

De hete zomer van 2003: hitteberoerte in Maastricht

J.E.A.STAALS, M.C.T.F.M.DE KROM EN S.VAN DER GEEST

Dames en Heren,

De langdurige, zeer warme zomer van 2003 heeft complicaties gebracht die we in vorige jaren niet zagen. Zo werden wij geconfronteerd met patiënten die een hitteberoerte hadden. Dit is een ernstige aandoening, met neurologische verschijnselen, die fataal kan verlopen als ze niet tijdig herkend en behandeld wordt. Indien zich in de toekomst meer van dergelijke hittegolven in Nederland voordoen, zal de kans op een hitteberoerte groter worden. Daarom willen wij u in deze klinische les door de beschrijving van 2 casussen attent maken op deze aandoening.

Patiënt A, een 46-jarige man, werd binnengebracht op de afdeling Spoedeisende Hulp van ons ziekenhuis nadat hij op straat was gecollabeerd. Heteroanamnestisch werd duidelijk dat het om een schizofrene man ging die tijdens de warme zomerdagen, waarop de temperatuur opliep tot 33°C, met een winterjas aan had rondgelopen. Hij gebruikte al geruime tijd risperidon 1 mg 3 dd, een zogenaamd atypisch antipsychoticum.

Bij onderzoek zagen wij een diep-comateuze man. De rectaal gemeten lichaamstemperatuur bedroeg 43°C. De bloeddruk was 80/60 mmHg en de polsfrequentie 178/min. De Glasgow-comascore was E1M1V1, dat wil zeggen dat patiënt de ogen niet opende na een toegediende pijnprikkel, geen enkele motorische reactie vertoonde en geen verbale reactie gaf. De pupillen waren isocoor en reageerden op licht. De corneareflexen waren beiderzijds aanwezig, de oculocefale reacties waren afwezig. De extremiteiten waren hypotoon en spierrekingsreflexen waren niet opwekbaar. De voetzoolreflexen waren plantair gericht. Bij overig lichamenlijk onderzoek werden geen bijzonderheden vastgesteld. Ter bewaking van de luchtweg bij deze diepe comatoestand werd patiënt geïntubeerd en beademd.

Het laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen (referentiewaarden tussen haakjes): Hb: 8,7 mmol/l; leukocyten: $10,3 \times 10^9/l$ (3-10); trombocyten: $226 \times 10^9/l$; C-reactieve proteïne (CRP): 7 mg/l; glucose: 24 mmol/l (3-11); ureum: 3,0 mmol/l (3,0-7,0); creatinine: 208 $\mu\text{mol/l}$ (50-110); natrium: 121 mmol/l (135-145); kalium: 4,8 mmol/l (3,6-5,0); creatinekinase: 294 U/l (40-240); alkalische fosfatase: 74 U/l; γ -glutamyltransferase (γ GT):

