

Acute encefalopathie als complicatie van een infectie met influenza A (H3N2)

Acute encephalopathy as complication of an influenza A (H3N2) infection

dr. M. Wouthuyzen-Bakker¹, dr. G. de Jong², H.Z. Flach³, dr. P. Bloembergen⁴, dr. H. Kieft⁵

Samenvatting

Deze casus beschrijft een 44-jarige vrouw die zich presenteerde met het beeld van een acute encefalopathie als neurologische complicatie van een infectie met het influenza A-virus (type H3N2). Ondanks behandeling met hoge doseringen methylprednisolon en immuunglobulines bleef neurologisch herstel aanvankelijk uit. Dit artikel bespreekt een acute encefalopathie bij een influenza A-infectie en benadrukt de klinische noodzaak van tijdige herkenning en behandeling.

(Tijdschr Infect 2014;9(5):149-53)

Summary

This case describes a 44-year old woman who presented with an acute encephalopathy as a neurological complication of an infection with the influenza A virus (type H3N2). Despite treatment with high doses of methylprednisolon and immunoglobulines neurological recovery initially did not occur. This paper discusses an acute encephalopathy as a result of an infection with influenza A and emphasises the necessity of early recognition and treatment.

Inleiding

Het influenza A-virus behoort tot de familie der *Orthomyxoviridae*. Deze naam illustreert de affiniteit die het virus heeft voor mucine. Influenza A heeft de voorkeur zich te binden aan respiratoir epitheel. Het virus verspreidt zich meestal niet buiten de luchtwegen waardoor het optreden van een viremie zeldzaam is. De systemische verschijnselen kenmerkend voor influenza, namelijk koorts, hoofdpijn en spierpijn worden veroorzaakt door inflammatoire cytokines die door het virus worden geïnduceerd. De meest voorkomende complicatie die optreedt is een pneumonie; deze kan primair door het influenzavirus zelf, of secundair door een bacteriële infectie worden veroorzaakt. Neurologische complicaties door influenza A zijn zeldzaam bij volwassenen, en variëren van mild tot zeer ernstig.¹ Wij beschrijven een ziektegeschiedenis waarin een influenza A-infectie gecompliceerd werd door een ernstige acute encefalopathie.

Ziektegeschiedenis

Het betreft een 44-jarige vrouw die eind januari 2014 werd ingestuurd vanwege een verminderd bewustzijn. Patiënte had behoudens het prikkelbare darmsyndroom en huidafwijkingen gediagnosticeerd als lupus erythematosus tumidus, een blanco voorgeschiedenis. Haar echtgenoot vertelde dat zij de dag voor presentatie last had gekregen van braken en diarree. Zelf was hij een week lang verkouden geweest. Patiënte werd in de loop van de nacht geleidelijk aan somnolenter. De ochtend van presentatie was er geen contact meer met haar te krijgen. Patiënte had niet geklaagd over hoofdpijn. Bij lichamelijk onderzoek werd een tachypnoïsche vrouw gezien met een verminderd bewustzijn (E4M5V1) en nekstijfheid. De pupillen waren isocoor en lichtreactief. Er waren geen tekenen van lateralisatie. De extremitetsreflexen waren symmetrisch laag, met normale voetzoolreflexen. Patiënte had een polsfrequentie van 120/min,

¹AIOS interne geneeskunde, Isalaklinieken, Zwolle (thans werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen) ²neuroloog, Isalaklinieken, Zwolle ³radioloog, Isalaklinieken, Zwolle ⁴medisch-microbioloog, Isala, Zwolle ⁵internist-intensivist, Isalaklinieken, Zwolle.

Correspondentie richten aan: mw. dr. M. Wouthuyzen-Bakker, AIOS interne geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ, Groningen, email: m.wouthuyzen-bakker@umcg.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: acute encefalopathie, influenza A.

Keywords: acute encephalopathy, influenza A.

Ontvangen 16 mei 2014, geaccepteerd 25 augustus 2014.

