

Progressieve cognitieve stoornissen bij een 17-jarige

Dagmar H. Hepp, Karin van Dijk, Cornelis J. Stam, Bob W. van Oosten, Elisabeth M.J. Foncke

- ACHTERGROND** Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) is een fataal verlopende encefalitis die zich een aantal jaren na een primaire mazeleninfectie openbaart. De ziekte is zeer zeldzaam sinds de invoering van de mazelenvaccinatie in 1976.
- CASUS** Een 17-jarige jongeman presenteerde zich met in enkele weken progressieve cognitieve stoornissen en extrapiramidale verschijnselen. Hij was, vanwege de geloofsovertuiging van zijn ouders, niet gevaccineerd en had op 4-jarige leeftijd mazelen doorgemaakt. Gezien de klinische verdenking op SSPE werd een eeg verricht, waarop de voor SSPE specifieke Radermecker-complexen werden gezien. De diagnose 'SSPE' werd bevestigd met liquoronderzoek. Onze patiënt overleed 4 maanden na het stellen van de diagnose.
- CONCLUSIE** SSPE komt nog steeds voor in Nederland. Het ontbreken van een effectieve behandeling maakt preventie door middel van vaccinatie des te belangrijker.

Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) is een fataal verlopende encefalitis die zich een aantal jaren na een primaire mazeleninfectie kan openbaren, gemiddeld na 8 jaar (uitersten: 1 maand-27 jaar).¹ Sinds de invoering van de mazelenvaccinatie in 1976 kwam deze ziekte in Nederland nauwelijks meer voor, met slechts 6 geregistreerde gevallen vanaf 1988.² Wij doen verslag van de ziektegeschiedenis van een ongevacineerde jongeman met SSPE.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 17-jarige jongeman, werd door zijn ouders naar de Spoedeisende Hulp (SEH) gebracht. Zij maakten zich zorgen over zijn veranderde denken en bewegen. De huisarts had hem met het vermoeden van een vroege dementie naar de polikliniek voor geheugenstoornissen verwezen, maar gezien de snelle verslechtering kwamen de ouders naar de SEH.

Sinds een aantal weken was patiënt minder spraakzaam, teruggetrokken en dacht hij traag. Hij bewoog minder, langzaam en onhandig. Aankleden lukte sinds een week niet meer. Er waren tevens schokken in zijn lichaam, die om de minuut of vaker optraden, waarbij hij bijna viel. Patiënt zelf kon niet aangeven wat er mis was. In de voorgeschiedenis had hij vitamine A- en D-deficiënties, waarvoor hij suppletie ontving. Zijn psychomotore ontwikkeling verliep niet afwijkend. Hij gebruikte geen alcohol of drugs. De vissersschool had hij afgerond en hij werkte tot voor kort op een boot van het familiebedrijf. Net als zijn gezonde 8 broers en zussen maakte hij onderdeel uit van een gereformeerde geloofsgemeenschap en was daarom niet ingeënt volgens het Rijksvaccinatieprogramma

VU medisch centrum, Amsterdam.

Afd. Neurologie: drs. D.H. Hepp, aios neurologie; dr. B.W. van Oosten en dr. E.M.J. Foncke, neurologen.

Afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie: dr. K. van Dijk, arts-microbioloog.

Afd. Klinische Neurofysiologie: prof. dr. C.J. Stam, hoogleraar klinische neurofysiologie.

Contactpersoon: Dagmar H. Hepp (d.hepp@vumc.nl).

UITLEG

Goldmann-Witmer-coëfficiënt

De Goldmann-Witmer-coëfficiënt (GWC) voor mazelen is de gouden standaard voor de diagnostiek van SSPE. Het is een maat voor lokale productie – bij patiënt A in de liquor – van specifieke antistoffen tegen mazelen en wordt als volgt berekend:

$GWC = \frac{\text{(anti-mazelen-IgG in liquor/totaal IgG in liquor)}}{\text{(anti-mazelen IgG in serum/totaal IgG in serum)}}$

Aanbevolen wordt om ook de GWC voor een ander virus te bepalen, om specifieke verhoging van antistoffen in de liquor uit te sluiten.¹⁰

(RVP). Hij had op 4-jarige leeftijd mazelen doorgemaakt. Bij neurologisch onderzoek was patiënt georiënteerd in tijd en plaats en was de aandacht goed, maar was hij opvallend bradyfreen. Er waren stoornissen in het natekenen van complexe vormen ('visuoconstructie', figuur 1). Spontane spraak ontbrak en patiënt gaf kort – maar adequaat – antwoord. Hij had een mimiekarm gelaat en sprak zacht. Er was een uitgesproken algehele bradykinesie en tandrad-rigiditeit in de linker arm. Er waren myoklonieën in romp, nek en extremiteiten en er was sprake van een gestoorde rompbalans. Het overige neurologische onderzoek was niet afwijkend.

