

Oculaire afwijkingen bij een patiënte met dengue-infectie

Ocular complications in a patient with dengue infection

Drs. Ö. Engin

SAMENVATTING

Een 19-jarige vrouw presenteerde zich met koorts, spierpijn, hoofdpijn en visusdaling na een reis naar Noord-Vietnam. Deze symptomen werden veroorzaakt door een infectie met het denguevirus. Oogafwijkingen door dengue, zoals maculopathie en uveïtis, komen niet vaak voor. Behandeling met methylprednisolon was succesvol voor de visus en maculopathie, maar de patiënte hield defecten in het gezichtsveld.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(6):234-8)

SUMMARY

This case describes a 19-year old female presenting with fever, muscle ache, headache and visual disturbances. These symptoms were caused by an infection with dengue virus. Ocular complications caused by dengue infection, like maculopathy and uveitis, are rare. The patient was treated successfully with methylprednisolone for her visual acuity and maculopathy, but visual field defects remained.

INLEIDING

Dengue wordt veroorzaakt door een arbovirus van het genus *Flavivirus* uit de familie Flaviviridae. Het virus wordt overgedragen via een beet van de tropische mug *Aedes aegypti*. Deze muggensoort, tevens de primaire vector voor gele koorts, komt wereldwijd voor in tropische gebieden.¹⁻⁴ Daarnaast kan dengue ook overgedragen worden door *A. albopictus*, *A. polynesiensis* en *A. scutellaris*.^{1,2,5,6} Van dengue worden 4 verschillende serotypen beschreven: DEN-1, DEN-2, DEN-3 en DEN-4.^{3,7} Jaarlijks treden wereldwijd naar schatting 90 miljoen denguevirusinfecties op.⁸ In Nederland is dengue een importziekte; omdat het geen meldingsplichtige ziekte is, is het aantal importgevallen onbekend.¹

De ziekte gaat meestal vanzelf over.^{3,6} Denguepatiënten presenteren zich met koorts, algehele malaise, hoofdpijn, spierpijn, retrobulbaire pijn en huiduitslag.^{4,6} Dit artikel bespreekt een patiënte met zeldzame oculaire afwijkingen door dengue.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 19-jarige Nederlandse vrouw presenteerde zich met visusdaling op de afdeling Oogheelkunde. Ze was in de eerste week van haar vakantie in Noord-Vietnam ziek geworden, waarna ze een dag later was teruggekeerd naar Nederland. Ze had last van koorts, algehele malaise, misselijkheid, spierpijn en 1 dag later begon de visusdaling in beide ogen. De afdeling Oogheelkunde zag haar op dag 2 van de visusdaling.

De voorgeschiedenis van de patiënte was blanco en ze gebruikte geen medicijnen. De patiënte had op vakantie niet gezwommen, had alleen lokaal voedsel geconsumeerd en had geen onveilige seks gehad. Ze had geen malariaprofylaxe gebruikt en had geen insectenbeten opgemerkt.

Bij oogheelkundig onderzoek was haar visus rechts 60% en links 8%. Ze had geen stoornissen in het zien van kleuren en van een relatief afferent pupildefect was geen sprake, wat erop wees dat de nervus opticus niet was aangedaan. Bij

oogarts, afdeling Oogheelkunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. Ö. Engin, afdeling Oogheelkunde, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: o.engin@erasmusmc.nl