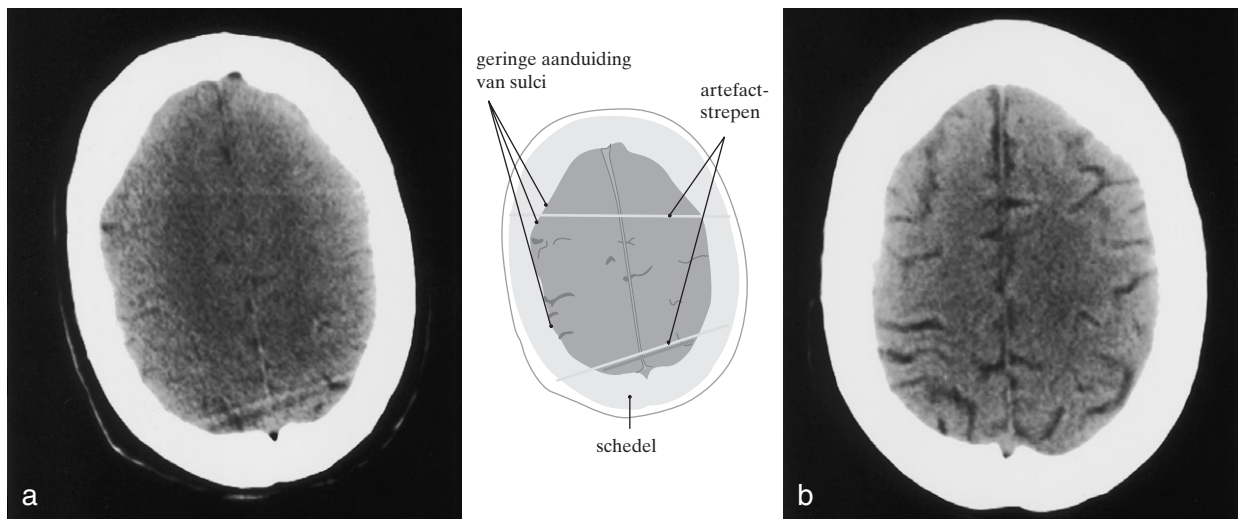
75 U/l (2-50); aspartaataminotransferase (ASAT): 129 U/l (5-40); alanineaminotransferase (ALAT): 75 U/l (5-40); lactaatdehydrogenase (LDH): 1230 U/l (200-450); geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT): 28 s; 'international normalized ratio' (INR): 1,3; thyreoïd-stimulerend hormoon (TSH): 0,9 mU/l. Het ECG liet een sinustachycardie zien zonder tekenen van ischemie. De thoraxröntgenfoto liet geen bijzonderheden zien. Bij CT van de hersenen was er enige zwelling van beide hemisferen zichtbaar (figuur 1).

Met als waarschijnlijkheidsdiagnose 'hitteberoerte' werd patiënt opgenomen op de Intensive Care. Koeling tot 38°C was reeds begonnen op de afdeling Spoedeisende Hulp en werd voortgezet door middel van een ventilator en natte doeken. Patiënt kreeg paracetamol. Ook kreeg hij eenmalig dantroleen 1 mg/kg i.v., ook al werd een maligne neurolepticasyndroom onwaarschijnlijk geacht. Vanwege hemodynamische instabiliteit werd hij met inotropica behandeld. Patiënt 'triggerde' zelf de beademing niet en de stamreflexen (pupilreacties, corneareflexen, oculocefale reflexen) waren alle afwezig. EEG-onderzoek liet een sterk vertraagd achtergrondpatroon zonder reactiviteit en zonder epileptiforme activiteit zien.

Dagelijkse laboratoriumuitslagen lieten een trombocytendaling naar $10 \times 10^9/l$ op de 2e dag zien, met een D-dimerenstijging naar 9000 ng/ml en een antitrombine-III-daling naar 41%, passend bij diffuse intravasale stolling. De creatinekinaseactiviteit steeg naar 5700 U/l. De overige uitslagen normaliseerden. De bloedkweken en de uitslagen van toxicologische screening waren negatief. De prognose leek aanvankelijk slecht, maar in de loop van 5 dagen verbeterde de toestand van patiënt en ontstond er een hemodynamisch stabiele situatie. Hij werd gedetubeerd. De Glasgow-comascore bedroeg 3 weken na opname E4M6V3: patiënt had de ogen geopend en volgde simpele motorische opdrachten op; hij sprak inadequaet enkele woorden. Het verdere beloop werd gecompliceerd door infecties en epileptische insulten. Patiënt hield een dysartrische spraak en een atactisch bewegingspatroon. Uiteindelijk werd hij overgeplaatst naar een verpleegkliniek.

Patiënt B, een 62-jarige, gehuwde Nederlandse man, werd binnengebracht op de afdeling Spoedeisende Hulp nadat hij zwalkend en verward op straat was aangetroffen. Hij droeg een lange broek en 2 hemden tijdens een zeer warme zomerdag. Hij had die dag nauwelijks gedronken. Een verdere anamnese was niet mogelijk. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een 'transient ischaemic attack' (TIA), diabetes mellitus type 2 en hypertensie,

Academisch Ziekenhuis, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.
Afd. Neurologie: mw.J.E.A.Staals, assistent-geneeskundige; hr.dr. M.C.T.F.M.de Krom, neuroloog.
Afd. Intensive Care: hr.dr.S.van der Geest, internist-intensivist.
Correspondentieadres: mw.J.E.A.Staals (j.staals@neurologie.azm.nl).