Oriënterend bloedonderzoek en een MRI van de hersenen waren niet afwijkend. Vanwege de klinische verdenking op SSPE werd een eeg verricht waarbij patiënt gedurende de registratie myoklonieën had van de linker lichaamshelft (1 tot 3 keer/min) met synchroon daaraan bifrontaal hooggevolteerde polymorfe deltagolven in een specifiek terugkerend patroon, zogenoemde Radermcker-complexen (figuur 2).³

De uitslag van serologisch onderzoek was positief voor mazelen-IgG en de liquor toonde een lichte pleiocytose; ook de Goldmann-Witmer-coëfficiënt (GWC, zie uitlegkader) voor mazelen was sterk positief, met een waarde van 7,8 (tabel).⁴ Als controle werd de GWC voor varicella-zostervirus bepaald; deze was negatief. Na het stellen van de diagnose 'SSPE' begonnen wij met behandeling met carbamazepine, waarna de myoklonieën afnamen. Patiënt werd tevens behandeld met inosiplex en intramusculair interferon- β 1a.⁵

De eerste 3 maanden na de diagnose bleef het klinisch beeld relatief stabiel, waarbij er wel een toename was van de cognitieve stoornissen en visusproblemen; patiënt sprak ook steeds minder. Na deze 3 maanden trad er in relatief korte tijd – ongeveer 1 week – een snelle verslechtering op, waarbij patiënt incontinent werd, en comateus met een ernstige opisthotonus. Er was autonome dysregulatie met hyperhidrosis, hyperthermie en wisselende hyperventilatie. Patiënt werd kortdurend opgenomen en behandeld met benzodiazepines, waarop de opisthoto-

nus afnam en hij comfortabeler leek. Enkele dagen na ontslag overleed hij thuis onder palliatieve sedatie.

BESCHOUWING

SSPE kent meerdere ziektestadia en kenmerkt zich door snel progressieve cognitieve stoornissen, myoklonieën, specifieke afwijkingen op het eeg en antilichamen tegen mazelen in de liquor. Een bewezen effectieve behandeling ontbreekt. Patiënten overlijden gemiddeld 1 tot 3 jaar na het stellen van de diagnose.

