

Een 36-jarige patiënte met subacute scleroserende panencefalitis (SSPE)

T R E F W O O R D E N

SUBACUTE SCLEROSERENDE PANENCEFALITIS (SSPE); 'SLOW VIRUS DISEASE'; COGNITIEVE STOORNISSEN; EPILEPSIE.

door M.J. Vos, H.L. Zaaijer, F. Barkhof, J.M.D. Galama en B.M.J. Uitdehaag

Samenvatting

Een 36-jarige patiënte werd opgenomen in verband met epilepsie. Bij anamnese en hetero-anamnese bleek sinds maanden tot jaren sprake van progressieve cognitieve stoornissen. Liquor-onderzoek toonde een geringe pleiocytose en lymfoplasmacellulaire celreactie. Bij EEG bleek sprake van een vertraagd achtergrondpatroon en multifocale afwijkingen beiderzijds temporo-pariëtaal. MRI van het brein toonde ernstige diffuse cerebrale atrofie en diffuse symmetrische witte stofafwijkingen. Onder verdenking van een (para-)infectieus cerebraal ziekteproces werd het aanvullend onderzoek uitgebreid en bleken, bij herhaling, IgG-antilichamen tegen het mazelenvirus aantoonbaar in bloed en liquor. Bovendien bleek na mazelentypering van de oligoclonale banden in de liquor sprake van intrathecale IgG-productie specifiek gericht tegen mazelen. Hierop werd de diagnose adulte vorm van subacute scleroserende panencephalitis (SSPE) gesteld. Op valproïnezuur na werd besloten de patiënte niet medicamenteus te behandelen. Ruim anderhalf jaar na eerste presentatie lijkt er sprake van een slechts zeer geringe progressie van het ziektebeeld en is de patiënte aanvalsvrij, hetgeen uitzonderlijk is vergeleken met de meeste beschreven casus in de literatuur.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;5:371-376)

Inleiding

Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) is een subacute, inflammatoire, degeneratieve aandoening van het hersenparenchym, veroorzaakt door het

mazelenvirus. De ziekte kan zich jaren na de primaire infectie openbaren en wordt daarom gerekend tot de 'slow virus diseases'. Het klinisch beeld kent een sluipend begin met gedragsveranderingen en leerstoornissen, waarna een scala van ernstige neurologische afwijkingen ontstaat.¹ De ziekte wordt gekenmerkt door een progressief beloop, waarbij verval van nagenoeg alle functies van het centrale zenuwstelsel kan optreden, resulterend in een vegetatieve toestand en uiteindelijk de dood. De eerste presentatie van de ziekte wordt voornamelijk waargenomen op de kinder- en adolescentenleeftijd (juvenile vorm), alhoewel ook oudere patiënten met de ziekte zijn beschreven (adulte vorm). Ondanks het feit dat de ziekte als regel een ernstig, progressief beloop kent, zijn er aanwijzingen dat op oudere leeftijd een milder verloop kan optreden dan bij presentatie op de kinderleeftijd.² Singer *et al.* namen in een groep patiënten met de adulte vorm van SSPE relatief meer spontane remissies waar, dan in een groep patiënten met de juvenile vorm.³ Sinds de invoering van mazelenvaccinatie in het rijksvaccinatieprogramma (1976), toont het aantal nieuwe patiënten met SSPE in Nederland een duidelijke daling, waarbij opvallend is dat de meest recent gediagnosticeerde patiënten bijna allen ouder zijn dan tien jaar.^{1,4} De laatst beschreven Nederlandse casus van SSPE betreft een 19-jarige man die zich in 1988 met visusstoornissen en hoofdpijn presenteerde en reeds 6 weken na het begin van de eerste symptomen aan de ziekte overleed.⁵ Nadien zijn in Nederland nog zes patiënten geregistreerd (inclusief de in deze publikatie vermelde casus), waaronder enkelen bij wie de ziekte op latere leeftijd werd vastgesteld (*Tabel 1*, op pagina 372).

