekend als het foetaal alcohol syndroom en wordt, indien ernstig, vaak al op de zeer jonge leeftijd herkend. Maar wat als uiterlijke kenmerken subtiele zijn en niet al op de kinderleeftijd tot een diagnose leiden? Hoe groot is de kans dat de onderliggende diagnose FASD wordt gemist, bijvoorbeeld als epilepsie op volwassen leeftijd het eerste verschijnsel is? In deze bijdrage de beschrijving van de casuïstiek, het dossieronderzoek en een kort literatuur overzicht.

Casus 1

Een 40-jarige man werd verwezen met sinds twee jaar bestaande nachtelijke tonisch-clonische aanvallen met onbekend begin. Zijn voorgeschiedenis vermeldt een geboorte na een zwangerschapsduur van zeven maanden met een navelstrengomstrengeling. Direct na de geboorte heeft hij een hartstilstand gehad. Moeder van patiënt rookte en consumeerde forse hoeveelheden alcohol gedurende de gehele zwangerschapsperiode. Patiënt had strabismusoperaties ondergaan en een correctie van nauwe ooglidspalten waarbij hij sinds geboorte blind was aan zijn rechteroog. Er bestonden leerproblemen. Lichamelijk onderzoek liet een microcefalie zien (-2,5 SD), een dunne bovenlip en een glad filtrum. Met behulp van home video's werden nachtelijke tonisch-clonische aanvallen geregistreerd. Op het EEG werd interictaal een functiestoornis links frontotemporale gezien, met sporadisch ook epileptiforme afwijkingen vanuit deze locatie. Een MRI van de hersenen toonde prominente centrale en perifere liquorruimten passend bij verminderd volume/atrofie van het hersenparenchym, maar geen specifiek epileptogeen focus. Op basis van het vermoeden op FASD, werd patiënt verwezen naar een Foetaal Alcohol

Syndroom (FAS)-polikliniek (locatie Gelre ziekenhuis). Het team op deze polikliniek bestaat uit kinderartsen en GZ-psychologen, patiënten komen hier terecht na verwijzing door (huis)arts bij een vermoeden op een FAS. Aldaar werd middels een score van 3-4-4-4 op de Astley 4-Digit code (tabel 1) de diagnose FASD gesteld bij de patiënt. Na beoordeling en verder onderzoek via een klinisch geneticus werden andere genetische oorzaken uitgesloten. Patiënt startte met valproïnezuur waarna het aantal aanvallen verminderde tot eenmaal per drie maanden een nachtelijke tonisch-clonische aanval. Gezien de aanwezigheid van psychosociale problematiek wordt patiënt sinds zijn diagnose ook begeleid door een arbeidsconsulent en een medisch maatschappelijk werker.

Casus 2

Een 27-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek van SEIN Heemstede met sinds twee jaar aanvalsgewijze klachten zich uitend in twee aanvalstypen: focale aanvallen met verminderde gewaarwording en automatismen en focale bilateraal spreidende tonisch-clonische aanvallen. Anamnestic bleek moeder van patiënt alcohol gedronken te hebben tijdens de zwangerschap en gedurende de periode dat zij borstvoeding gaf. Uiterlijke kenmerken van FASD werden niet gerapporteerd. Een EEG-aanvalsregistratie liet een links frontotemporale focus zien. MRI-onderzoek van de hersenen liet een triventriculaire hydrocephalus bij een aquaductstenose zien en daarnaast rechts in de thalamus en in de rechter cerebellaire peduncel cysteuze afwijkingen verdacht voor neurogliale cysten dan wel perivasculaire ruimten. Patiënte zag af van verwijzing naar een FAS-polikliniek, omdat zij het te confronterend vond als daadwerkelijk FASD zou worden

vastgesteld. De diagnose FASD werd wel vermoed. Als we namelijk de 4-digit *diagnostic code* zouden invoeren levert dit in de Astley 4-Digit code tabel (tabel 1) in elk geval 1-1-2-4, wat gelijk staat aan de FASD categorie *Neurobehavioural disorder (alcohol exposure)*. Echter dit kon nooit worden bevestigd. De aanvallen kwamen onder controle met levetiracetam. In verband met chirurgische interventie van de triventriculaire hydrocephalus werd behandeling van de epilepsie daarna vervolgd in het ziekenhuis.