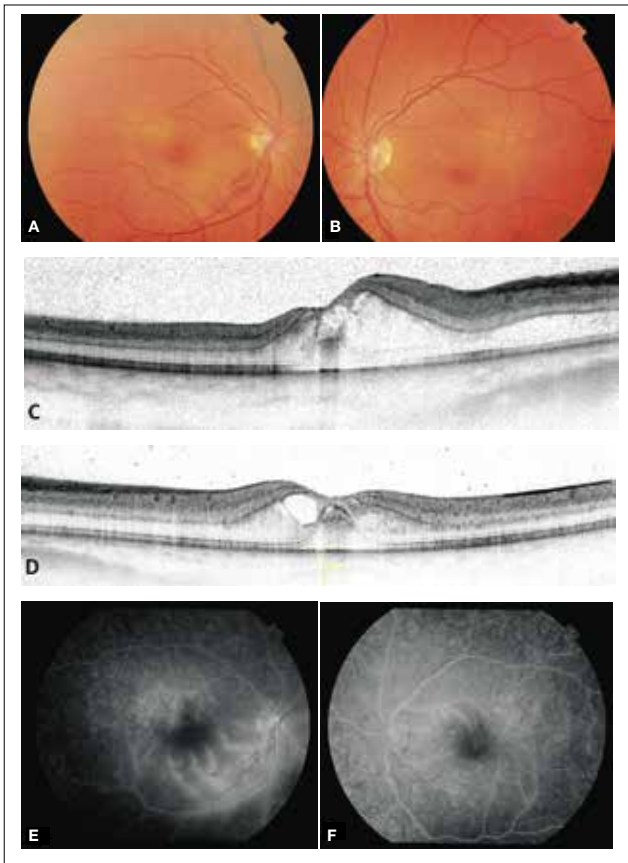
Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dankwoord: de auteur bedankt prof. dr. A.R. Rothova voor haar bijdrage aan deze casus.

Trefwoorden: dengue, maculopathie, oculaire complicaties, uveïtis, visusdaling.

Keywords: dengue, maculopathy, ocular complications, uveitis, visual impairment.

ONTVANGEN 27 JULI 2018, GEACCEPTEERD 19 NOVEMBER 2018.



FIGUUR 1. Rechter- en linkeroog van de patiënte bij presentatie met (A) een vlambloeding in de onderste vaatboog met daarnaast een ‘cotton wool spot’ en gestuwde vaten, (B) een gele, onscherp begrensde laesie in de macula en een ‘cotton wool spot’ bij de bovenste vaatboog en gestuwde vaten, (C en D) macula-oedeem in het rechter- en linkeroog en (E en F) een beeld van vasculitis in het rechter- en linkeroog op het angiogram.

spleetlamponderzoek waren de cornea en lens helder en bevonden zich geen ontstekingscellen in de voorste oogkamer of het glasvocht. Fundoscopie rechts toonde een vlambloeding in de onderste vaatboog en ‘cotton wool spots’ met gestuwde venen. Fundoscopie links toonde enkele bloedin-

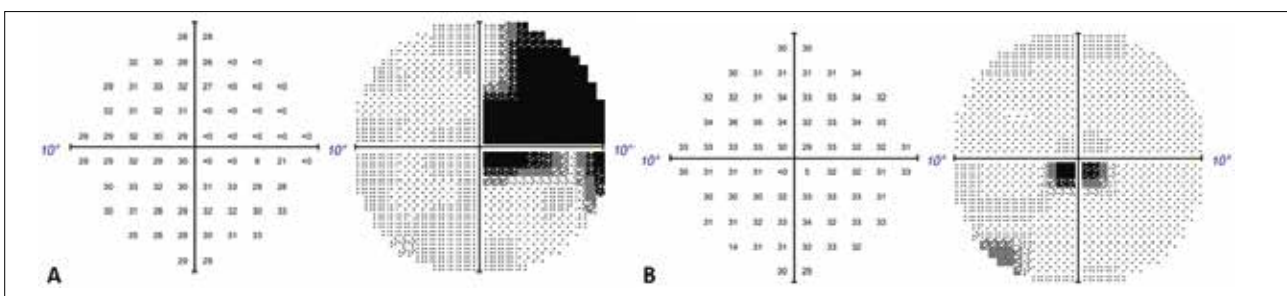
gen in de macula met ook ‘cotton wool spots’ en centraal 1 gele, niet scherp begrensde laesie (zie Figuren 1A en B). De ‘optical coherence tomography’ (OCT)-scan toonde beiderzijds macula-oedeem (zie Figuren 1C en D). Op het fluorescentie-angiogram (FAG) was centraal een vasculitisbeeld te zien (zie Figuren 1E en F). Verder had de patiënte meerdere gezichtsveldafwijkingen: rechts kwadrantanopsie en links een centraal scotoom (zie Figuur 2).