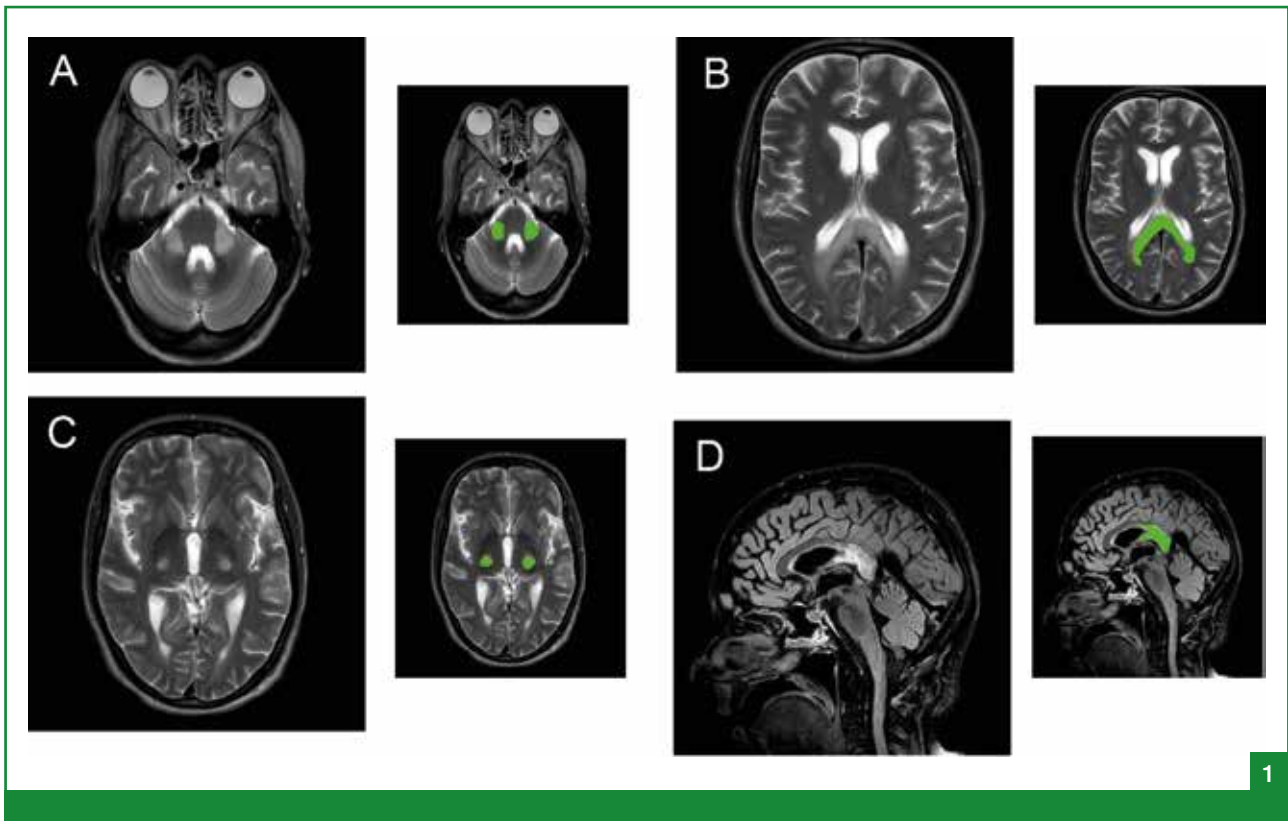
Tabel 1. DNA/RNA-detectie.

Sputum		Liquor	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	negatief	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	negatief
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	negatief	herpessimplexvirus (1 en 2)	negatief
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	negatief	varicellazostervirus	negatief
<i>Legionella pneumophila</i>	negatief	enterovirus	negatief
influenza A-virus	positief	influenza A-virus	negatief
influenza B-virus	negatief	parechovirus	negatief
parainfluenza (1-4)	negatief		
respiratoirsyncytielvirus	negatief		
metapneumovirus	negatief		
rhinovirus	negatief		
coronavirus	negatief		
adenovirus	negatief		
enterovirus	negatief		

was hypotensief (RR 100/50 mmHg) en had geen koorts. Over het hart en de longen werden geen afwijkingen gehoord. Het abdomen was soepel.

