

Anosmie

K.G. Tournoy¹, G.D. Dewilde², D. Vogelaers³, V. Vervae⁴, M. Afschrift³ en W. Michielsen³

¹ Dienst Longziekten, Universitair Ziekenhuis Gent

² Intermedicale, Externe Dienst voor Preventie en Bescherming, Brussel

³ Dienst Algemeen Inwendige Ziekten, Universitair Ziekenhuis Gent

⁴ Dienst Medische Beeldvorming, Universitair Ziekenhuis Gent

Trefwoorden : anosmie, hyposmie, Syndroom van Kallmann

Voor correspondentie : Kurt Tournoy, MD,PhD
Universitair Ziekenhuis Gent
Dienst Longziekten (7K12 I.E.)
De Pintelaan 185
9000 Gent

tel : 09/2402611

fax : 09/2402341

e-mail : kurt.tournoy@rug.ac.be

Samenvatting

Aan de hand van 2 casussen wordt anosmie als klinische entiteit belicht. Anosmie kan zowel congenitaal als verworven zijn. Binnen beide groepen komen verschillende oorzaken voor. De diagnostische stappen en therapeutische mogelijkheden worden besproken.

Summary

By means of two case studies, anosmia as a clinical entity is reviewed. Anosmia can be a congenital or an acquired disease. For both, different causes are identified. The diagnostical approach and therapeutical possibilities are discussed.

Inleiding

Reukstoornissen zijn geen zeldzaamheid in de klinische praktijk [1]. Meestal zijn de patiënten volwassenen. De meesten lijden niet aan een echte anosmie, maar wel aan een hyposmie. Hoewel dit symptoom meestal niet de reden is tot consultatie is het toch de hoofdklacht bij sommige patiënten. In deze gevallen kunnen de patiënten meestal een precieze beschrijving geven van het ontstaan van reukverlies, bijvoorbeeld tengevolge van een trauma aan het hoofd, een bovenste luchtweginfectie of inhalatie van toxische dampen.

De congenitale afwezigheid van de reukzin is een bijzonder zeldzame aandoening. Deze aandoening kan geïsoleerd voorkomen of kan geassocieerd zijn met andere afwijkingen.

Casus (1) : congenitale anosmie

Een 16-jarige jongen consulteert in april 2001 omwille van een reukstoornis. In de voorgeschiedenis wordt in 1999 een lichte hersenschudding na een val weerhouden. De patiënt zegt nooit enige reukgevoelens gehad te hebben. Een NKO onderzoek besluit op basis van de reuktest tot een totale anosmie. Daarnaast had de patiënt geen enkele andere klacht. Een klinisch NKO onderzoek was verder negatief. Een CT-scan van de sinussen sloot een (chronische) sinusitis uit. Een volledig klinisch internistisch en neurologisch nazicht waren eveneens normaal. De lichamelijke kenmerken van puberteit waren aanwezig. Een routine bloedonderzoek vertoonde geen bijzonderheden. De

plasmaspiegels van FSH en LH waren normaal. De moeder van de patiënt vermeldde een normale zwangerschap gehad te hebben, vrij van infectieuze episodes. De patiënt werd à terme geboren zonder complicaties. De familiale anamnese was volledig negatief. Een MRI van de hersenen toont de afwezigheid van de bulbus olfactorius.

Casus (2) : verworven anosmie

Een 68-jarige man, consulteert in maart 2001 wegens intermitterende wisselende artralgieën hetzij in de schouders, hetzij in de liesstreken sedert ongeveer 1 jaar, die progressief toenemen. Hij klaagt eveneens van diffuse myalgieën en uitgesproken vermoeidheid met verhoogde slaapbehoefte. Soms is er wat hoofdpijn, die hij beschrijft als een bifrontaal drukkend gevoel. Het lichaamsgewicht is stabiel en bedraagt 94 kg. Behalve een indruk van verminderde reukgevoel is de verdere systeemanamnese banaal.

