

## CASUÏSTIEK

## 'Tick-borne'-encefalitis bij verminderde afweer

## DE ERNSTIGE GEVOLGEN VAN EEN TEKENBEEFT

Marienke de Bruijn, Netty van der Lely, Jan Marcelis en Gerwin Roks

- ACHTERGROND** Het 'tick-borne'-encefalitisvirus is een flavivirus dat wordt overgebracht door teken. Het virus komt voor in Oost-Azië, Rusland en in een aantal andere Europese landen. In Nederland wordt de ziekte slechts gezien bij reizigers die in deze gebieden zijn geweest. Het klinisch beeld is variabel: zowel een rustig verlopende meningitis als letale meningo-encefalomyelitis is beschreven. Er zijn geen therapeutische mogelijkheden, behalve symptomatische behandeling.
- CASUS** Een 48-jarige vrouw met systemische lupus erythematoses (SLE), waarvoor zij immunosuppressiva gebruikte, ontwikkelde binnen enkele dagen een meningoradiculo-encefalitis na een vakantie in Duitsland. Zij werd aanvankelijk behandeld voor een cerebrale vasculitis in het kader van SLE, maar later bleek er sprake te zijn van een tick-borne-encefalitis. Patiënte overleed na langdurig beademing aan een abcederende pneumonie.
- CONCLUSIE** Tick-borne-encefalitis kan ernstig verlopen. Het is belangrijk aan deze infectie te denken bij reizigers uit endemische gebieden. Bij reizigers die endemische gebieden zullen bezoeken, zeker indien zij immuungecompromitteerd zijn, is vaccinatie aan te bevelen.

**H**et 'tick-borne'-encefalitisvirus (TBEV) is een flavivirus dat voornamelijk wordt overgedragen door teken. Het virus komt voor in Oost-Azië, Rusland en in een aantal andere Europese landen. In Nederland wordt de ziekte slechts gezien bij reizigers die in deze gebieden zijn geweest. Door de lage prevalentie in Nederland wordt een infectie met het virus niet altijd vroegtijdig herkend. Wij beschrijven een 48-jarige immuungecompromitteerde vrouw die een infectie met TBEV kreeg met ernstige gevolgen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt A**, een 48-jarige vrouw, werd op de SEH gezien vanwege hoesten, hoofdpijn en malaise sinds een dag. Patiënte was 2 weken ervoor teruggekomen van een wandelvakantie van 2 weken in het Teutoburgerwoud in Duitsland. Zij was bekend met systemische lupus erythematoses (SLE), die zich eerder had gemanifesteerd met polyarthritis, een 'rash' en glomerulonefritis. De ziekte was jaren stabiel met prednison en mycofenolaatmofetil. Een thoraxröntgenfoto en algemeen bloedonderzoek toonden geen afwijkingen. Met de werkdiagnose 'pneumonie' ging patiënte met een orale antibioticakuur naar huis.

2 dagen later kwam zij opnieuw met dezelfde klachten die, ondanks de antibiotica, niet waren verminderd. Zij werd opgenomen. De dag erna ging het goed met pati-

St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg.