In de differentiaaldiagnose werd gedacht aan Epstein-Barr-virus, varicellazostervirus, cytomegalovirus, denguevirus, zikavirus, *Bartonella henselae*, Lyme-borreliose, *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetti*, *Plasmodium*-parasiet en *Toxoplasma gondii*. Aanvullend bloedonderzoek toonde een trombocytopenie en milde leverchemie-afwijkingen. Het serologisch onderzoek was positief voor denguevirus, waarop werd geconcludeerd dat hier sprake was van maculopathie en vasculitis ten gevolge van dengue.

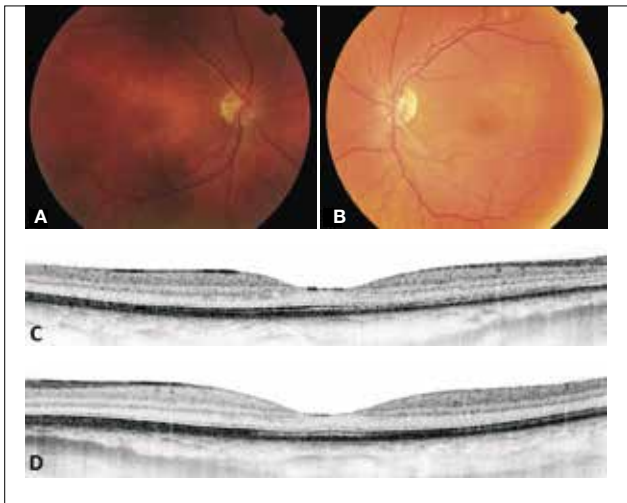
De patiënte werd opgenomen en behandeld met methylprednisolon 1.000 mg intraveneus voor 3 dagen, valaciclovir 1.000 mg per os en doxycycline 200 mg/dag op dag 1 en daarna 100 mg/dag. Het beeld van vasculitis herstelde snel, het macula-oedeem verdween na 1 dag en is tot op heden niet teruggekomen (zie Figuur 3 op pagina 236). De patiënte kampt echter tot op de dag van vandaag met afwijkingen in het gezichtsveld, die maar minimaal zijn verbeterd (zie Figuur 4 op pagina 236).

BESCHOUWING

In de literatuur wordt beschreven dat 7,9-40,3% van de denguepatiënten zich presenteert met oculaire complicaties.^{4,9} Bij hemorragische koorts en shocksyndroom zijn oculaire complicaties beschreven in 54,5% van de gevallen.⁹ Voor het ontwikkelen van oculaire complicaties bij een dengue-infectie zijn niet-specifieke risicofactoren beschreven. Dit zijn leukopenie en hypoalbuminemie, mogelijk door het ontstaan van een predispositie voor opportunistische infecties en toegenomen vasculaire permeabiliteit.¹⁰



FIGUUR 2. Gezichtsveldonderzoek met (A) kwadrantanopsie in het rechteroog en (B) een centraal scotoom in het linkeroog bij start van de medicatie. Getallen zijn weergegeven in decibel.



FIGUUR 3. Linker- en rechteroog van de patiënte, 3 maanden na behandeling met methylprednisolon intraveneus. Zowel de retinale afwijkingen (**A** en **B**) als het macula-oedeem (**C** en **D**) zijn compleet verdwenen.