Als relevant in de voorgeschiedenis vermeldt de patiënt een tekenbeet tijdens een wandelexcursie in de Hoge Venen in 1998, waarna een geleidelijk in oppervlakte toenemende rode vlek op het rechteronderbeen verscheen. Toen werd de diagnose van erythema chronica migrans gesteld. Omwille van dit suggestieve verhaal werd een serologisch onderzoek voor *Borrelia Burgdorferi* uitgevoerd (maart 2001) dat positief was voor IgG, maar niet (meer) voor IgM.

Een grondig klinisch internistisch onderzoek bracht geen relevante elementen aan het licht. Het bloedonderzoek vertoonde een normaal perifeer bloedbeeld, een toegenomen BSE (36 mm na 1h) en CRP (3.5 mg%), en was negatief voor reumafactor. Een nieuw serologisch onderzoek met Western Blot voor *Borrelia* was positief voor IgG en voor een 'specifieke band p18', wat een eiwit is behorende tot de 'outer surface protein (Osp)-C group', die indicatief kan zijn voor een late immuunrespons bij deze infectie.

In eerste instantie worden de wisselende artralgieën en myalgieën geïnterpreteerd in het kader van een late (secundaire) ziekte van Lyme. De vraag wordt gesteld of de anosmie geen uiting is van centrale ziekte van Lyme.

Daarom wordt zowel een NKO arts als een neuroloog geraadpleegd. De NKO-arts besloot, na nasale decongestie en in afwezigheid van anatomische afwijkingen tot totale anosmie. De neuroloog vond geen klinisch neurologische afwijkingen, behoudens een

asymmetrische voetzoolreflex (minder aan de linker zijde) en een abnormale frontale reflex (rechts positieve palmomentale reflex). Een liquorpunctie is niet suggestief voor neuroborreliose gezien afwezigheid van intrathecale IgG productie. Omwille van het afwijkende klinische neurologische onderzoek wordt een CAT-hersenen verricht die een grote frontale tumor toont, pal op de middellijn met als differentiaaldiagnose een oligodendroglioom, een olfactorius meningeoom of een sinus cell carcinoom met frontale doorgroei. Een MRI-angiografie van de hersenen bevestigt de aanwezigheid van een tumor van 3 op 4 op 4 cm met prelesioneel oedeem en dorsaal verplaatst corpus callosum. De protondensiteitsmeting suggereert inliggende calcificaties zodat een olfactoriusmeningeoom zeer waarschijnlijk wordt.

De artralgieën en myalgieën worden als een secundaire borreliose behandeld met langdurige toediening van antibiotica, terwijl de anosmie niet aan neuroborreliose, maar wel aan het frontale olfactorius meningeoom wordt toegeschreven en neurochirurgisch behandeld wordt.

Bespreking

1. Anatomische aspecten

Het discriminerend vermogen van het olfactorisch systeem is zeer groot [2]. Mensen kunnen een onderscheid maken tussen duizenden geuren en detecteren deze soms reeds bij concentraties in de orde van parts per triljoen. De reukgebaarwording (olfactie) begint bij prikkeling van de receptoren in het reukepitheel (fig. 1). De receptoren bevinden zich op korte perifere uitlopers van de bipolaire neuronen, die eveneens een centrale uitloper hebben. Tien tot 100 axonen verenigen zich tot *axonenbundeltjes* en dringen, omgeven door Schwann cellen, doorheen de lamina cribrosa als *nervus olfactorius*. Ze vormen synaps in de ipsilaterale *bulbus olfactorius*, net onder de frontale hersenkwab. Reukzenuwcellen zijn de enige neuronen die zich gedurende gans het leven, gemiddeld om de 2 maanden, vernieuwen vanuit de precursor basale cellen in het reukepitheel. In de bulbus liggen de tweede neuronen (mitralis cellen en kwast cellen), die hun axonen projecteren via de *tractus olfactorius* naar vijf verschillende regio's van de *olfactorische cortex*. De nucleus olfactorius anterior (1) projecteert via de voorste commissuur naar de contralaterale tractus. Het tuberculum olfactorium (2) en de cortex pyriformis (3) projecteren naar de nucleus dorsalis medialis van de thalamus en naar andere olfactorische regio's. Deze drie gebieden zijn van belang voor de bewuste perceptie van een geur. De corticale nucleus van de amygdala (4) en de entorhinale cortex (5) maken deel uit van het limbische stelsel en zijn betrokken in de emotionele component van geur. In tegenstelling tot de somatosensorische, motorische en visuele systemen bestaat hier geen topografische neuronenschikking.