Hier volgt een beschrijving van de casus van een 36-jarige patiënte, bij wie de diagnose adulte vorm van SSPE werd gesteld en bij wie sprake is van een tot op heden opvallend mild klinisch beloop.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, een 36-jarige vrouw, werd in juli 1999 op de afdeling Neurologie van het VU Medisch Centrum (VUMC) opgenomen in verband met epilepsie. Eind mei 1999, tijdens een vakantie in Australië, maakte zij een eerste gegeneraliseerd epileptisch insult door. Zij liep hierbij vijf ribfracturen

Tabel 1. Overzicht van de laatst geregistreerde gevallen van SSPE in Nederland.

| Patiënten-nummer ¹ | Jaar diagnose | Geboortee-jaar | Leeftijd vaccinatie | Leeftijd mazeleninfectie | Ethniciteit |
|-------------------------------|---------------|----------------|---------------------|--------------------------|-------------|
| 99 ² | 1988 | 1968 | niet gevaccineerd | 5 jaar | Nederlands |
| 100 | 1988 | 1970 | 9 jaar | 4 jaar | Nederlands |
| 101 | 1989 | 1973 | niet gevaccineerd | 9 maanden ? | Marokkaans |
| 102 | 1992 | 1956 | niet gevaccineerd | onbekend | Nederlands |
| 103 | 1997 | 1991 | 3 jaar | onbekend | Nederlands |
| 104 | 1999 | 1962 | niet gevaccineerd | onbekend | Nederlands |
| 105 ³ | 2000 | 1964 | niet gevaccineerd | ± 4 jaar | Nederlands |

¹ *cumulatief aantal van sinds januari 1976 geregistreerde gevallen van SSPE in Nederland*

