

Guillain-Barré-syndroom na zikavirus-infectie

Bianca van den Berg, Johanna C. van den Beukel, Jelmer Alsma, Annemiek A. van der Eijk, Liselotte Ruts, Pieter A. van Doorn, Bart C. Jacobs en Catharina C. Simon

- ACHTERGROND** Guillain-Barré-syndroom wordt genoemd als mogelijke complicatie van infecties met het zikavirus in de huidige epidemie in Midden- en Zuid-Amerika. Wij beschrijven de eerste patiënt in Nederland met Guillain-Barré-syndroom na een zikavirus-infectie.
- CASUS** Een 60-jarige vrouw kwam naar de SEH met diarree, koorts en onzeker lopen na terugkeer uit Suriname. Vanwege een verhoogde creatinekinasewaarde werd aanvankelijk gedacht aan rabdomyolyse bij myositis of medicatiegebruik. De creatinekinasewaarde normaliseerde snel en de patiënte ontwikkelde krachtsverlies, sensibele stoornissen en lage reflexen aan de ledematen en een diplegia facialis. Wij overwogen de diagnose 'Guillain-Barré-syndroom', welke overweging werd ondersteund door de bevindingen bij het liquoronderzoek en elektromyografie. Het zikavirus werd aangetoond in serum en urine. Patiënte werd behandeld met intraveneuze immuuglobulines en herstelde daarna.
- CONCLUSIE** Bij deze patiënte was er sprake van een Guillain-Barré-syndroom na een recente zikavirus-infectie die zij had opgelopen in Suriname. Een causaal verband tussen zikavirus-infecties en Guillain-Barré-syndroom is echter nog niet aangetoond.

Het zikavirus werd tot voor kort beschouwd als relatief ongevaarlijk. Een infectie met zikavirus verloopt meestal subklinisch of gaat gepaard met geringe klachten die meestal snel en zonder complicaties verdwijnen. In de volksmond wordt zikakoorts daarom ook wel 'dengue light' genoemd. In 2015 ontstond echter in korte tijd een grote zikavirusepidemie in Midden- en Zuid-Amerika. Daarnaast werd het zikavirus in verband gebracht met microcefalie bij pasgeborenen en met het Guillain-Barré-syndroom (GBS).¹⁻³ In dit artikel beschrijven wij een vrouw die werd besmet met het zikavirus in Suriname en daarna in Nederland GBS ontwikkelde.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 60-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een ablatio mammae wegens mammacarcinoom, hypertensie en diabetes mellitus type 2, zagen wij op de SEH vanwege klachten van diarree. Als medicatie gebruikte zij valsartan, metoprolol, nifedipine, hydrochloorthiazide, simvastatine, gliclazide en metformine. Zij was 10 dagen daarvoor teruggekeerd uit Suriname, waar zij door muggen was gestoken. In Suriname had zij eenmalig dunne ontlasting gehad. Een week later, in Nederland, kreeg ze koorts (38,5°C), gevolgd door braken, buikpijn en waterdunne diarree zonder bijmenging van bloed of slijm. Patiënte had geen huiduitslag bemerkt. Haar reisgenoten waren niet ziek.

Erasmus MC, Rotterdam.

Afd. Neurologie: drs. B. van den Berg, arts-onderzoeker en aios neurologie (tevens: Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg);

prof.dr. P.A. van Doorn, neuroloog;

prof.dr. B.C. Jacobs, neuroloog-immunoloog

(tevens: afd. Immunologie, Erasmus MC).

Afd. Interne Geneeskunde: drs. J.C. van den Beukel, aios interne geneeskunde en arts-onderzoeker (tevens: Havenziekenhuis en Instituut voor tropische ziekten, Rotterdam);

drs. J. Alsma, internist.

Afd. Virologie: dr. A.A. van der Eijk, viroloog

Havenziekenhuis en Instituut voor tropische ziekten, Rotterdam.

Afd. Neurologie: dr. L. Ruts, neuroloog.

Afd. Interne Geneeskunde: drs. C.C. Simon, internist.

Contactpersonen: prof.dr. B.C. Jacobs (bjacobs@erasmusmc.nl) en

drs. C.C. Simon (cathy.simon@havenziekenhuis.nl).