Het laboratoriumonderzoek toonde een leukocytenaantal van $40 \times 10^9/L$ (referentiewaarde $4-10 \times 10^9/L$), waarvan $36 \times 10^9/L$ neutrofiële granulocyten. Het CRP was 67 mg/L (referentiewaarde <5 mg/L). Het arteriële bloedgas toonde een metabole acidose (pH 7,25 (referentiewaarde 7,35-7,45)) op basis van een fors verhoogd lactaat ($9,3$ mmol/L) (referentiewaarde 0,7-2,1 mmol/L). Tevens was er sprake van een acute nierinsufficiëntie (kreatinine 176 $\mu\text{mol/L}$ (referentiewaarde 70-110 $\mu\text{mol/L}$)). Een CT-scan van het brein was normaal. Een lumbaalpunctie toonde een normale liquordruk, met in de liquor een normaal glucose, een verhoogd totaal eiwit en geen leukocyten. Het Grampreparaat was negatief. Onder verdenking van een meningitis (viraal dan wel bacterieel) werd gestart met aciclovir, amoxicilline, ceftriaxon en dexamethason en werd patiënte opgenomen op de Intensive Care. Wegens onrust en myoclonieën werd besloten patiënte te sederen en te intuberen. Vanwege hemodynamische instabiliteit was het aanvankelijk niet mogelijk een MRI van de hersenen te verrichten. Op de thoraxfoto die verricht was op de spoedeisende hulp werden geen evidente infiltraten gezien, echter wel multipale nodulaire laesies in de rechterlong. Aangezien patiënte vier maanden voor presentatie een bezoek had gebracht aan de Filipijnen,

stond tuberculeuze meningitis nog in de differentiaaldiagnose. De volgende dag werd er een broncho-alveolaire lavage (BAL) verricht. Hierin werd geen *M. tuberculosis* aangetroffen (ziehl-neelsenkleuring, PCR en kweek negatief). De PCR was echter wel positief voor influenza A (Ct-waarde 13), waarop werd gestart met zanamivir intraveneus gedurende tien dagen. Aanvullende PCR-typing van het virus, waarbij gebruik werd gemaakt van primers en probes gericht op matrix- en hemagglutinine genen, toonde het influenza A-subtype H3N2. In de liquor werden geen influenza A of andere virale en bacteriële verwekkers aangetroffen (zie Tabel 1). Een infectie met hiv en *Treponema pallidum* werd uitgesloten. De urine-, bloed- en feceskweken bleven bij herhaling negatief. Patiënte herstelde goed onder de ingestelde behandeling (dalende ontstekingsparameters en geen hemodynamische ondersteuning meer nodig), en tien dagen na presentatie kon de sedatie worden gestaakt. Ondanks het staken van de sedatie hield patiënte lage EMV-scores (1-1-tube), waarbij het EEG een encefalopathisch beeld liet zien. Een MRI van het cerebrum liet uitgebreide symmetrische afwijkingen zien in met name de thalamus, de cerebellaire pedunkels en het splenium van het corpus callosum (zie Figuur 1). Gezien het recente bezoek aan de Filipijnen werd bij deze radiologische bevindingen nog een infectie met het westnijlvirus en Japanse encefalitis overwogen; gezien de korte incu-



Figuur 1. MRI-cerebrum. A-C. TSE T2-gewogen serie. Symmetrische hyperintense foci zichtbaar in de middelste cerebellaire pedunkels (A), in het splenium (B) en in het mesencefalon doorlopend tot lateraal in de thalamus (C). D. Sagittale FLAIR-opname. Signaalafwijking in het splenium van het corpus callosum.

batietijd (vijf tot vijftien dagen) werden beide infecties echter niet waarschijnlijk geacht. Het radiologisch beeld werd geduid als een acute encefalopathie, waarbij differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een acute necrotiserende encefalopathie (ANE) en/of een acuut gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM). Er werd gestart met hoge doseringen methylprednison gedurende drie dagen (1 dd 1 gram) en na uitblijven van neurologisch herstel met immuunglobulines gedurende vijf dagen (0,4 gram/kg LG). Dit leidde helaas ook niet tot neurologische verbetering. Zes weken na opname werd patiënte in een vegetatieve staat en met een ernstige ICU-acquired weakness met paralyse van alle ledematen, romp en nek van de Intensive Care ontslagen naar de verpleegafdeling. Haar neurologische prognose werd initieel als onzeker ingeschat. Na enkele weken op de verpleegafdeling verbeterde patiënte echter alsnog cognitief sterk; motorisch is zij tot op heden nog steeds zeer beperkt.