² *casus beschreven in referentie 5*

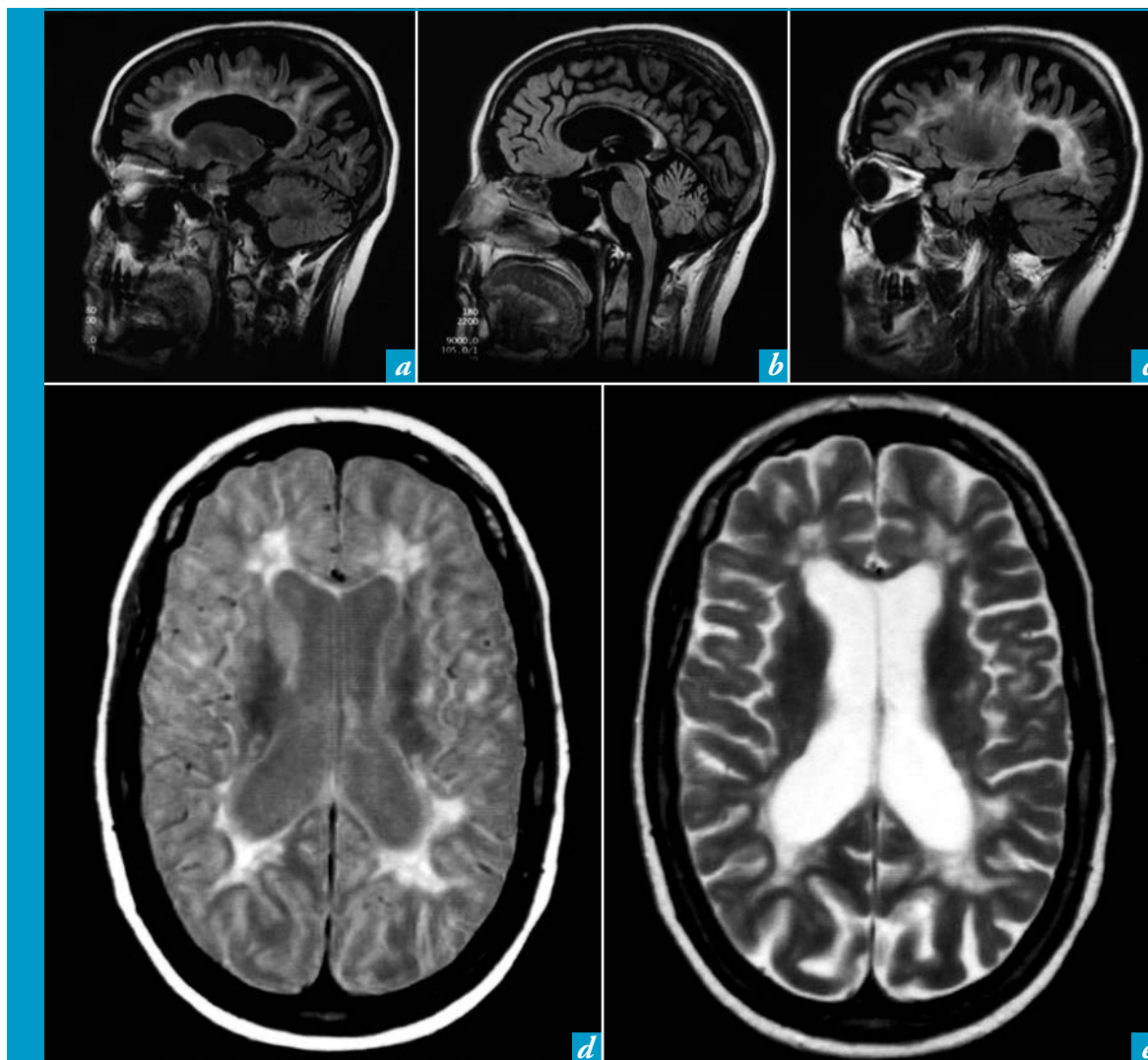
³ *casus beschreven in deze publikatie*

en een pneumothorax op, waarvoor zij enkele weken in een ziekenhuis werd behandeld. Aldaar werd niet gestart met anti-epileptica. Na terugkeer in Nederland zou de patiënte volgens plan eind juli een neuroloog consulteren, echter op 16 juli maakte zij thuis twee gegeneraliseerde insulden door, waarna ze nog dezelfde dag in het VUMC werd opgenomen. De voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. De patiënte rookte niet, dronk enkele eenheden alcohol per week en gebruikte alleen de pil.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke, adipeuze vrouw. Bij intern onderzoek werden, afgezien van een doorgemaakte tongbeet, geen afwijkingen gevonden. Oriënterend neurologisch onderzoek op de eerste hulp leverde geen bijzonderheden op. Aan het eind van het neurologisch onderzoek maakte de patiënte nogmaals een gegeneraliseerd insult door met postictaal gemengde fatische stoornissen en geringe motorische uitval van het linkerbeen. Nadat gestart was met valproïnezuur in een dosering van 2 dd 500 mg deden zich geen nieuwe insulden meer voor.

In de loop van de opname bleek, bij uitgebreide anamnese en hetero-anamnese, sinds maanden en

mogelijk reeds jaren sprake van langzaam progressieve geheugenstoornissen, welke met name door de echtgenoot van de patiënte waren opgemerkt. De patiënte vermeldde in de periode voor opname problemen te hebben ondervonden in haar werk als administratief medewerkster, waarbij in belangrijke mate de geheugenstoornissen, alsmede aandachts- en concentratieproblemen een rol speelden. Nadat zij, via bemiddeling van het uitzendbureau, steeds eenvoudiger administratieve functies had vervuld, kwam zij, kort voor opname, als gevolg van disfunctioneren in de ziekte wet terecht. Afgezien van deze cognitieve achteruitgang zou de patiënte tevens passiever zijn geworden, zonder dat een duidelijke gedragsverandering was opgetreden. Haar stemming bleef ondanks deze problemen goed en dit laatste werd ook door haar echtgenoot bevestigd. Om deze cognitieve verandering in het juiste perspectief te plaatsen is het vermeldenswaard dat de patiënte na het VWO een universitaire studie Fysica had gevolgd, welke ze cum laude had afgerond. Zij vertelde echter nooit te hebben geprobeerd binnen dit vakgebied een baan te vinden, aangezien het haar niet genoeg zou interesseren.



Figuur 1. MRI-cerebrum augustus 1999. **a-c)** sagittale T2-gewogen opnames met CSF-onderdrukking (FLAIR-techniek). Naast corticale atrofie, ventrikelverwijding en corpus callosum atrofie zijn er confluerende witte stofafwijkingen zichtbaar. **d-e)** transversale mild (d) en zwaar (e) T2-gewogen opnames. Confluerende witte stofafwijkingen, met name periventriculair.

Sinds haar afstuderen in 1992 had ze uitsluitend administratieve functies vervuld.