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A

bepaling	op SEH	tijdens follow-up	laatste meting	referentiewaarde
in bloed				
natrium	126	117	134	135-145 mmol/l
kalium	3,8	2,6	4,3	3,5-5,1 mmol/l
creatininekinase	4363	10.328	224	< 170 U/l
hemoglobine	8,9	8,3	6,9	7,5-9,5 mmol Fe/l
trombocyten	515	443	456	150-370 x 10 ⁹ /l
leukocyten	11,8	12,2	6,6	3,5-10,0 x 10 ⁹ /l
C-reactieve proteïne	2	2	2	< 10 mg/l
in liquor				
eiwit		1,17		0,09-0,46 g/l
leukocyten		3		0-5 x 10 ⁶ /l
in urine				
natrium; mmol/l		57		
osmolaliteit; mOsm/l		732		

Bij lichamelijk onderzoek bij opname zagen wij een niet-zieke, hemodynamisch stabiele vrouw met een lichaamstemperatuur van 36,6°C. Onderzoek van hart, longen en abdomen toonde geen afwijkingen. Wel was patiënte onzeker ter been, maar de spierkracht en reflexen werden toen niet getest. Laboratoriumonderzoek toonde een geringe leukocytose, hyponatriëmie en een verhoogde waarde van creatinekinase (tabel 1).

Patiënte werd opgenomen wegens het vermoeden van een gastro-enteritis gecompliceerd door een hyponatriëmie, deels door hydrochloorthiazidegebruik. De natriumconcentratie werd gecorrigeerd, maar desondanks ging patiënte achteruit. Op de derde dag van opname werd zij tachypnoïsch, kon zij niet meer staan en had ze tintelingen in handen en voeten. Laboratoriumonderzoek toonde een sterk verhoogd creatinekinasewaarde (10.328 U/l; referentiewaarde: < 170 U/l). Vanwege de rabdomyolose besloten wij simvastatine en gliclazide uit voorzorg te staken.

De neuroloog die in consult was geroepen constateerde op de vierde dag van opname een bulbair dysartrie bij diplegia facialis, globale symmetrische spierzwakte van armen en benen, lage reflexen aan de armen en afwezige reflexen aan de benen, verminderde tast- en vibratiezin van de voeten en indifferente voetzoolreflexen. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan GBS, al was de rabdomyolyse daar niet kenmerkend voor. Liquoronderzoek toonde een niet-afwijkend leukocytentelgetal (3x10⁶/l) en een verhoogde eiwitconcentratie (1,17 g/l) (zie tabel 1).

Vanwege de progressieve spierzwakte en gevoelsstoornissen en het normaliseren van de creatinekinasewaarde

kreeg patiënte onder het vermoeden van GBS intraveneuze immuunglobulines toegediend (0,4g/kg/dag gedurende 5 dagen). Het elektromyogram dat 8 dagen na het ontstaan van de spierzwakte werd gemaakt, toonde tekenen van een demyeliniserende polyneuropathie, zoals verlengde distale motorische latentietijden van de N. ulnaris beiderzijds en de rechter N. peroneus, afwezige F-golven van de rechter N. peroneus en zeer matige F-golven van de rechter N. tibialis (F-golven zijn een maat voor de geleidingssnelheid van de zenuw).

Bij virologisch onderzoek 5 dagen na het eerste optreden van braken, buikpijn en diarree werd zikavirus-RNA in het serum en urine aangetoond. Wij vonden geen aanwijzingen voor een andere infectie die met GBS verband zou kunnen houden (tabel 2). Op basis van deze uitslagen stelden wij de diagnose 'zikavirus-infectie, gevolgd door GBS'.

Tijdens de opname had patiënte neuropathische pijn en gewrichtspijn in handen en voeten. Na de behandeling met immunoglobulines verbeterde de spraak en namen de bilaterale facialisparesen en de spierzwakte van armen en benen af.