2. Klinische aspecten

De differentiaaldiagnose van anosmie (tabel 1) moet gebaseerd zijn op een combinatie van anamnestiche, klinische, biochemische en radiologische bevindingen [1]. De reukstoornissen kunnen congenitaal of verworven zijn. Het reukonderzoek kan verschillende soorten reukstoornissen aan het licht brengen gaande van hyposmie, specifieke anosmie (voor 1 bepaalde geur) tot totale anosmie, maar ook parosmie (bepaalde geuren worden anders geïnterpreteerd) en kakosmie (sommige geuren worden

als stinkend ervaren) kunnen voorkomen. Bij het reukonderzoek wordt gebruik gemaakt van de zeven basisgeuren : kamfer – mucus – bloemgeur (rozenolie) – pepermunt – etherisch (mentol) – scherp (azijn) en stinkend (asa foetida). Verschillende protocols zijn beschreven waarvan een populaire de “University of Pennsylvania Smell Identification Test” (UPSIT) test is [3]. Een reukonderzoek wordt steeds zowel vóór als na het afslinken van het neusslijmvlies gedaan. Is het resultaat na ontzwellen beter, dan spreekt men van geleidingshyposmie/anosmie, in de andere gevallen betreft het een perceptie hyposmie/anosmie [1]. Een aanvullend grondig klinisch onderzoek, zowel internistisch, neurologisch als op neus-keel-oor gebied (inclusief nasale endoscopie) is onontbeerlijk. In die gevallen waar na klinisch onderzoek geen verklaring wordt gevonden, is aanvullende beeldvorming aangewezen.

2.1. Congenitale anosmie

Binnen de congenitale anosmie onderscheidt men de choanale atresie, het syndroom van Kallmann en de ideopatische congenitale anosmie.

Bij *choanale atresie* is de overgang van de neusholten naar de nasopharynx afgesloten door een benige plaat of bindweefselshot. Bilaterale atresie geeft aanleiding tot hypoxie bij de pasgeborene, omdat deze doorheen de neus ademt en pas na weken doorheen de mond leert ademen. Drinken van melk is eveneens fors bemoeilijkt. De aandoening is geassocieerd met anosmie. De onmogelijkheid om de nasogastrische tubes door de nares te schuiven geeft de diagnose. Snelle chirurgische correctie is noodzakelijk en soms zijn herhaalde ingrepen nodig om de opening te vergroten en aan te passen aan de grotere adembehoefte.

Het *syndroom van Kallmann*, een associatie van hypogonadotroop hypogonadisme en anosmie, heeft een prevalentie van 1/10000 bij jongens en 1/50000 bij meisjes [4]. Aanleiding tot de diagnose zijn pubertas tarda en overdreven lengte groei, voornamelijk van de ledematen. Het syndroom van Kallmann is niet alleen klinisch maar ook genetisch heterogeen. Meestal betreft het een X-gebonden overervingspatroon, alhoewel autosomale transmissie ook beschreven is [5]. Het zou kunnen berusten op een verstoorde migratie van gonadotropin-releasing hormone (GnRH) producerende neuronen van de olfactorische placode naar de hypothalamus tijdens de vroege embryogenese [6].

Biochemisch wordt de diagnose bevestigd door een verlaagd serum LH/FSH. Het syndroom van Kallmann kan geassocieerd zijn met andere afwijkingen zoals kleurenblindheid, mentale retardatie, gehoorsstoornissen, gespleten lip en renale agenesis. Radiologisch vindt men bijna altijd een afwezigheid of ten minste een hypoplasie van de bulbus olfactorius, alhoewel soms geassocieerde afwijkingen ter hoogte van de sulcus olfactorius en de paranasale sinussen worden gevonden [7,8]. Behandeling met hormoontherapie beoogt inductie van de puberteit en herstel van de fertiliteit. Herstel van de reuk wordt hiermee niet bereikt.