Algemeen bloedonderzoek bij opname toonde geen afwijkingen. Liquoronderzoek toonde een geringe pleiocytose (49/3 leuco's bij 30/3 ery's), een minimaal verhoogd totaal eiwit van 536 mg/l (referentiewaarden: 0-500 mg/l) en een normaal glucose (3.0 mmol/l). PA-onderzoek van de liquor toonde een lymfoplasmacellulaire reactie en liquor-kweken waren negatief. De IgG-index was 1,17, hetgeen sterk verhoogd is (referentiewaarden: 0,00-0,62) en de IgM-index bleek 0,11, hetgeen licht verhoogd is (referentiewaarden: 0,00-0,07). Sero-

logisch onderzoek op het cytomegalovirus, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, lues en *Borrelia burgdorferi* was negatief. Een in mei 1999 in Australië vervaardigde CT-scan van het brein (opnames voor en na intraveneus contrast) toonde, naast wijde ventrikels, geen focale afwijkingen. Een MRI-scan van mei 1999 (T1- en T2-gewogen opnames zonder contrast) toonde atrofie en diffuse symmetrische witte stofafwijkingen. Uitgebreider MRI-onderzoek in het VUMC begin augustus 1999 (inclusief FLAIR, T2-gewogen en post-contrast T1-gewogen opnames) bracht ernstige corticale atrofie, een dun corpus callosum, wijde ventrikels en uitgesproken witte stofafwijkingen

Tabel 2. Overzicht van positieve bevindingen tijdens anamnese en aanvullend onderzoek leidend tot de (waarschijnlijkheids)diagnose SSPE.

| Onderzoek | Bevindingen |
|---|--|
| Klinisch beeld | Cognitieve stoornissen Epilepsie |
| MRI-cerebrum | Ernstige, diffuse, cerebrale atrofie Diffuse symmetrische witte stofafwijkingen |
| EEG | Vertraagd achtergrondpatroon Multifocale afwijkingen beiderzijds temporo-pariëtaal |
| Bloedonderzoek: ELISA ¹ / CBR ² IEF ³ | IgG-antilichamen tegen mazelenvirus Oligoclonale IgG-banden |
| Liquoronderzoek: PA-onderzoek ELISA ¹ / CBR ² IEF ³ IEF + immunoblotting ⁴ | Matige pleiocytose, lymfoplasmacellulaire celreactie IgG-antilichamen tegen mazelenvirus Oligoclonale IgG-banden Intrathecale IgG-productie specifiek gericht tegen mazelen |

¹ ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
² CBR: *Complement Bindings Reactie*
³ IEF: *Iso Electric Focussing*
⁴ IEF + immunoblotting: *Iso Electric Focussing gevolgd door immunoblotting op een membraan geïmpregneerd met mazelenantigeen*

met hoge signaalintensiteit aan het licht (*Figuur 1*, op pagina 373). Herhaald EEG-onderzoek in het VUMC in juli en augustus 1999 toonde een vertraagd achtergrondpatroon, multifocale afwijkingen beiderzijds temporo-pariëtaal (rechts > links), zonder epileptische activiteit. Gezien de anamnestiche gegevens met betrekking tot het cognitief functioneren werd begin augustus 1999 een neuropsychologisch onderzoek verricht, waarbij sprake bleek van een gestoorde inprenting, geheugenstoornissen (met name betreffende het korte termijn geheugen) en gering frontaal disfunctioneren. Op grond van het klinisch beeld en de bevindingen bij aanvullend onderzoek rees de verdenking op een cerebraal ziekteproces, waarbij zowel de witte als de grijze stof aangedaan leken. Differentiaal diagnostisch werd het meest gedacht aan een (para-)infectieus proces, mede gezien de bevindingen bij het liquoronderzoek, en er werd besloten om het aanvullend onderzoek uit

te breiden. PCR-analyse van de liquor op het herpesvirus 6 was negatief en het 14-3-3 eiwit in liquor (ter uitsluiting van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob) was eveneens negatief. Uiteindelijk bleken met behulp van ELISA IgG-antilichamen tegen het mazelenvirus aantoonbaar in bloed en liquor, in het serum in een titer van 1:4096 en in de liquor in een titer van 1:32. IgM-antilichamen waren negatief en bij 'iso-electric focussing' bleek 1 zwakke band zichtbaar in het gammagebied in het serum en 2 banden in het gammagebied in de liquor, hetgeen suggestief is voor intrathecale antilichaamproductie. Onder verdenking van subacute scleroserende panencephalitis (SSPE) werd besloten de liquorpunctie te herhalen en het onderzoek op het mazelenvirus in deze en de eerder verkregen liquor tevens te laten plaatsvinden in het laboratorium dat de landelijke SSPE-registratie verzorgt (UMC St. Radboud, Nijmegen*). Met behulp van een klassieke com-