FIGUUR 1. Een CT-scan van het cerebrum van patiënt A op de dag van opname laat enige zwelling van het brein zien; sulci zijn nauwelijks zichtbaar (a); ook de zijventrikels (niet afgebeeld) zijn gecompriëerd; de streepvorming is een artefact, ontstaan doordat patiënt bewoog terwijl de scan werd gemaakt; (b) 24 h later was het beeld genormaliseerd.

waarvoor hij carbasalaatcalcium, glibeperide, amlodipine en enalapril gebruikte.

Bij lichamelijk onderzoek werd een temperatuur van $40,3^{\circ}\text{C}$ gemeten. De bloeddruk bedroeg 147/106 mmHg met een polsfrequentie van 133/min. De Glasgow-coma-score was E4M6V3. Patiënt was niet nekstijf. Neurologisch onderzoek liet verder, behoudens een atactisch gangspoor, geen bijzonderheden zien. Over de longen werd vesiculair ademgeruis met enig basaal crepiteren gehoord. Het overig lichamelijk onderzoek bracht geen afwijkingen aan het licht.

Bij laboratoriumonderzoek waren de volgende uitlagen afwijkend: leukocyten: $20,7 \times 10^9/\text{l}$ met niet-afwijkende differentiatiewaarden; glucose: 15,5 mmol/l; ureum: 8,7 mmol/l; creatinine: 144 $\mu\text{mol/l}$; natrium: 131 mmol/l; kalium: 5,4 mmol/l. Bij het urineonderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Op het ECG was een sinusritme te zien en de thoraxfoto toonde geen afwijkingen.

Patiënt werd opgenomen, met als waarschijnlijkheidsdiagnose 'hitteberoerte'. Differentiaaldiagnostisch werd nog aan een infectie gedacht. Aangezien een focus ontbrak en patiënt hemodynamisch stabiel was, werd er echter geen behandeling met antibiotica begonnen. Er werd wel een infuus met fysiologisch zout aangelegd en patiënt werd nauwlettend geobserveerd. Na 1 dag was de lichaamstemperatuur spontaan gedaald naar $37,7^{\circ}\text{C}$, nadat patiënt in een koel ziekenhuisklimaat en zonder deken was verpleegd. Hij was helder en reageerde adequaat; zijn looppatroon was ongestoord. Het laboratoriumonderzoek werd herhaald en er werd opnieuw een thoraxfoto gemaakt; beide brachten geen afwijkingen aan het licht. Patiënt werd in goede conditie uit het ziekenhuis ontslagen en kon naar huis terugkeren.

Hitteberoerte, ook wel 'zonnesteek' genoemd (Engelse term: 'heat stroke'), wordt gedefinieerd als hyperther-

mie met een lichaamstemperatuur boven 40°C , waarbij zich neurologische verschijnselen voordoen.^{1 2} Hitteberoerte kan ontstaan bij een hoge omgevingstemperatuur of door extreme inspanning. Over de incidentie in Nederland zijn geen getallen bekend. Uiteraard varieert de incidentie met het klimaat.

Pathofysiologie. Als reactie op hitte vinden er in het lichaam 3 processen plaats. Verhoging van de lichaamstemperatuur activeert het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus, wat leidt tot tachycardie, hyperventilatie, zweetproductie en een verschuiving van de bloedstroom van de interne organen naar de huid.¹ Hierdoor raakt het lichaam overtollige warmte kwijt en wordt de lichaamstemperatuur op een constant niveau gehouden. De tweede reactie is de productie van zogenaamde 'heat shock'-proteïnen in lichaamscellen.^{1 3 4} Deze eiwitten beschermen de cel tegen de schadelijke invloed van hitte. Factoren die de mate van genexpressie van deze eiwitten beïnvloeden, zijn leeftijd en de mate van acclimatisatie aan hitte. De acutefaserespons, als derde reactie, is een ontstekingsreactie op hitte en celschade waarbij cytokinen en acutefase-eiwitten geproduceerd worden en waarbij koorts en leukocytose optreden.^{1 5}