BESCHOUWING

Het zikavirus werd voor het eerst beschreven bij een resusaap in het Zikawoud in Oeganda en in 1954 bij mensen op het Afrikaanse continent.⁴⁻⁶ Sinds 2007 heeft het virus zich via de eilanden in de Stille Oceaan verspreid naar diverse landen in Midden- en Zuid Amerika (www.cdc.gov/zika/geo).⁷ Zikavirus is een flavivirus dat van mens tot mens wordt verspreid door de mug *Aedes*

TABEL 2 Uitslagen van virologisch en medisch microbiologisch onderzoek bij patiënt A

bepaling	uitslagen		
	IgM	IgG	PCR
in bloed (virologie)			
hepatitis E-virus	neg	neg	neg
cytomegalovirus	neg	pos	neg
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	neg	neg	
Epstein-Barr-virus	neg	pos	neg
chikungunyavirus	neg	neg	
denguevirus*	neg	pos	
zikavirus			pos
antistoffen tegen hiv		neg	
hiv p24-antigeen		neg	
in liquor (virologie)			
zikavirus			neg
in urine (virologie)			
zikavirus†			pos
in serum (medische microbiologie)			
lues‡		neg	
<i>Borrelia burgdorferi</i>		neg	
in feces (medische microbiologie)			
<i>Campylobacter jejuni</i>			neg

pos = positief; neg = negatief.

* De uitslag voor denguevirus NS1-antigeen was negatief; er waren dus geen aanwijzingen voor een recente infectie.

† De uitslag van de PCR op zikavirus in urine was 2 keer positief; er zat 1 week tussen beide bepalingen.

‡ Voor de screening op Treponema werd een luminiscentie-immunoassay gebruikt; de uitslag hiervan negatief (< 0,1 relative light units).

aegypti, ook wel 'gelekoortsmug' genoemd (figuur). Mogelijk verspreidt het virus zich ook via andere vectoren, zoals *A. albopictus* en *A. africanus*.

De incubatietijd van het virus wordt geschat op 3-12 dagen. Slechts bij 20% van alle personen die geïnfecteerd zijn met zikavirus ontstaan er symptomen (tabel 3). De diagnostiek naar zikavirus is gebaseerd op het aantonen van viraal RNA in bloed, speeksel of urine. Vanaf de eerste ziektedag is het virus in de volgende 5-10 dagen aantoonbaar in het bloed en meer dan 20 dagen in de urine. Er is geen specifieke behandeling of vaccin voor zikavirus-infecties.

GUILLAIN-BARRÉ-SYNDROOM NA EEN INFECTIE MET ZIKAVIRUS

In diverse landen in Midden- en Zuid-Amerika wordt sinds het uitbreken van de zikavirus-epidemie een hoger

TABEL 3 Aandachtspunten voor de beoordeling van patiënten bij wie een infectie met zikavirus vermoed wordt

aandachtspunt
reisanamnese
niet langer dan 1-2 weken terug uit endemisch gebied
speciële anamneses
vaak voorkomende klachten:
koorts
myalgie
artralgie
huiduitslag
niet-etterende conjunctivitis
minder vaak voorkomende klachten:
buikpijn
diarree
braken
verminderde eetlust
diagnostiek
RT-PCR op zikavirus in plasma 5-10 dagen na terugkomst
RT-PCR in urine tot 28 dagen na terugkomst
RT-PCR in speeksel
behandeling
alleen symptomatisch
nog geen vaccin beschikbaar
RT-PCR= 'Real-time' PCR.

aantal pasgeborenen met microcefalie gerapporteerd.⁸ Daarnaast zijn er bij uitbraken van zikavirus toenames gerapporteerd van het aantal patiënten met GBS.^{2,3,9} Recentelijk is een patiënt-controlestudie gepubliceerd waarin een verband werd aangetoond tussen infecties met zikavirus en GBS tijdens een epidemie van deze infectie op Frans-Polynesië in de jaren 2013-2014.¹ Tijdens deze epidemie werd het risico op GBS geschat op 0,24 gevallen per 1000 infecties met zikavirus. Elektrofysiologisch onderzoek bij de patiënten uit de patiënt-controlestudie toonde afwijkingen die pasten bij de axonale variant van GBS (acute motorische axonale neuropathie). Bij onze patiënte vonden wij echter aanwijzingen voor een demyeliniserende vorm van GBS, al kunnen de elektrofysiologische kenmerken in de loop van de tijd nog veranderen.