- 1 Subacute, scleroserende panencefalitis (SSPE) is een subacute, inflammatoire, degeneratieve aandoening van het hersenparenchym, welke zich jaren na de primaire infectie met het mazelenvirus kan openbaren, met name op de kinderleeftijd.
- 2 Het klinisch beeld kent een sluipend begin met gedragsveranderingen en cognitieve stoornissen, waarna een scala van neurologische focale verschijnselen kan optreden, in de vorm van myoclonieën, epilepsie, (extra)piramidale verschijnselen, cerebellaire verschijnselen en visusstoornissen.
- 3 De (waarschijnlijkheids)diagnose wordt gesteld door het aantonen van IgG-antilichamen tegen het mazelenvirus in bloed en liquor, in combinatie met een spectrum van mogelijke afwijkingen bij elektrofysiologisch en beeldvormend onderzoek.
- 4 Ondanks de geregistreerde afname van het aantal nieuwe gevallen van SSPE blijkt de ziekte, hoewel zeer zeldzaam, nog steeds in Nederland voor te komen. Na uitsluiten van meer voorkomende ziektes en aandoeningen dient de diagnose SSPE bij een daarbij passend klinisch beeld in overweging te worden genomen, ook bij presentatie op volwassen leeftijd.

plement bindingsreactie konden aldaar in beide serum- en liquor-monsters eveneens IgG-antilichamen tegen het mazelenvirus worden aangetoond, respectievelijk in titers van 1:1280 en 1:8, en 1:640 en 1:8. Verder bleken bij 'iso electric focussing' ook nu oligoclonale IgG-banden aantoonbaar in serum (n=8) en liquor (n=16), waarop een mazelentypering van deze banden werd verricht door middel van 'iso electric focussing', gevolgd door 'immunoblotting' op een membraan dat geïmpregneerd was met mazelenantigeen. Ook hierbij werden aanwijzingen gevonden voor intrathecale IgG-produktie specifiek gericht tegen het mazelenvirus. Op basis van al deze bevindingen werd de waarschijnlijkheidsdiagnose SSPE gesteld (*Tabel 2*, op pagina 374).

Bij navraag bleek de patiënte op de kleuterleeftijd een ongecompliceerde mazeleninfectie te hebben doorgemaakt; zij is niet gevaccineerd tegen mazelen. Gezien de bevindingen bij eerder onderzoek naar medicamenteuze behandelmogelijkheden^{1,4,6} werd besloten de patiënte niet medicamenteus te behandelen. Zij wordt poliklinisch vervolgd en follow-up onderzoek in maart 2001 toonde klinisch een min of meer stabiel beeld, zonder epilepsie (onder valproïnezuur). Controle neuropsychologisch onderzoek in deze periode leverde geen nieuwe bevindingen op en een controle EEG toonde een iets verdere vertraging van het achtergrondpatroon.

Beschouwing

De beschreven patiënte presenteerde zich met cognitieve stoornissen en epilepsie, welke kunnen passen bij een scala van neurologische ziektes en aandoeningen. Gezien de bevindingen bij liquoronderzoek (matige pleiocytose, lymfoplasmacellulaire celreactie) en beeldvorming van het brein (ernstige diffuse cerebrale atrofie, diffuse witte stofafwijkingen) werd uitgebreid virologisch onderzoek ingezet, waarbij IgG-antilichamen tegen het mazelenvirus aantoonbaar bleken in serum en liquor. Zowel het klinisch beeld, als de bevindingen bij laboratorium, neurofysiologisch en beeldvormend onderzoek pasten goed bij het ziektebeeld SSPE en besloten werd hernieuwd virologisch onderzoek te laten verrichten in een onafhankelijk laboratorium. Bij herhaling bleken ook hier mazelen IgG-antilichamen aantoonbaar in serum en liquor en bovendien bleken de banden in serum en liquor een reactie aan te gaan met mazelenantigeen en dus mazelenspecifiek te zijn. Op grond van al deze bevindingen werd de diagnose adulte vorm van SSPE gesteld.