Definitie en kenmerken

FASD is een overkoepelende term en bestaat uit vier subgroepen: *fetal alcohol syndrome (FAS)*, *partial fetal alcohol syndrome (pFAS)*, *alcohol related neurodevelopmental disorders (ARND)* en *alcohol-related birth defects (Astley & Clarren, 2000; Boronat et al., 2017)*. De diagnose FASD kan worden gesteld volgens diagnostische richtlijnen opgesteld door het *Institute of Medicine (Hoyme et al., 2005)* of (en meer gebruikt in de klinische praktijk) door de 4-digit *diagnostic code* opgesteld door Astley et al. (Astley & Clarren, 2000; Astley, 2006). De vier getallen die deze code oplevert, staan voor de vier diagnostische kenmerken in de volgende volgorde: (1) mate van groei retardatie, (2) mate van gelaatskenmerken passend bij FASD (3), afwijkingen in het centraal zenuwstelsel (CZS) en (4) mate van prenatale blootstelling aan alcohol (tabel 1).

De codes kunnen worden teruggevonden in een overzicht met de verschillende diagnostische categorieën. Als er uitgesproken faciale dysmorphieën zijn wordt het syndroom vaak hieraan herkend op baby- of kinderleeftijd. Er bestaat echter ook co-morbiditeit zoals epilepsie (5,9%), insulden (11,8%) (Bell et al., 2010), ADHD (40%), mentale retardatie (15-20%), leerproblemen (25%), taal- en spraakstoornissen (30%) (Weyrauch et al., 2017) waaraan FASD herkend zou kunnen worden. Epilepsie op de kinderleeftijd komt bij ongeveer 3-21% van de FASD patiënten voor (Bell et

al., 2010), maar er is maar zeer beperkte informatie met betrekking tot het ontstaan van epilepsie bij FASD patiënten op de volwassen leeftijd.

Epidemiologie

Er zijn verschillen in de gehanteerde diagnostische criteria, waardoor er variatie is in de manier van vaststellen van FASD. Ook bestaat er een grote heterogeniteit tussen verschillende cohorten wereldwijd, samenhangend met verschillen in socio-economische status, hoog risico groepen versus algemene populatie, diverse leeftijdsgroepen binnen epidemiologische studies. Een schatting van de wereldwijde prevalentie is niet te geven (Roozen et al., 2016). Een onderzoek gebaseerd op diverse in-school studies en andere methoden zoals het bestuderen van verwijsggegevens bij verdenking op FASD kwam uit op een prevalentie van 2-5% in de Verenigde Staten en in enkele West-Europese landen (May et al., 2009). In Nederland zijn er jaarlijks naar schatting 135 tot 400 nieuwe patiënten (Van Wieringen et al., 2010), waarbij waarschijnlijk sprake is van onderrapportage (Bell et al., 2010; Roozen et al., 2016). Bij retrospectief onderzoek onder FASD patiënten in de leeftijd van twee tot negen jaar oud kwam een prevalentie van epilepsie naar voren van 17.7% (Bell et al., 2010). Er zijn geen studies gepubliceerd over epilepsie als presenterend symptoom bij FASD patiënten.

Radiologie

In een *narrative review* bleek geen enkele afwijking op de MRI-hersenen significant vaker voor te komen bij patiënten met FASD (Nguyen et al., 2017). De MRI-afwijkingen zijn divers, variërend van grove aanlegstoornissen zoals corpus callosum agenesie, corticale en cerebellaire heterotopieën tot een afgenomen totaal volume van de cortex.

Kwaliteit van leven

Er is sprake van een hoge lijdensdruk op meerdere vlak-

4-Digit Diagnostic Code				
1. Groei retardatie	2. Gelaatskenmerken FASD	3. CNS afwijkingen	4. Prenatale blootstelling alcohol	Code
Geen	Afwezig	Niet waarschijnlijk	Geen risico	1
Mild	Mild	Waarschijnlijk	Onbekend	2
Matig	Matig	Mogelijk	Matig risico	3
Significant	Ernstig	Zeker	Hoog risico	4

Tabel 1

ken zowel bij patiënten als bij de verzorgers/ouders van FASD patiënten: Patiënten ervaren vaak cognitieve beperkingen, hebben psychische problemen, moeite met sociale relaties aangaan en onderhouden en voelen zich anders dan andere mensen (Domeij et al., 2018). Bovendien kunnen er behalve afwijkingen van het centraal zenuwstelsel ook afwijkingen voorkomen op cardiaal, musculo-skeletaal, renaal, oculair en auditief gebied die de draaglast voor patiënt en naasten kunnen vergroten (Nguyen et al., 2017).