Oculaire complicaties treden zowel uni- als bilateraal op.² De oculaire complicaties ontstaan tussen 2 dagen tot 5 maanden na aanvang van de koorts.¹¹ De symptomen die het meest voorkomen zijn visusdaling, pijn en een centraal scotoom (zie Tabel 1).^{2,4,9-12} Subconjunctivale bloedingen komen voor bij 8-84% van de patiënten, waarvan 90,4% ook trombocytopenie heeft.^{2,4,13,14} Vasculaire occlusies bij een dengue-infectie zijn over het algemeen veneus en vaak geassocieerd met vasculitis.¹⁵⁻¹⁸ Neuritis optica komt voor bij 0-1,5% van de denguepatiënten.^{12,14,19}

UVEÏTIS

Uveïtis kan zich anterieur (7,7-17% van de gevallen), intermediair (3,2-31%), posterieur (10,8-23,1%) en als een panuveïtis manifesteren.^{11,14,15,20-25} Gupta et al. beschrijven een serie casus van 6 patiënten die zich 3-4 maanden na een denguevirusinfectie presenteerden met uveïtis met visusdaling door cornea- en lenstroebelingen. Van de 6 patiënten toonden 5 patiënten geen afwijkingen op het FAG. Slechts 1 patiënt had vasculitis en retinale bloedingen rondom de

TABEL 1. Symptomen en incidentie van oculaire complicaties bij denguevirusinfectie.^{2-4,9-12,14,17,20,21}

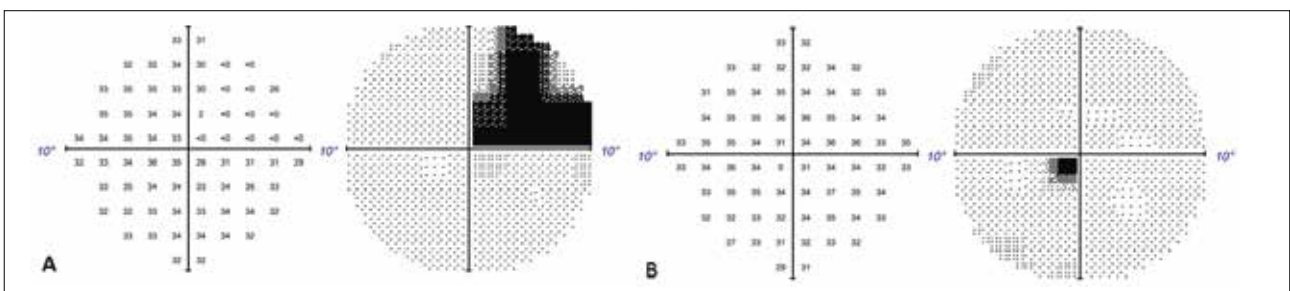
Oculaire complicatie	Incidentie
Visusdaling	10-60%
Pijn	30%
Centraal scotoom	30%
Retrobulbaire pijn	20%
Metamorfopsie	4%
Diplopie	3%
CA-gevoel	3%
Fotopsie	2%
'Mouches volantes'	1-6%

CA=corpous alienum

macula met macula-oedeem op de OCT-scan. De 5 patiënten zonder retinale afwijkingen werden behandeld met lokale steroiden en de patiënt met retinale afwijkingen kreeg methylprednisolon intraveneus (1 mg/kg). Bij alle patiënten verbeterde de visus; een resterende suboptimale visus werd gezien bij patiënten die cataract ontwikkelden.⁹ Enkele casus beschrijven 4 patiënten met een panofthalmitis. Panofthalmitis, ook wel panuveïtis genoemd, is een ontsteking die alle lagen van het oog betreft. Normaal gesproken wordt dit voorkomen door de bloed-oogbarrière. Bij panofthalmitis is sprake van ofwel directe verspreiding van het organisme ofwel indirecte invasie door een secundaire infectie. De pathogenese van panofthalmitis bij dengue is onbekend, maar waarschijnlijk is sprake van een secundaire infectie.^{23,24,26}

MACULOPATHIE

Maculopathie is de manifestatie van oculaire dengue die het meest voorkomt. Een prevalentie van 10% wordt beschreven.^{28,29} Bilaterale maculaire afwijkingen worden gezien bij 73-80,5% van de denguepatiënten met oculaire complicaties, maar zijn vaak asymmetrisch.^{20,21} Symptomatische patiënten vertonen meestal macula-oedeem (24,6-76,9% van de patiënten) of maculabloedingen (69,2%).^{11,14,18,20,21}