Onze patiënte had de zikavirus-infectie opgelopen tijdens haar bezoek aan Suriname. Zij gebruikte daar geen voorzorgsmaatregelen tegen muggen en was veelvuldig gestoken. Bijzonder aan deze casus is de rabdomyolyse, die vrijwel nooit wordt gevonden bij patiënten met GBS. Mogelijk is dit fenomeen te verklaren door medicatiege-

LEERPUNTEN

- Het Guillain-Barré-syndroom kan worden voorafgegaan door een infectie met het zikavirus, al is op dit moment onbekend of deze infectie ook Guillain-Barré-syndroom kan veroorzaken.
- De diagnose 'Guillain-Barré-syndroom' wordt gesteld op basis van het klinisch beeld en ondersteund door bevindingen bij het liquoronderzoek en elektromyogram.
- Intraveneuze immunoglobulines zijn de voorkeursbehandeling bij patiënten met Guillain-Barré-syndroom, ongeacht het type voorafgaande infectie.
- Onze patiënte had een verhoogde creatinekinasewaarde, wat atypisch is voor Guillain-Barré-syndroom, maar deze diagnose niet uitsluit.
- De incubatietijd van het zikavirus is onbekend; de klachten van de infectie kunnen tot ruim een week na thuiskomst optreden.

bruik in combinatie met een virale myositis, al werd die niet eerder beschreven bij een zikavirus-infectie. De rabdomyolyse verdween snel na het staken van de simvastatine en gliclazide.

GBS is een post-infectieuze polyradiculoneuropathie die wordt veroorzaakt door verschillende typen infecties.¹⁰ In Nederland is infectie met *Campylobacter jejuni* de frequentste oorzaak, maar infecties met cytomegalovi-

rus, Epstein-Barr-virus, *Mycoplasma pneumoniae* en hepatitis E-virus zijn in Nederland eveneens in verband gebracht met GBS. Waarschijnlijk induceren deze infecties bij vatbare personen een abnormale immunreactie tegen perifere zenuwen. Deze immunreactie verklaart ook waarom het meestal 1-3 weken duurt voordat na de infectie de eerste symptomen van GBS ontstaan. Mogelijk was het interval tussen de infectie en uitval bij onze patiënte korter. Intraveneuze immunoglobulines zijn de behandeling van eerste keus bij patiënten met GBS die niet zelfstandig kunnen lopen, ongeacht de voorafgaande infectie.

CONCLUSIE

Voor zover bekend is dit de eerste patiënt met Guillain-Barré-syndroom in Nederland na een infectie met zikavirus, die zij had opgelopen tijdens een verblijf in Suriname. Recent onderzoek laat zien dat er een verband is tussen zikavirus-infecties en GBS.

In Nederland zijn de afgelopen maand meerdere reizigers teruggekeerd met een zikavirus-infectie en mogelijk hebben zij een verhoogd risico op GBS. Er is echter nog veel onduidelijk over het verband tussen zikavirus-infecties en GBS; een causaal verband is nog niet aangetoond.

Bianca van den Berg en Johanna van den Beukel hebben in gelijke mate bijgedragen aan dit artikel en delen het eerste-auteurschap. Bart Jacobs en Catha-



FIGUUR Macro-opname van *Aedes aegypti* ('gelekoortsmug'), de muggensoort die zikavirus overbrengt (bron: <http://phil.cdc.gov/phil/quicksearch.asp>, *Aedes aegypti* ID#8923; foto: James Gathany).

rina Simon delen het laatste-auteurschap en dragen beide de verantwoordelijkheid van corresponderend auteur.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 20 april 2016

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2016;160:D155

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D155**

LITERATUUR

- 1 Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016;387:1531-9.
- 2 European Centre for Disease Control. Rapid Risk Assessment: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome, fifth update. 12 april 2016.
- 3 WHO. Emergencies preparedness, response. Guillain-Barré syndrome – El Salvador. 21 January 2016.
- 4 Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:521-34.
- 5 Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509-20.
- 6 MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48:139-45.
- 7 Von Eije KJ, Schinkel J, van den Kerkhof JHCT, et al. Import van zikavirus-infectie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2016;160:D153.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. Possible association between Zika Virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. 29 januari 2016.
- 9 Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19:20720.
- 10 Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:469-82.