Dossier- en literatuuronderzoek

Nadat de hierboven beschreven twee casussen zich relatief kort na elkaar in de polikliniek van SEIN Heemstede presenteerden, ontstond de vraag of er in het verleden vergelijkbare patiënten zijn geweest in de epilepsiecentra in Nederland. Door middel van een interne audit werd een dossieronderzoek gedaan. Er werd in alle beschikbare dossiers van de twee epilepsiecentra in Nederland (SEIN en Kempenhaeghe), uit de periode 2010-2020, systematisch gezocht op de termen 'FASD', 'FAS', 'foetaal alcohol syndroom', 'FAS poli', 'FAS centrum'. Dit leverde voor SEIN (zowel Midden-west-Nederland en Noordoost-Nederland) twintig dossiers op. Na bestudering kwamen drie dossiers in aanmerking voor nadere bestudering, omdat hierbij presentatie met epilepsie op de volwassen leeftijd als eerste symptoom werd gezien bij een vermoeden op FASD als onderliggende oorzaak. Onder deze drie patiënten vielen ook de hierboven twee beschreven casussen en een nog onbevestigde casus waar verdere FAS diagnostiek werd voorgesteld. In Kempenhaeghe werden negentien dossiers geïdentificeerd waarvan twee mogelijke casussen waarbij FASD in een differentiaal diagnose werd benoemd. Echter, bij beide patiënten is om onduidelijke redenen geen verdere diagnostiek naar deze onderliggende diagnose ingezet.

Ook uit een literatuuronderzoek bleek dat er niets beschreven is over het voorkomen van epilepsie bij volwassenen als presentatie en eerste symptoom van FASD. Voor het literatuuronderzoek werd zowel in Pubmed als Embase met de volgende termen gezocht: (((("Fetal Alcohol Spectrum Disorders"[Mesh] OR Fetal alcohol[tiab] OR foetal alcohol[tiab] OR FASD*[tiab] OR FAE[tiab] OR FAEs[tiab] OR alcohol related birth defect*[tiab] OR ARBD[tiab] OR alcohol related neurodevelopmental disorder*[tiab] OR ARND[tiab] OR prenatal alcohol[tiab]))) AND ("Epilepsy"[Mesh] OR "Seizures"[Mesh] OR epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsi*[tiab])). Dit was een brede zoekopdracht en leverde (mei 2022) 92 artikelen op via Pubmed die, zo bleek na lezing van titel en abstract, geen studies betroffen die direct de onderzoeksvraag konden beantwoorden. Embase leverde geen relevante artikelen op.

Bespreking

De vraag of epilepsie als eerste presentatie van FASD op volwassen leeftijd vaker herkend wordt, had op basis van de literatuur-, én dossierstudie kortweg met 'nee' beantwoord kunnen worden. Wanneer echter gekeken wordt naar de differentiaal diagnostische overwegingen wordt in de epilepsiecentra wel meer dan eens FASD genoemd maar slechts in één van de vijf gevallen de diagnose daadwerkelijk bevestigd.

De vraag 'dronk uw moeder alcohol tijdens de zwangerschap?' wordt wellicht vrijwel nooit gesteld. Dit ondanks dat epilepsie en een combinatie met een ontwikkelingsachterstand op jonge leeftijd, ADHD, gedragsproblematiek en psychische co-morbiditeit op het spreekuur in een epilepsiecentrum dagelijkse praktijk is.

Wellicht speelt onbekendheid met het syndroom, zowel in medische kringen als in de maatschappij, een rol. Daarnaast zijn er natuurlijk anamnestiche drempels: de patiënt of zijn verzorgers/begeleiders zijn niet altijd op de hoogte van de situatie in de zwangerschap, of zijn terughoudend om deze te bespreken. En de arts voelt zich niet voldoende vrij om deze – stigmatiserende – vragen te stellen. Als deze vraag standaard gesteld zou worden, dan had het dossieronderzoek mogelijk nog meer aan casuïstiek opgeleverd.