FIGUUR 4. Gezichtsveldonderzoek 6 maanden na behandeling met (**A**) een rest kwadrantanopsie in het rechteroog en (**B**) een rest scotoom centraal in het linkeroog. Getallen zijn weergegeven in decibel.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Oculaire complicaties bij een dengue-infectie beginnen vaak met visusklachten. Houd hier rekening mee bij denguepatiënten.**
- 2 Oculaire complicaties bij een dengue-infectie hoeven niet altijd behandeld te worden, omdat een spontane verbetering ook mogelijk is. Bij visusdaling is echter het advies om te starten met een behandeling met corticosteroiden.**
- 3 Na behandeling met corticosteroiden verminderen vaak de visusklachten en maculopathie. Defecten in het gezichtsveld kunnen echter wel persisteren.**

Teoh et al. verdelen macula-oedeem in meerdere typen: (1) diffuus macula-oedeem, (2) cystoïd macula-oedeem en (3) macula-oedeem met cysteuze foveolitis.²¹ Foveolitis is een verstoring in de buitenste neurosensore laag en in de overgang tussen het binnenste en buitenste segment van het oog. Dit komt voor bij 28-33,7% van de patiënten.^{15,20,21,28} Scotomen komen meestal overeen met gebieden in de macula met oedeem of bloedingen.²⁹

Chee et al. beschrijven dat alle patiënten die geïnfecteerd waren in 2007 met het serotype DEN-2 geen maculopathie vertoonden. Daarentegen hadden alle patiënten die in 2005 waren geïnfecteerd met het serotype DEN-1 wel maculaire bloedingen.²⁹ De symptomen die het vaakst voorkomen bij DEN-2 zijn visusdaling, scotomen en 'mouches volantes', waarbij 58,1% van de patiënten een visus heeft van minder dan 50%.^{14,20,28}

BEHANDELING

Enkele studies beschrijven spontane verbetering van het klinische beeld van maculopathie en foveolitis.^{4,11,14} Tabbara et al. beschrijven 2 patiënten met multifocale chorioretinitis, bij wie geen therapie met corticosteroiden was gestart. Bij beide patiënten trad spontane verbetering van het klinische beeld op. Door littekenvorming behield 1 patiënt echter de visusdaling.²²

Behandeling met corticosteroiden bij denguepatiënten wordt zowel topicaal, perioculair, subconjunctivaal, parabolair en intravitreaal toegepast.^{9,14,20} Therapie met systemische corticosteroiden (prednisolon 1 mg/kg oraal of methylprednisolon 1.000 mg/dag intraveneus voor 3 dagen) wordt gegeven bij maculopathie, uveïtis en neuritis optica.^{2,12,14,20,30} Patiënten met neuritis optica behouden vaak een lagere visus en gezichtsveldafwijkingen, ondanks de behandeling met corticosteroiden.^{12,19} Indien na 3 dagen behandeling met methylprednisolon intraveneus geen verbetering wordt gezien, kan een behandeling met immuunglobuline intraveneus (400 mg/kg, 3-5 dagen lang) worden overwogen.^{15,20,20}

Loh et al. behandelden patiënten met foveolitis met immuun-suppressiva (perioculaire steroïden, prednisolon oraal, methylprednisolon intraveneus of immuunglobuline intraveneus). Bij deze patiënten trad binnen 3-16 weken vermindering op van de visusklachten en maculopathie.¹⁵

CONCLUSIE

Oculaire complicaties bij een dengue-infectie, zoals maculopathie en uveïtis, zijn zeldzaam. De pathogenese is nog onbekend. Voor patiënten met oculaire dengue is de prognose goed. Vaak verbetert de visus na herstel van de maculopathie. Een spontane verbetering treedt vaak op. Bij patiënten met een ernstiger ziektebeeld, zoals uitgebreide maculaire afwijkingen (aanwezigheid van oedeem), neuritis optica of uveïtis, wordt geadviseerd te behandelen met corticosteroiden en eventueel immuunglobulinen.