Het falen van de thermoregulatierespons en de heat-shockrespons, gecombineerd met ontsporing van de acutefasereactie, leidt tot een hitteberoerte (figuur 2).¹ Hierbij speelt vasoconstrictie in de interne organen een belangrijke rol. Deze vasoconstrictie kan leiden tot ischemie en hyperpermeabiliteit van de darmwand, waardoor endotoxinen in de circulatie terechtkomen die de acutefasereactie versterken.^{1 5} Een cascade van reacties leidt uiteindelijk tot multiorgaanfalen, waarbij hypotensie, acuut nier- en leverfalen, 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), myocardischemie, darmischemie, rhabdomyolyse en gedissemineerde intravasale stolling met bloedingscomplicaties gezien kunnen worden. Voor het cerebrum betekent dit een verminderde door-

bloeding en de vorming van oedeem.^{1 5} Bovendien is de hitte zelf direct fysisch schadelijk voor cellen, waardoor celnecrose optreedt.¹

Een hitteberoerte wordt vooral gezien bij kinderen en bij ouderen met comorbiditeit zoals infectie, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoeningen of dehydratie (patiënt B).^{2 6} Schizofreniepatiënten (patiënt A) hebben een gestoorde hittetolerantie.⁷ Andere risicofactoren zijn alcohol- en drugsgebruik en gebruik van bepaalde medicijnen, zoals diuretica (verstoring van water- en zouthuishouding), anticholinergica (remming van de zweetreactie) en psychofarmaca (verstoring van het centrale thermoregulatiecentrum).^{2 6 8 9}

Klinisch wordt een hitteberoerte gekenmerkt door hyperthermie en neurologische verschijnselen die kunnen variëren van verwardheid, zoals bij patiënt B, tot diep coma, zoals bij patiënt A. De ataxie zoals die gezien werd bij patiënt B is vaak een vroeg symptoom. Ook epileptische insulten kunnen voorkomen.^{1 10} Alle patiënten hebben tachycardie en hyperventilatie. Bij een ernstige hitteberoerte ontstaat multiorgaanfalen, met de bijbehorende symptomen en afwijkende laboratoriumuitkomsten.^{1 2 5 10}

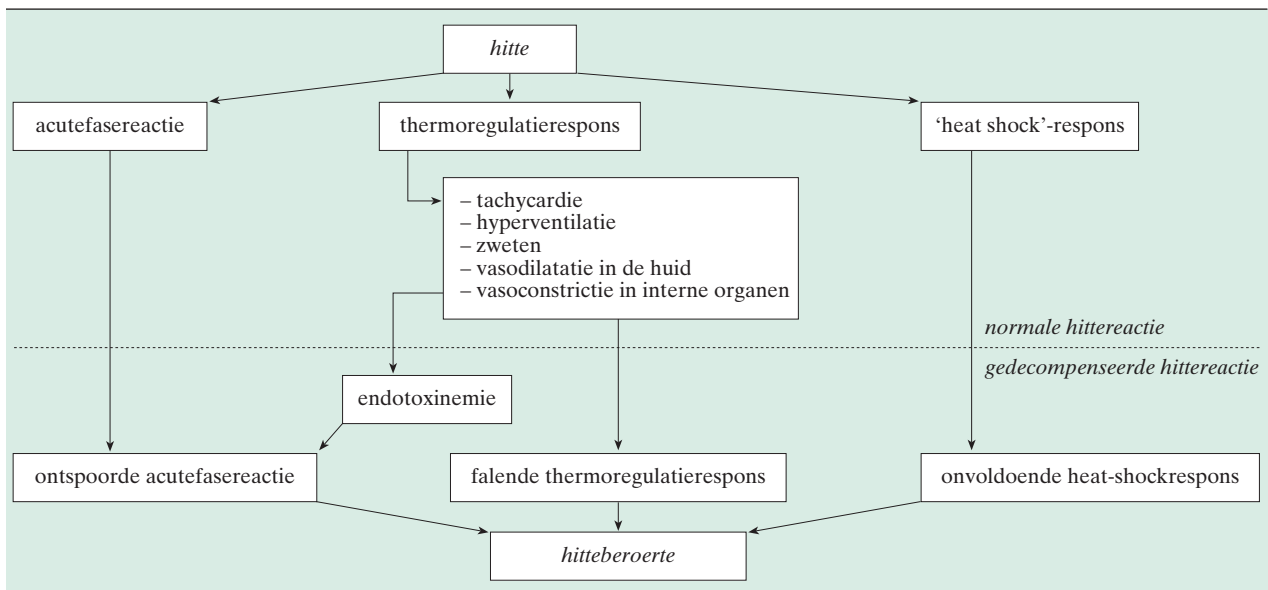
Hitte-uitputting ('heat exhaustion') is een minder ernstig hittedoel dan hitteberoerte. Bij hitte-uitputting gaat een verhoogde lichaamstemperatuur van 38 tot 40°C gepaard met spierkrampen, algehele malaise, hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid en collaps.^{1 2} Het is meestal voldoende om de patiënt in een koele omgeving te plaatsen. Het beeld kan echter overgaan in een hitteberoerte.