Afd. Neurologie: drs. M. de Bruijn, arts in opleiding tot neuroloog

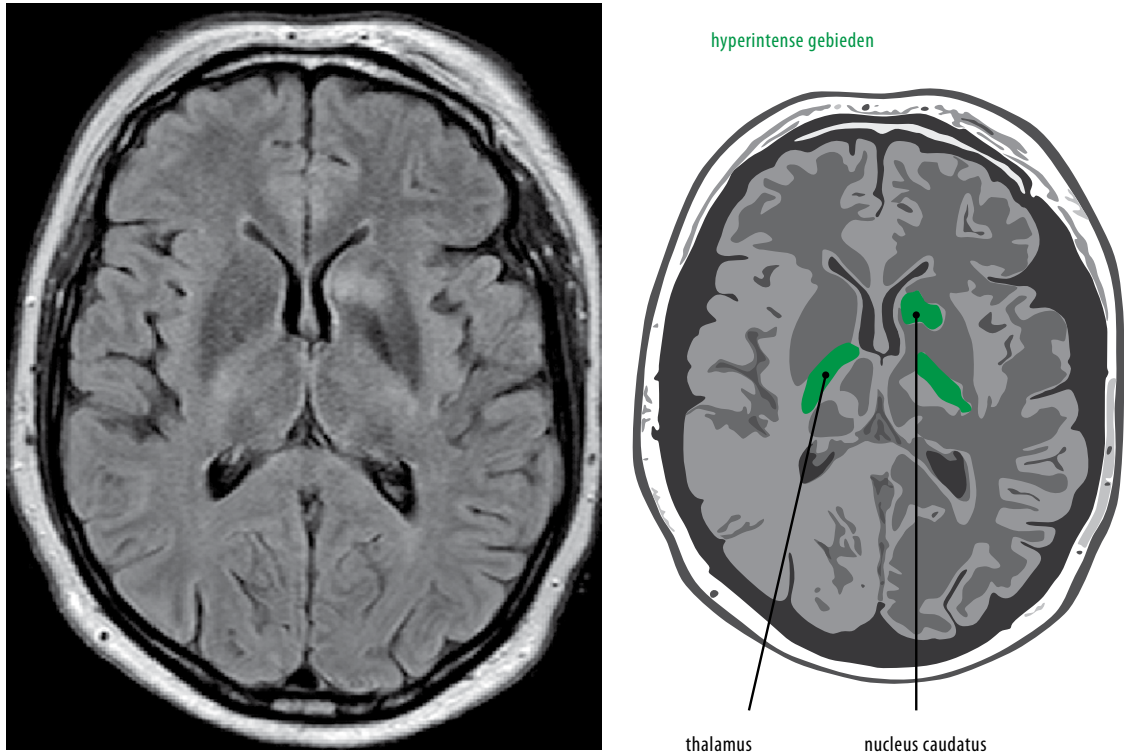
(thans: arts-onderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam);

dr. G. Roks, neuroloog.

Afd. Intensive Care: dr. N. van der Lely, intensivist.

Afd. Medische Microbiologie: dr. J. Marcelis, arts-microbioloog.

Contactpersoon: drs. M. de Bruijn (m.debruijn@erasmusmc.nl).



**FIGUUR 1** MRI-scan van de hersenen, FLAIR-opname van patiënt A. Opvallend zijn de hyperintense laesies links in de nucleus caudatus en beiderzijds in de thalamus. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

ente. Weer een dag later ontwikkelde zij echter balansproblemen, koorts en progressieve hoofdpijn, waarvoor de neuroloog werd geconsulteerd. Bij neurologisch onderzoek was patiënte alert. Bovendien zagen wij geen neurologische uitval. Wel gaf zij pijn aan in de nek die uitstraalde naar de linker arm en was zij wankel ter been. Een MRI-scan van de hersenen met contrast toonde geen afwijkingen.

Dezelfde nacht kreeg patiënte een 'downbeat'-nystagmus met een pijnlijke parese van de linker arm. Liquoranalyse toonde een pleiocytose (46 cellen/ $\mu$ l, mononucleair), een verlaagde glucoseconcentratie (1,8 mmol/l, bij een serumglucoseconcentratie van 5,8 mmol/l) en een verhoogde eiwitconcentratie (1,50 g/l). Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan meningoradiculitis door neuroborrelieose of een flavivirus (West-Nijl-virus of TBEV), of een auto-immuunencefalitis. In afwachting van de uitkomst van het microbiologische onderzoek gaven wij amoxicilline/clavulaanzuur, ceftriaxon en aciclovir voor een eventuele bacteriële encefalitis of herpesencefalitis.

Het beeld was progressief. Binnen 24 h ontstond een paralyse van de linker arm met areflexie, een tremor van de rechter arm en dysartrie. Een dag later was patiënte

tetraplegisch en respiratoir insufficiënt. Er werd een MRI met MR-angiografie (MRA) verricht. MRI toonde hyperintense afwijkingen in de thalamus en nucleus caudatus op de 'fluid-attenuated inversion recovery'(FLAIR)-opnames (figuur 1). Op de MRA werden gedissemineerde kaliberwisselingen van de cerebrale vaten gevonden, wat paste bij cerebrale vasculitis veroorzaakt door SLE. Daarnaast vond de familie van patiënte dat de rash op haar handen was toegenomen.

Patiënte werd overgeplaatst naar de IC, geïntubeerd en beademd. Na uitgebreid multidisciplinair overleg begonnen wij behandeling met prednison, cyclofosfamide en plasmaferese vanwege het vermoeden van SLE-vasculitis. Na revisie van de MRA-beelden door een neuroradioloog bleek er echter geen sprake te zijn van kaliberwisselingen en ook bleek de anti-dubbelstrengs(ds)-DNA-titer niet te zijn toegenomen. We verwierpen de diagnose 'cerebrale vasculitis door SLE', waarna we de dosering van de immunosuppressiva afbouwden.