REFERENTIES

1. LCI-richtlijn Dengue. Te raadplegen via: <https://ci.rivm.nl/richtlijnen/dengue>.
2. Ng AW, Teoh SC. Dengue eye disease. *Surv Ophthalmol* 2015;60:106-14.
3. Yip VC, Sanjay S, Koh YT. Ophthalmic complications of dengue fever: a systematic review. *Ophthalmol Ther* 2012;1:2.
4. Kapoor HK, Bhai S, John M, et al. Ocular manifestations of dengue fever in an East Indian epidemic. *Can J Ophthalmol* 2006;41:741-6.
5. Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev* 1995;17:321-35.
6. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.
7. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:376-96.
8. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496:504-7.
9. Gupta A, Srinivasan R, Setia S, et al. Uveitis following dengue fever. *Eye* 2009;23:873-6.
10. Seet RC, Quek AM, Lim EC. Symptoms and risk factors of ocular complications following dengue infection. *J Clin Virol* 2007;38:101-5.
11. Chan DP, Teoh SC, Tan CS, et al. Ophthalmic complications of dengue. *Emerg Infect Dis* 2006;12:285-9.

12. Beral L, Merle H, David T. Ocular complications of dengue fever. *Ophthalmology* 2008;115:1100-1.
13. Mehta S. Ocular lesions in severe dengue hemorrhagic fever (DHF). *J Assoc Physicians India* 2005;53:656-7.
14. Teoh SC, Chan DP, Nah GK, et al. A re-look at ocular complications in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. *Dengue Bull* 2006;30:184-90.
15. Loh BK, Bacsal K, Chee SP, et al. Foveolitis associated with dengue fever: A case series. *Ophthalmologica* 2008;222:317-20.
16. Quek DT, Barkham T, Teoh SC. Recurrent bilateral dengue maculopathy following sequential infections with two serotypes of dengue virus. *Eye* 2009;23:1471-2.
17. Tan CS, Teoh SC, Chan DP, et al. Dengue retinopathy manifesting with bilateral vasculitis and macular oedema. *Eye* 2007;21:875-7.
18. Siqueira RC, Vitral NP, Campos WR, et al. Ocular manifestations in dengue fever. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12:323-7.
19. Sanjay S, Wagle AM, Au Eong KG. Optic neuropathy associated with dengue fever. *Eye* 2008;22:722-4.
20. Bacsal KE, Chee SP, Cheng CL, et al. Dengue-associated maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:501-10.
21. Teoh SC, Chee CK, Laude A, et al. Optical coherence tomography patterns as predictors of visual outcome in dengue-related maculopathy. *Retina* 2010;30:390-8.
22. Tabbara K. Dengue retinochoroiditis. *Ann Saudi Med* 2012;32:530-3.
23. Saranappa SB, Sowbhagya HN. Panophthalmitis in dengue fever. *Indian Pediatr* 2012;49:760.
24. Kamal R, Shah D, Sharma S, et al. Culture-positive unilateral panophthalmitis in a serology-positive case of dengue hemorrhagic fever. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:1017-9.
25. Lim WK, Mathur R, Koh A, et al. Ocular manifestations of dengue fever. *Ophthalmology* 2004;111:2057-64.
26. Sriram S, Kavalakatt J, Pereira AL, et al. Bilateral panophthalmitis in dengue fever. *Ann Trop Med Public Heal* 2015;8:217.
27. Rishi E, Rishi P, Sengupta S, et al. Acute postoperative *Bacillus cereus* endophthalmitis mimicking toxic anterior segment syndrome. *Ophthalmology* 2013;120:181-5.
28. Su DH, Bacsal K, Chee SP, et al. Prevalence of dengue maculopathy in patients hospitalized for dengue fever. *Ophthalmology* 2007;114:1743-7.
29. Chee E, Sims JL, Jap A, et al. Comparison of prevalence of dengue maculopathy during two epidemics with differing predominant serotypes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:910-3.
30. Chang CL, Asok K, Fong KY, et al. Visual disturbances in dengue fever: An answer at last? *Singapore Med J* 2007;48:3-5.