Infectie of hitteberoerte? Zoals eerder gezegd, is infectie een van de risicofactoren voor het optreden van een hitteberoerte. Derhalve kunnen hitteberoerte en infectie samen voorkomen; dit kan de herkenning van een hitteberoerte bemoeilijken. Hyperthermie is een symptoom van zowel hitteberoerte als infectie, maar hyper-

thermie bij infectie (koorts) berust op een ander pathofysiologisch mechanisme, namelijk verhoging van het temperatuurinstelpunt in het hypothalamische thermoregulatiecentrum. Neurologische symptomen zoals die voorkomen bij een hitteberoerte, kunnen ook door een meningitis veroorzaakt worden. Multiorgaanfalen is een ernstige complicatie bij hitteberoerte, maar wordt ook gezien bij septische shock. Stijging van ontstekingsparameters (zoals leukocytose bij patiënt B) kan duiden op een infectieuze oorzaak van hyperthermie, maar CRP-stijging en leukocytose worden in het kader van de acutefasereactie ook in het beloop van een hitteberoerte gezien.^{1 5} Het ontbreken van een infectiefocus, zoals bij beide patiënten, samen met het bestaan van een hittegolf of een verblijf van de patiënt in een zeer warme omgeving, moet het vermoeden van een hitteberoerte doen rijzen. Indien twijfel blijft bestaan kan men, na het afnemen van materiaal voor kweken en eventueel een liquorpunctie, een behandeling met antibiotica beginnen.

Behalve aan infectie dan wel sepsis kan bij hyperthermie differentiaaldiagnostisch ook gedacht worden aan het maligne neurolepticasyndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierrigiditeit met rbdomyolyse, en bewustzijnsveranderingen. Het kan ontstaan na het beginnen met het gebruik van een antipsychoticum of na een verandering van de dosis ervan. Bij patiënt A maakten het ontbreken van rigiditeit, de slechts geringe stijging van de creatinekinaseactiviteit bij opname en het reeds langer bestaande gebruik van risperidon deze aandoening minder aannemelijk. Andere aandoeningen waaraan differentiaaldiagnostisch gedacht kan worden staan vermeld in de tabel.

Behandeling. Zo gauw men een hitteberoerte vermoedt, moet men direct een behandeling instellen teneinde ernstige complicaties te voorkomen. Deze behandeling bestaat uit koeling om de lichaamstemperatuur te



FIGUUR 2. Schematische weergave van de pathofysiologie van hitteberoerte.¹

Differentiaaldiagnose van hyperthermie

ontsteking, infectie
neurogene hyperthermie (laesies van de hersenstam, met name van de hypothalamus)
maligne neurolepticasyndroom
maligne hyperthermie
tumorkoorts
medicatie ('drug fever')
intoxicatie
hitteberoerte
thyreotoxicoze
feochromocytoom
familiale mediterrane koorts
extreme lichamelijke inspanning

laten dalen.^{1 2 10 11} Men kan hiervoor een koeldekken, een koelbad of koudwatercompressen gebruiken, of men kan de patiënt laten verblijven in een koele omgeving met een ventilator terwijl de huid nat gehouden wordt. Daarbij moet men voorkomen dat de huidtemperatuur lager wordt dan 30°C, omdat dan vasoconstrictie van de huidvaten optreedt en patiënt gaat rillen, waardoor de lichaamstemperatuur weer oploopt. De effectiviteit van antipyretica zoals paracetamol is nooit onderzocht, maar door hun aangrijpingspunt in de acutefasereactie is een temperatuurverlagende werking niet ondenkbaar. De behandeling van de bijkomende complicaties van een ernstige hitteberoerte is ondersteunend en symptomatisch.