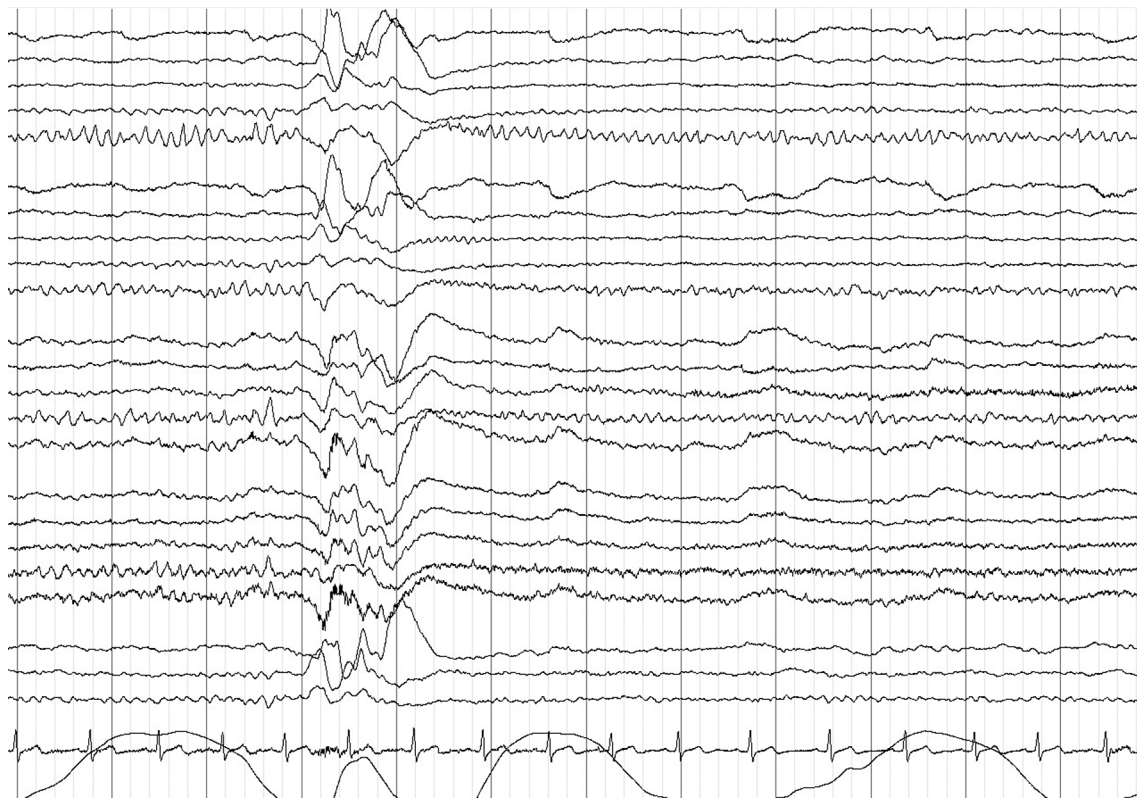
EPIDEMIOLOGIE EN PATHOFYSIOLOGIE

Vóór het invoeren van de mazelenvaccinatie in 1976 kregen in Nederland 10-15 mensen per jaar SSPE.⁶ Sinds 1976 is de incidentie gedaald en zijn in totaal 86 Nederlandse gevallen gerapporteerd, waarvan 6 vanaf 1988.^{1,2} Van die 86 patiënten waren er slechts 4 tegen mazelen ingeënt, allen op latere leeftijd (respectievelijk 4, 8, 4 en 9 jaar).^{2,7} Er zijn dus geen patiënten met SSPE beschreven die ingeënt zijn volgens het RVP met een eerste vaccinatie bij 14 maanden.

Het risico op SSPE na mazeleninfectie wordt wisselend geschat op 4-22 per 100.000 in Engelse en Amerikaanse studies en 30-59 per 100.000 in een recente Duitse studie.^{1,8} In Nederlandse gemeenten met een lage vaccinatiegraad (< 90%) heerste van mei 2013 tot maart 2014 een



FIGUUR 1 Tekening gemaakt door patiënt A op de vraag of hij een klok wilde tekenen.



FIGUUR 2 Eeg-registratie van patiënt A, bij wie op klinische gronden subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) werd vermoed. Op het eeg zijn zogenaemde Radermecker-complexen te zien, die zeer kenmerkend zijn voor SSPE.³

mazelenepidemie. Het aantal geregistreerde patiënten is 2640, maar dit is wellicht een onderschatting.⁶ Van deze 2640 patiënten zal dus mogelijk een enkeling over een aantal jaar SSPE ontwikkelen.

SSPE komt vaker voor bij mannen (man-vrouwverhouding: 3:1) en wordt relatief meer gezien bij kinderen uit een kleine gemeente.⁷ De exacte pathofysiologie is onbekend, maar de gangbare hypothese is dat er chronische replicatie plaatsvindt van het mogelijk gemuteerde mazelenvirus in neuronen en oligodendrocyten. De efficiëntie van het immuunsysteem van de gastheer speelt mogelijk ook een rol bij het ontwikkelen van SSPE.⁵

KLINISCH BEELD EN DIAGNOSTIEK

Het klinisch beloop van SSPE is variabel en wordt over het algemeen in verschillende stadia ingedeeld.⁹ In stadium 0 zijn er subtiele gedragsstoornissen en cognitieve problemen. Deze worden opgemerkt in stadium 1 (gemiddelde duur: 2,5 maanden), waarbij ook aspecifieke neurologische symptomen zoals dysartrie of een verslechterd handschrift kunnen optreden. In stadium 2 (gemiddelde duur: 7,5 maanden) ontstaan myoklonieën

TABEL Uitslagen van liquoronderzoek bij patiënt A*

| bepaling | uitslag |
|---|------------|
| leukocyten | 5/ml |
| erythrocyten | 0/ml |
| glucose | 4,2 mmol/l |
| eiwit | 363 mg/l |
| GWC mazelen | 7,78 |
| anti-mazelen-IgG liquor | 1:1280 |
| anti-mazelen-IgG serum | 1:20480 |
| GWC varicella-zostervirus | negatief |
| anti-varicella-zoster-IgG liquor | negatief |
| anti-varicella-zoster-IgG serum | 1:320 |
| PCR voor mazelen, herpes-simplexvirus I en II, Epstein-Barrvirus, cytomegalovirus, enterovirus, parechovirus en varicella-zostervirus | negatief |

GWC = Goldmann-Witmer-coëfficiënt.