Discussie

Het Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL) rapporteerde in de periode oktober 2013 tot april 2014 een milde griep epidemie. Er werden

777 gevallen gemeld met influenza-achtige symptomen en bovenste luchtweginfecties, waarvan 66 berustten op het influenza virus (36% H1N1, 53% H3N2 en 11% influenza B). Het is niet beschreven of dit ook gevallen betrof met een gecompliceerd beloop. Meestal verloopt een infectie met influenza A mild, maar kent in zeldzame gevallen een fulminant beloop zoals geïllustreerd in bovenstaande casus. Doordat een influenza-infectie zich kan presenteren met hemodynamische instabiliteit en (multi)orgaanfalen (te verklaren door een influenza geïnduceerde cytokinestorm), wordt bij presentatie snel gedacht aan een (bacteriële) sepsis.² Alhoewel een secundaire bacteriële infectie ook regelmatig voorkomt, is er bij onze patiënte geen bacteriële verwekker aangetoond. Verscheidene neurologische complicaties kunnen optreden bij influenza A. Er worden in de literatuur diverse classificaties van encefalopatische beelden beschreven die secundair aan een (virale) infectie kunnen optreden.^{3,4} Een acute encefalopathie ten gevolge van een influenza A-infectie is, in tegenstelling tot bij kinderen, bij volwassenen zeldzaam. In Japan wordt een incidentie vermeld van 50-100 gevallen per jaar waarvan 80% kinderen. In Europa ligt dit aantal aanzienlijk lager; in Nederland zijn een aantal casus beschreven, waarvan

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een infectie met influenza A kan zich, door een geïnduceerde cytokinestorm, presenteren met hemodynamische instabiliteit en (multi)orgaanfalen.
2. Een acute encefalopathie als gevolg van een infectie met influenza A is een immuungemedieerd fenomeen. Het influenza virus wordt bijna nooit in de liquor aangetroffen.
3. Acute encefalopathie ten gevolge van een influenza infectie gaat gepaard met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Vroege herkenning is essentieel voor het tijdig starten van behandeling; deze bestaat uit een hoge dosering corticosteroiden en/of immunoglobulines.

enkele met fatale afloop.⁵⁻⁸

Bij bovengenoemde patiënte werd differentiaaldiagnostisch aan een acute necrotiserende encefalopathie (ANE) en een acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) gedacht. Een ADEM kenmerkt zich radiologisch met asymmetrische afwijkingen, neurologisch met een subacut begin en in het beloop als zelflimiterend.⁴ Gezien de evident symmetrische afwijkingen op de MRI, het acute karakter van presentatie en een aanvankelijk zeer slecht neurologisch herstel werd in deze casus in eerste instantie aan een ANE gedacht.

Een ANE is de meest voorkomende neurologische manifestatie van een infectie met influenza A en heeft een mortaliteit van 30%. Een derde van de patiënten behoudt ernstige cognitieve en motorische beperkingen.³ Ondanks het ontbreken van necrose bij beeldvormend onderzoek, wordt bij een deel van de patiënten met een ANE wel necrose aangetoond bij aanvullend histologisch onderzoek. Bij 50% wordt tevens hemofagocytose van het hersenweefsel gezien, geïnduceerd door de enorme cytokinerespons.⁹ Aangezien bij onze patiënte geen hersenbiopsie is verricht, kan deze diagnose niet met zekerheid worden gesteld. Daarnaast, gezien de toch onverwachte, cognitieve verbetering, lijkt het klinisch beloop meer bij een ADEM te passen. Bij een ADEM is de gangbare hypothese dat de hersenen worden aangetast door antigenekruisreactiviteit met het myeline basic protein (molecular mimicry) en staat de destructieve cytokinerespons, zoals bij de ANE, minder op de voorgrond.⁴ Het klinisch beeld presenteert zich echter vaak minder acuut zoals in bovenstaande casus. Gezien de atypische presentatie is het strikt gezien niet mogelijk onze patiënte te classificeren met een ANE of een ADEM. Het beste is dan ook om te spreken van een acute influenza geassocieerde encefalopathie.

Zoals boven beschreven is een influenza-geassocieerde encefalopathie immuungemedieerd en wordt deze niet

primair door het virus zelf veroorzaakt. Liquoronderzoek is bij een acute encefalopathie slechts in 25% afwijkend en laat dan meestal een milde pleiocytose zien. Influenza A wordt, evenals in onze casus, bijna nooit in de liquor aangetroffen.^{4,8}

Voor het ontwikkelen van een encefalopathie als reactie op het influenzavirus lijkt genetische predispositie een rol te spelen; met name bij patiënten met een recidiverende acute encefalopathie.⁹ Kinderen en ouderen zijn het meest vatbaar voor een neurologische manifestatie van influenza A, maar pre-existente neurologische en neuromusculaire aandoeningen zijn eveneens risicofactoren.¹ Onze 44-jarige patiënte met een vrijwel blanco voorgeschiedenis, viel niet in een risicocategorie. Het is niet bekend of de huidafwijking van onze patiënte (een vorm van cutane systemische lupus erythematosus, SLE) een risicofactor is voor een versterkte immunologische respons.