Prognose. Bij snelle herkenning en behandeling van een hitteberoerte is de overlevingskans 80 tot 100%.^{1 2} Het verdwijnen van neurologische symptomen binnen enkele uren is een gunstig prognostisch teken.¹ Een temperatuur boven 42°C, cardiovasculaire complicaties en een comaduur van meer dan 8 h zijn slechte prognostische tekenen. Bij patiënt B werd de hitteberoerte in een vroeg stadium herkend en door de snelle behandeling werden complicaties voorkomen, wat resulteerde in een gunstig beloop en spoedig herstel. Des te opvallender is het beloop bij patiënt A: zijn klinische toestand was gedurende enkele dagen zeer slecht, maar verbeterde toch. Eenderde van de patiënten houdt (neurologische) restschade, variërend van cognitieve stoornissen tot ataxie.²

Dames en Heren, door de beschrijving van deze 2 casussen hebben wij u attent willen maken op de verschijnselen van hitteberoerte, een aandoening die wij in de zomer van 2003 in korte tijd tweemaal zagen. Een hitteberoerte kan ernstige complicaties hebben, met aanzienlijke neurologische restverschijnselen als gevolg. Het is dan ook belangrijk dat de aandoening snel her-

kend wordt, zodat direct begonnen kan worden met de behandeling, bestaande uit adequate koeling. De comorbiditeit van patiënten met een hitteberoerte kan het stellen van de juiste diagnose echter aanzienlijk bemoeilijken.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

The hot summer of 2003: heat stroke in Maastricht. – Two male patients, 46 and 62 years of age, were brought to the emergency department on a hot summer's day. Both wore excessive clothing. The first patient had a temperature of 43°C and was comatose. Heteroanamnesis indicated that he was suffering from schizophrenia. Although the prognosis seemed to be poor, his condition improved after treatment in intensive care, consisting of cooling and supportive treatment, but the patient had considerable permanent neurological impairment. The second patient had a temperature of 40.3°C, was confused and had an atactic gait. He was cooled immediately and recovered swiftly without complications. Heat stroke is a life-threatening illness, which is defined as a body temperature above 40°C and central nervous-system dysfunction. Heat stroke may be attended by many serious complications, including multi-organ failure and residual brain damage. Prompt recognition and rapid treatment, consisting of adequate cooling, are required.

LITERATUUR

- 1 Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978-88.
- 2 Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, Whitney CG, Forsythe S, McNamee T, et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med* 1998;129:173-81.
- 3 Yang YL, Lu KT, Tsay HJ, Lin CH, Lin MT. Heat shock protein expression protects against death following exposure to heatstroke in rats. *Neurosci Lett* 1998;252:9-12.
- 4 Moseley PL. Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism. *J Appl Physiol* 1997;83:1413-7.
- 5 Emonts M, Meinders AE. Hitteberoerte: pathofysiologie en pathogenese. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:509-13.
- 6 Wexler RK. Evaluation and treatment of heat-related illnesses. *Am Fam Physician* 2002;65:2307-14.
- 7 Hermesh H, Shiloh R, Epstein Y, Manaim H, Weizman A, Munitz H. Heat intolerance in patients with chronic schizophrenia maintained with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2000;157:1327-9.
- 8 Martinez M, Devenport L, Saussy J, Martinez J. Drug-associated heat stroke. *South Med J* 2002;95:799-802.
- 9 Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk factors for heatstroke. A case-control study. *JAMA* 1982;247:3332-6.
- 10 Bouchama A, Cafege A, Devol EB, Labdi O, el-Assil K, Seraj M. Ineffectiveness of dantrolene sodium in the treatment of heatstroke. *Crit Care Med* 1991;19:176-80.
- 11 Graham BS, Lichtenstein MJ, Hinson JM, Theil GB. Nonexertional heatstroke. Physiologic management and cooling in 14 patients. *Arch Intern Med* 1986;146:87-90.

Aanvaard op 6 januari 2004