* Van de IgG-bepalingen zijn ook de serumwaarden gegeven.

LEERPUNTEN

- **Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) is een late, fataal verlopende complicatie van mazeleninfectie.**
- **Het klinisch beloop wordt gekenmerkt door cognitieve stoornissen en myoklonieën, gevolgd door een comateuze toestand.**
- **Een eeg en liquor onderzoek kunnen de diagnose 'SSPE' bevestigen.**
- **Er is geen effectieve behandeling, wat het belang van vaccineren tegen mazelen onderstreept.**

en verergeren de cognitieve stoornissen. Andere extrapiramidale (parkinsonisme) en piramidale verschijnselen, visus en sensibiliteitsstoornissen kunnen ook optreden. In het laatste stadium (stadium 3) worden patiënten mutistisch en bedlegerig en treden er ernstige autonome stoornissen op.

De Radermecker-complexen op het eeg treden op in stadium 2 en worden daarna minder frequent. Liquordiagnostiek toont matige pleiocytose en mazelen-specifieke antilichamen. Een positieve GWC voor mazelen is bewijzend voor de diagnose 'SSPE'. De uitslag van PCR voor mazelen in liquor is vaak negatief. MRI-scans laten aanvankelijk geen afwijkingen zien, maar kunnen later witte stofafwijkingen en globale atrofie tonen.⁵

THERAPIE

Er is geen bewezen effectieve behandeling voor SSPE. Combinaties van anti-virale middelen (ribavirine) met immuun-modulerende therapie (inosiplex en interferon-alfa of -bèta) worden voorgeschreven, zonder bewezen effect op het beloop.⁵ Carbamazepine heeft vaak een gunstig effect op de hinderlijke myoklonieën.¹⁰

CONCLUSIE

SSPE is een complicatie van mazelen, die in Nederland nauwelijks nog voorkomt sinds de invoering van de mazelenvaccinatie. De ziektegeschiedenis zoals hierboven beschreven illustreert het onafwendbare, fatale beloop van de ziekte en onderstreept daarmee nogmaals het belang van vaccineren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 7 januari 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A8490

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8490**

LITERATUUR

- 1 Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007;36:1334-48.
- 2 Vos MJ, Zaaijer HL, Barkhof F, Galama JMD, Uitdehaag BMJ. Een 36-jarige patiënte met subacute scleroserende panencefalitis (SSPE). *Ned Tijdschr Neurol.* 2001;5:371-6.
- 3 Radermecker J, Macken J. Aspects électroencéphalographiques et cliniques de la leucoencéphalite sclérosante subaiguë; leur valeur au point de vue du diagnostic différentiel avec d'autres encéphalopathies subaiguës et certaines tumeurs de l'enfance. [Clinical and electroencephalographic aspects of subacute sclerosing leucoencephalitis; differential diagnosis from other subacute encephalopathies and certain tumors in children]. *Rev Neurol (Paris).* 1951;85:341-70.
- 4 Visudtibhan A, Mehta PD, Kulczycki J, Coyle PK, Thormar H. Intrathecal production of measles-specific IgA in subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Scand.* 1997;96:97-100.
- 5 Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol.* 2008;255:1861-71.
- 6 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI-richtlijn Mazelen (morbili). www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Mazelen_morbili, geraadpleegd op 1 oktober 2014.
- 7 Beersma MFC, Kapsenberg JG, Renier WO, Galama JMD, van Druuten JAM, Lucas CJ. Subacute scleroserende panencefalitis in Nederland (1976-1986). *Ned Tijdschr Geneesk.* 1988;132:1194-9.
- 8 Schonberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. *PLoS ONE.* 2013;8:e68909.
- 9 Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis: a study of 118 cases from the Middle East. *Arch Neurol.* 1979;36:610-4.
- 10 Ravikumar S, Crawford JR. Role of Carbamazepine in the symptomatic treatment of subacute sclerosing panencephalitis: a case report and review of the literature, *Case Reports in Neurological Medicine.* 2013;1-5.