Met name bij een ANE wordt gesuggereerd dat het tijdig starten van corticosteroiden de overleving en cognitieve uitkomst zou kunnen verbeteren. Indien hoge doseringen methylprednison onvoldoende effect hebben, wordt geadviseerd te behandelen met immunoglobulines. Tevens wordt in het acute stadium plasmafereze aangeraden.¹⁰⁻¹¹ Omdat onze patiënte gedurende tien dagen gesedeerd was, was het aanvankelijk niet mogelijk de ernst van het neurologisch beeld in te schatten en werd relatief laat met bovenstaande behandeling gestart. Wel was vanaf het begin van presentatie gestart met dexamethason onder verdenking van een meningitis en werd op de Intensive Care gestart met hoge doseringen hydrocortison in verband met een refractaire shock. Verscheidene studies tonen aan dat de mate van cytokinerelease geassocieerd is met de neurologische uitkomst. Met name IL-6, TNF-alpha en cytochroom c zouden geschikt kunnen zijn als prognostische markers en wellicht gebruikt kunnen worden als indicatoren voor

het starten van plasmafereze en methylprednisolon als bijvoorbeeld de hemodynamiek van patiënten beeldvorming niet toestaat.¹²⁻¹⁵

Conclusie

Bij een infectie met influenza A moet men bedacht zijn op ernstige neurologische complicaties. Van de influenza-geassocieerde encefalopatische beelden, is een ANE de meest voorkomende en kent een hoge mortaliteit en morbiditeit. Tijdige herkenning is van belang om in een vroeg stadium te kunnen starten met hoge doseringen corticosteroïden en/of andere immunomodulerende therapie. Dit zou mogelijk de neurologische uitkomst kunnen verbeteren.

Referenties

1. Cox NJ, K Subbarao. Influenza. *Lancet* 1999; 354(9186):1277-82.
2. Kawada J, Kumura H, Ito Y, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 2003; 188(5):690-8.
3. Tsai JP, Baker AJ. Influenza-associated neurological complications. *Neurocrit Care* 2013;18:118-30.
4. Steining C, Popow-Kraupp T, Laferi H, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Inf Dis* 2003; 36:567-74.
5. Sangle SA, Vadgaonkar G, Kadam DB, et al. Influenza A (H3N2) associated acute necrotizing encephalopathy. *J Assoc Physicians India* 2011; 59:52-4.
6. Gooskens J, Kuiken T, Claas EC, et al. Severe influenza resembling hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *J Clin Vir* 2007; 39:136-40.
7. Smidt MH, Stroink H, Bruinenberg OFM, et al. Encephalopathy associated with Influenza A. *Eur J Pediatr* 2004;8(5):258-60.
8. Zeijl J.H, Bakkens J, Wilbrink B, et al. Influenza-associated encephalopathy: no evidence for neuroinvasion by influenza virus nor for reactivation of human herpes virus 6 or 7. *Clin Inf Dis* 2005;40:483-5.
9. Watanabe T, Okazaki E, Shibuya H. Influenza A virus-associated encephalopathy with haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):799-800.
10. Gika AD, Rich P, Gupta S, et al. Recurrent acute necrotizing encephalopathy following influenza A in a genetically predisposed family. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(1):99-102.
11. Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza-associated encephalopathy. *J Infect* 2005;51(2):E53-6.
12. Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009;31(3):221-7.
13. Hosoya M, Kawasaki Y, Katayose M, et al. Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines, and other laboratory measurements in acute encephalopathy with multiple organ failure. *Arch Dis Child* 2006; 91(6):469-72.
14. Nunoi H, Mervado MR, Mizukami T et al. Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza associated encephalopathy. *Pediatr Int* 2005;47(2):175-9.
15. Hosoya M, Nunoi H, Aoyama M, et al. Cytochrome c and tumor necrosis factor-alpha values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5):467-70.