Ruim 2 weken na intubatie werd bekend dat de titer van IgM en IgG in het serum zwak positief was voor TBEV, met een stijging in de dagen erna. Hierop stelden wij de diagnose 'tick-borne-encefalo-myloradiculitis'. Neuro-

logische verbetering bleef uit, en na ruim 90 dagen ondersteunende behandeling op de IC overleed patiënte aan respiratoire insufficiëntie door een abcederende pneumonie.

## BESCHOUWING

Een infectie met het tick-borne-encefalitusvirus uit zich bifasisch. De 1e fase verloopt specifiek met malaise, koorts, hoofd- en spierpijn, gevolgd door een latentiefase van enkele dagen. De 2e fase heeft een variabel beloop van meningitis tot letale meningoradiculo-encefalitis. De incubatietijd is gemiddeld 8 dagen (uitersten: 4-28). De behandeling is gericht op ondersteuning en symptoombestrijding, er is geen therapeutische behandeling. Wel bestaan er vaccins tegen de ziekte.<sup>1,2</sup>

TBEV komt in Nederland voor bij reizigers van en naar Oost-Azië, Rusland en grote delen van Europa, met uitzondering van de Benelux en Noord-Scandinavië (figuur 2).<sup>3</sup> Het virus kent 3 varianten: de Europese, Siberische en Aziatische variant. Het virus wordt voornamelijk overgebracht door 2 soorten teken, *Ixodes ricinus* en *Ixodes persulcatus*, waarvan de eerstgenoemde de Europese variant overbrengt.<sup>1</sup>

De praktijk leert dat het moeilijk is om bij de eerste ziekteverschijnselen onderscheid te maken tussen een virale encefalitis en een cerebrale vasculitis. Bij onze casus werden de artsen op het verkeerde been gezet, omdat

- 'Tick-borne'-encefalitisvirus (TBEV) is endemisch in Oost-Azië – voornamelijk China en Japan – Rusland en andere delen van Europa, met uitzondering van de Benelux en Noord-Scandinavië.
- Een TBEV-infectie heeft een variabel beloop, van lichte meningitis met koorts en hoofdpijn tot fulminante meningo-encefalomyelitis, met soms zelfs overlijden als gevolg.
- Momenteel wordt geadviseerd personen te vaccineren die langer dan 4 weken gaan kamperen of wandelen in natuurgebieden in Europa of die gaan reizen naar gebieden waar de Siberische variant van TBEV voorkomt.
- In de acute fase van een TBEV-infectie kan het moeilijk zijn onderscheid te maken tussen virale encefalitis en vasculitis in het kader van een auto-immuunziekte zoals systemische lupus erythematoses.
- Vaccineren tegen TBEV is sterk aan te bevelen bij immuuncompromitteerde patiënten die zullen reizen naar een endemisch gebied; bij deze patiënten is het belangrijk om de antistof titer te controleren.

patiënte SLE had en er een toename van de rash op de handen werd opgemerkt. Daarnaast waren de MRA-beelden in eerste instantie niet geheel correct geïnterpreteerd. Vanwege een stabiele anti-ds-DNA-titer en het



**FIGUUR 2** Kaart met verdeling van verschillende typen tick-borne-encefalitisvirus.<sup>5</sup>

Oranje: Europese variant; rood: Siberische en Europese variant; roze: Siberische en Aziatische variant.

**TABEL** Onderverdeling van vaccins in geïnactiveerde ('dode') en levend verzwakte vaccins\*

| geïnactiveerd vaccin†                         | levend verzwakt vaccin |
|---|------------------------|
| difterie                                      | bof                    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> type B-infectie | gele koorts            |
| cholera                                       | mazelen                |
| hepatitis A                                   | rotavirusinfectie      |
| hepatitis B                                   | rubella                |
| humaan papillomavirusinfectie                 | tuberculose            |
| influenza                                     | varicella              |
| kinkhoest                                     |                        |
| meningokokkeninfectie                         |                        |
| pneumokokkeninfectie                          |                        |
| poliomyelitis                                 |                        |
| rabiës  |                        |
| 'tick-borne'-encefalitis                      |                        |
| tetanus                                       |                        |
| tyfus   |                        |

\* Bron: Farmacotherapeutisch Kompas, [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl).  
† De geïnactiveerde vaccins zijn veilig te geven aan immuungecompromitteerde patiënten.

ontbreken van afwijkingen op de MRA verwierpen wij de werkdiagnose 'cerebrale vasculitis'. Om deze reden zagen wij ook af van angiografie van de cerebrale vaten. De sensitiviteit van zowel MRA als angiografie voor het vaststellen van cerebrale vasculitis is laag en varieert in verschillende onderzoeken van 47-90%.<sup>4,5</sup>

#### DIAGNOSE

De diagnose 'tick-borne-encefalitis' wordt gesteld op basis van serologisch onderzoek. Een verhoogde IgG- en IgM-titer in de 2e fase van de ziekte bevestigt de diagnose. In de 1e fase kan het virus met PCR worden aangetoond.<sup>1</sup> In de liquor is het virus pas laat aan te tonen. Bij onze patiënte werd een oplopende IgG- en IgM-titer in het serum gevonden.