Daarnaast illustreert de tweede casus nog een probleem. De diagnose FASD had bij deze patiënt bevestigd kunnen worden, maar patiënt zelf zag af van verdere diagnostiek. Stigmatisering rondom de diagnose FASD lijkt een beperkende factor in het vaststellen van de diagnose op volwassen leeftijd. Met deze bijdrage hopen wij bij te dragen aan meer bewustwording en kennis bij de arts en andere zorgverleners.

Conclusie

We willen met het bespreken van deze casuïstiek de aandacht vestigen op FASD als oorzaak van ontwikkelingsstoornissen met epilepsie, ook als de epilepsie zich op volwassen leeftijd openbaart. Het stellen van de vraag bij de intake: "Zijn er aanwijzingen dat de moeder tijdens de zwangerschap overmatig alcohol heeft gebruikt?" kan het begin zijn van een etiologische diagnose en vaak leiden tot een gerichte benadering ten aanzien van de behandeling.

Referenties

- Astley SJ & Clarren SK (2000) Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 35(4), 400–410. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.4.400>.
- Astley SJ. (2006) Comparison of the 4-digit diagnostic code and the Hoyme diagnostic guidelines for fetal

alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*, 118(4), 1532–1545. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0577>.

Bell SH, Stade B, Reynolds JN et al. (2010) The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(6), 1084–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01184.x>.

Boronat S, Vicente M, Lainez E et al. (2017) Seizures and electroencephalography findings in 61 patients with fetal alcohol spectrum disorders. *European Journal of Medical Genetics*, 60(1), 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.012>.

Domeij H, Fahlström G, Bertilsson G et al. (2018) Experiences of living with fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review and synthesis of qualitative data. In *Developmental Medicine and Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13696>.

Hoyme HE, May PA, Kalberg WO et al. (2005) A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics*, 115(1), 39–47. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0259>.

May PA, Gossage JP, Kalberg WO et al. (2009) Prevalence

and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(3), 176–192. <https://doi.org/10.1002/ddrr.68>.

Nguyen VT, Chong S, Tieng QM et al. (2017) Radiological studies of fetal alcohol spectrum disorders in humans and animal models: An updated comprehensive review. *Magnetic Resonance Imaging*, 43, 10–26. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.06.012>.

Roosen S, Peters GJY, Kok G et al. (2016) Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(1), 18–32. <https://doi.org/10.1111/acer.12939>.

Van Wieringen H, Letteboer TGW, Rodrigues Pereira R et al (2010) Diagnostiek van foetale alcohol spectrumstoornissen. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 154(34).

Weyrauch D, Schwartz M, Hart B et al. (2017) Comorbid Mental Disorders in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, 38(4), 283–291. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000440>.

Nieuwsbrief

m **Epilepsie**
periodiek voor professionals

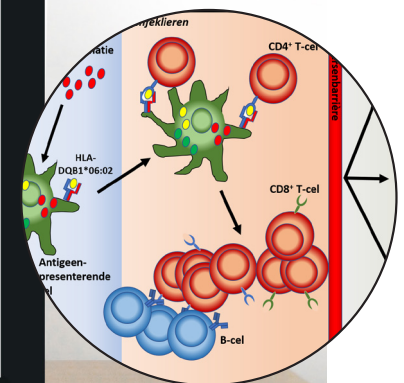
Epilepsie

Periodiek voor professionals

Nieuwe editie | Maart 2022

In een beschaafd en vrij land, waar geen oorlog is, kan er aandacht zijn voor nieuws, recent getrouwe anti-antivaccinatie, voor kwetsbare populaties, zoals voor mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking en natuurlijk voor resultaten van wetenschappelijk onderzoek. Over dit alles kunt u lezen in dit nummer van 'Epilepsie'.

Dit is het tweede nummer van 'Epilepsie' dat in open access wordt uitgegeven. Als u



'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het vakblad van De Nederlandse Liga tegen Epilepsie. 'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website: www.epilepsiejournal.nl.

Naast publicatie op de website, wordt per uitgave de 'Epilepsie' nieuwsbrief verstuurd.

Op de hoogte blijven van de nieuwste publicaties van 'Epilepsie, periodiek voor professionals'?

Meld u dan nu aan voor de nieuwsbrief!