Idiopathische congenitale anosmie (casus 1) is een bijzonder zeldzame aandoening [3]. Dit kan familiaal voorkomen, terwijl slechts een handvol gevallen van geïsoleerd voorkomen zijn beschreven. Bij deze groep patiënten is de afwezigheid van de reukzin de reden tot consultatie, gezien geen andere klachten voorkomen en de anosmie een geïsoleerd symptoom is. Idiopathische congenitale anosmie wordt anatomisch gekenmerkt door de afwezigheid van de bulbus olfactorius [7], aan te tonen met CAT of MRI (figuur 2). De aandoening kan niet behandeld worden, maar houdt tevens geen andere gezondheidsrisico's in.

2.2. *Verworven anosmie*

De meest frequente oorzaak van anosmie ligt in een inflammatoire (meestal allergische of infectieuze) aantasting van het neusslijmvlies of rhinitis. Er bestaat ook een inflammatoire neusslijmvlies-aandoening door expositie aan toxische agentia. Hyposmie, maar ook anosmie en nasale tumoren werden beschreven bij mensen die in contact kwamen met nikkel en cadmium [9]. Het door de ontsteking gezwollen neusslijmvlies veroorzaakt een respiratoire of *geleidingsanosmie*. Deze patiënten klagen van intermitterend verstopte neus en van rinorrhoea. Opheffen van de ontsteking herstelt dan de luchtstroom en de reukzin. Ruimte innemende processen zoals neuspoliepen, tumoren van het neusslijmvlies en granulomateuze aandoeningen (bijvoorbeeld de ziekte van Wegener en sarcoidose) kunnen eveneens aanleiding geven tot tweezijdige neusverstopping en hyposmie tot anosmie.

De verworven *perceptie anosmie*, ontstaat door aantasting van een initieel intact olfactorisch systeem. Een virale rhinitis veroorzaakt ontsteking in het reukepiteel, en kan

leiden tot een tijdelijke of definitieve perceptie anosmie. Chronische of recidiverende ontstekingen kunnen echter het reukepitheel dermate aantasten, dat de reukge waarwording voor altijd beperkt of zelfs volledig afwezig blijft. Irritatie van het reukepitheel door sigarettenrook kan de oorzaak zijn van verminderde reukge waarwording. Een *centraal neurologische infectie* (meningitis) kan eveneens leiden tot anosmie, doch de reukstoornis is hier in principe een sequel, maar geen primair symptoom. Sommige centrale infecties zoals neuroborreliose kunnen een sluipend verloop hebben. Een chronische progressive Borrelia encefalomyelitis kan zich uiten als een meningitis, radiculoneuritis, maar ook als een neuritis van een of meer nervi craniales, vooral de nervus facialis en vestibulocochlearis [10].

Een *fractuur van de voorste schedelbasis* kan de nervi olfactorii afrukken en leiden tot een totale irreversibele anosmie. Een *olfactorisch meningeoom* (casus 2) kan eveneens aanleiding geven tot verworven anosmie [11]. Geassocieerde symptomen zijn voornamelijk het gevolg van een lokaal drukfenomeen zoals hoofdpijn of een geassocieerd frontaal syndroom. Het laboratorium onderzoek vertoont in de regel geen afwijkingen. In functie van de grootte van de tumor wordt geopteerd voor neurochirurgie eventueel na embolisatie. Postoperatief blijven de mensen lijden aan hyposmie [11].

Wanneer geen verklaring voor de anosmie gevonden wordt, dient uiteindelijk ook gedacht te worden aan een *cerebraal aneurysma*. Een persisterende primitieve arteria olfactoria (die ontstaat uit de arteria carotis interna) is een zeldzame (slechts 7 casussen bekend) vasculaire anomalie die vermoedelijk ontstaat ten gevolge van een abnormale ontwikkeling van de arteria cerebri anterior, die normaal de bloedvoorziening van de tractus olfactorius verzorgt [12]. Deze vasculaire anomalie is geassocieerd met anosmie, vermoedelijk op basis van een gestoorde bloedvoorziening van de tractus olfactorius, maar ook in meer dan de helft van de gevallen met cerebrale aneurysmata op die primitieve arteria olfactoria. De primitieve arteria olfactoria kan over het hoofd gezien worden wegens zijn zeldzaamheid, doch de associatie met cerebrale aneurysmata heeft belangrijke therapeutische consequenties.