De door ons beschreven patiënte is uitzonderlijk gezien de relatief hoge leeftijd ten tijde van het stellen van de diagnose en het tot op heden milde verloop van de ziekte. Opvallend is tevens de ernst en uitgebreidheid van de cerebrale afwijkingen op MRI bij het huidige, relatief milde, klinische beeld.

* Landelijke registratie van SSPE wordt verzorgd door Prof. dr. J.M.D. Galama, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen. E-mail: j.galama@mmb.azn.nl

Overeenkomstige bevindingen werden echter gedaan door Anlar *et al.* bij evaluatie van MRI bij 26 patiënten met SSPE.⁷ Gezien het feit dat de patiënte het ziekteproces enigszins lijkt te bagatelliseren en nogal onverschillig staat ten opzichte van de ziekteverschijnselen en opgetreden beperkingen in het functioneren, is het moeilijk te achterhalen wanneer de eerste symptomen precies zijn opgetreden. Het meest waarschijnlijk zijn de cognitieve problemen enkele jaren voor presentatie begonnen, waarbij deze enkele maanden voor presentatie dermate ernstig werden dat de patiënte hierdoor disfunctioneerde op haar werk. Ook de echtgenoot van de patiënte meent zich achteraf te herinneren dat er reeds enkele jaren sprake was van geheugenstoornissen, welke progressief bleken in de tijd. Sinds de eerste presentatie in het VUMC (juli 1999) is inmiddels ruim anderhalf jaar verstreken, waarin opvallend weinig progressie van de verschijnselen is opgetreden. Al met al lijkt er momenteel sprake van een min of meer stabiel ziektebeeld, hetgeen uitzonderlijk is vergeleken met de meeste beschreven casus in de literatuur.

Bovenbeschreven ziektegeschiedenis illustreert dat de ziekte SSPE, ondanks de geregistreerde afname van het aantal nieuwe gevallen na de invoering van de mazelenvaccinatie en het feit dat de laatst gerapporteerde Nederlandse casus dateert van 1988, hoewel zeer zeldzaam, nog steeds in Nederland blijkt voor te komen. Na het uitsluiten van meer voorkomende ziektes en aandoeningen dient de diagnose SSPE bij bovengenoemde combinatie van klinische verschijnselen in overweging te worden genomen, ook bij presentatie op volwassen leeftijd.

De auteurs danken dr. M. Verbeek voor de mazelen-specifieke typering van IgG-banden in serum en liquor.

Referenties

1. Beersma MFC, Kapsenberg JG, Renier WO, Galama JMD, Druten JAM van, Lucas CJ. Subacute scleroserende panencefalitis in Nederland (1976-1986). *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:1194-9.
2. Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *J Neurol Sci* 1998;154(1):83-8.
3. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset Subacute sclerosing panencephalitis: Case reports and review of the literature. *Movement Disorders* 1997;12:342-53.
4. Beersma MFC, Galama JMD, Druten JAM van, Renier WO, Lucas CJ, Kapsenberg JG. Subacute sclerosing panencephalitis in The Netherlands – 1976-1990. *Int J Epidemiol* 1992;21:583-8.
5. Sie TH, Weber W, Freling G, Galama JMD, Spaans F, Vles J. Rapidly fatal subacute sclerosing panencephalitis in a 19-year-old man. *Eur Neurol* 1991;31:94-9.
6. Galama JMD. Inosiplex, een behandeling voor SSPE? *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:1647-8.
7. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996;47(5):1278-83.

Correspondentie-adres auteurs:

Mw. Drs. M.J. Vos,
assistent-geneeskundige &
Dr. B.M.J. Uitdehaag, neuroloog
VU Medisch Centrum, Amsterdam
Afdeling Neurologie

Dr. H.L. Zaaijer, arts-microbioloog
VU Medisch Centrum, Amsterdam
Afdeling Medische Microbiologie en
Infectiepreventie

Dr. F. Barkhof, neuro-radioloog
VU Medisch Centrum, Amsterdam
Afdeling Radiologie

Prof. Dr. J.M.D. Galama, arts-microbioloog
Universitair Medisch Centrum St Radboud,
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Afdeling Medische Microbiologie

Correspondentie gaarne richten aan:

Mw. Drs. M.J. Vos, assistent-geneeskundige
VU Medisch Centrum
Afdeling Neurologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mail: M.J. Vos (mj.vos@vumc.nl)