#### PROGNOSE

Uit onderzoek onder 57 patiënten met een encefalomyelitis blijkt dat het ziektebeloop van tick-borne-encefalitis wisselend is: 19% van de onderzochte patiënten herstelde volledig, 51% had restverschijnselen en 30% overleed.<sup>6</sup> Patiënten met een tetraparese, respiratoire insufficiëntie, dysartrie of dysfagie hadden de slechtste prognose. Onafhankelijke voorspellers voor een slechte prognose

zijn hoge leeftijd, ernstiger beloop en lage antistoftiter bij presentatie.<sup>1,7</sup>

#### IMMUNOSUPPRESSIVA EN REIZEN

In tabel 1 zijn de beschikbare vaccins weergegeven ter voorkoming van reisgerelateerde infectieziekten, onderverdeeld in geïnactiveerde ('dode') en levend verzwakte vaccins.

Hoewel er geen literatuur is over het beloop van een TBEV-infectie bij immuungecompromitteerde patiënten, is het niet uitgesloten dat de ingezette immunotherapie het ziektebeloop bij onze patiënte verergerd heeft. Patiënte was toen echter al ernstig aangedaan en tijdens deze behandeling is haar conditie niet verder achteruitgegaan.

#### VACCINATIE

De GGD adviseert mensen te vaccineren tegen TBEV wanneer zij langer dan 4 weken gaan kamperen of wandelen in natuurgebieden in Europa of wanneer ze reizen naar gebieden waar de Siberische variant voorkomt (bron: GGD, [www.ggdreisvaccinaties.nl/vaccinaties/tekenencefalitis](http://www.ggdreisvaccinaties.nl/vaccinaties/tekenencefalitis)). Vaccinatie tegen TBEV bij immuungecompromitteerde patiënten lijkt veilig. Uit onderzoek onder patiënten die immunosuppressiva gebruikten vanwege een eerdere harttransplantatie, werd na vaccinatie tegen TBEV wel een lagere antistoftiter gemeten dan bij niet-immuungecompromitteerde patiënten.<sup>8</sup> Hierdoor moest de titer frequenter gecontroleerd worden.<sup>8</sup>

#### CONCLUSIE

Het is belangrijk om rekening te houden met een infectie met het tick-borne-encefalitisvirus bij patiënten met het beeld van een meningitis, encefalitis of myelitis die onlangs gereisd hebben van en naar gebieden waar het virus voorkomt, waaronder Oost-Azië en grote delen van Europa. Vanwege het mogelijk ernstigere beloop van een TBEV-infectie bij immuungecompromitteerde patiënten, raden wij aan deze patiënten te laten vaccineren als zij van plan zijn naar endemische gebieden te reizen. Het is hierbij van belang om de antistoftiter te controleren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 1 oktober 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9067

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A9067](http://WWW.NTVG.NL/A9067)**

---

## LITERATUUR

- 1 Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371:1861-71.
- 2 Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*. 2009;90:1781-94.
- 3 Barrett PN, Dorner F, Ehrlich HJ, Plotkin SA. Tick-borne encephalitis virus vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, red. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders; 2004:1039-55.
- 4 Cosottini M, Canovetti S, Pesaresi I, et al. 3-T magnetic resonance angiography in primary angiitis of the central nervous system. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37:493-8.
- 5 Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2009;66:704-9.
- 6 Kaiser R. [Long-term prognosis of patients with primary myelitic manifestation of tick-borne encephalitis: a trend analysis covering 10 years] (Duits). *Nervenarzt*. 2011;82:1020-5.
- 7 Kaiser R. [Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults] (Duits). *Wien Med Wochenschr*. 2012;162:239-43.
- 8 Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J, Sack FU, Girgsdies O, Kubler WE. Vaccination Against Tick-Borne Encephalitis Under Therapeutic Immunosuppression. Reduced Efficacy in Heart Transplant Recipients. *Vaccine*. 1999;17:867-74.