Besluit

Anosmie komt in de klinische praktijk af en toe voor. Meestal is het niet de hoofdreden tot consultatie, alhoewel het in een aantal gevallen als geïsoleerde klacht voorkomt. Naast een onderscheid tussen congenitaal en verworven anosmie, maakt men een onderscheid tussen geleidings- en perceptie anosmie met een eenvoudig NKO onderzoek. Eens deze karakteristieken bekend zijn, is verdere differentiaal diagnose in de meeste gevallen eenvoudig. In een beperkt aantal gevallen moet aan zeldzaam voorkomende oorzaken gedacht te worden, omdat de precieze diagnose belangrijke therapeutische consequenties kan inhouden.

Literatuurlijst

1. Verwoerd, C. D. A. Onderzoek van de neus en aandoeningen van de neus. In : Huizing,E.H.; Snow,G.B. eds. Leerboek keel-, neus- en oorheelkunde. Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1994; 252-287.
2. Dodd, J. and Castelluci, V. F. Smell and Taste: The chemical senses. In: Kandel,E.R.; Schwartz,J.H.; Jessell,T.M. eds. Principles of neural science. Connecticut: Appleton and Lange. 1991; 512-518.
3. Vowles, R. H., Bleach, N. R., and Rowe-Jones, J. M. Congenital anosmia. Int.J.Pediat.Otorhinolaryn. 1997; 41: 207-214.
4. Pawlowitski, I. H., Diekstall, P., Schadel, A., and Miny, P. Estimating frequency of Kallmann syndrome among hypogonadic and among anosmic patiënts. Am.J.Med.Genet. 1987; 26 : 473-479.
5. Bick, D. P. and Ballabio, A. Bringing Kallmann's syndrome into focus. Am.J.Neuroradiol. 1993; 14 : 852-854.
6. Schwanzl-Fukuda, M., Bick, D., and Pfaff, D. W. Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. Mol.Brain Res. 1986; 6 : 311-326.
7. Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W., McKeown, D. A., and Doty, R. L. MR Evaluation of patiënts with congenital hyposmia or anosmia. Am.J.Roentgenol.

1996; 166 : 439-443.

8. Vogl, T. J., Stemmler, J., Heye, B., Schopohl, J., Danek, A., Bergman, C., Balzer, J. O., and Felix, R. Kallman syndrome versus idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at MR imaging. 1994; 191 : 53-57.
9. Sunderman, F. W. Nasal toxicity, carcinogenicity, and olfactory uptake of metals. *Ann.Clin.Lab.Sci.* 2001; 31 : 3-24.
10. Pachner, A. R. and Steere, A. C. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis. *Neurology.* 1985; 35 : 47-53.
11. Welge-Leussen, A., Temmel, A., Quint, C., Moll, B., Wolf, S., and Hummel, T. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 2001; 70 : 218-221.
12. Nozaki, K., Taki, W., Kawakami, O., and Hashimoto, N. Cerebral aneurysm associated with persistent primitive olfactory artery aneurysm. *Acta Neurochir.* 2001; 140 : 397-402.

Tabellen

TABEL 1

differentiaal diagnose van anosmie

<i>Congenitale anosmie</i>
Kallmann syndroom
choanale atresie
idiopathische congenitale anosmie
<i>Verworven anosmie</i>
hoofdtrauma - postchirurgie
infectieuze sequellen (rhinitis – meningitis)
toxische sequellen (zware metalen – sigarettenrook)
cerebraal aneurysma
meningeom thv sulcus olfactorius en frontaal glioom

Figuuronderschriften

Figuur 1 : Het olfactorisch systeem

Figuur 2 : Congenitale anosmie : MRI beelden tonen op plaatje A de aanwezigheid van de bulbus olfactorius (pijl) en op plaatje B de afwezigheid ervan (casus 1).

Figuur 3 : Verworven anosmie : CAT-scan toont een grote meningeale tumor als oorzaak van de anosmie (casus 2).

Figuur 1

