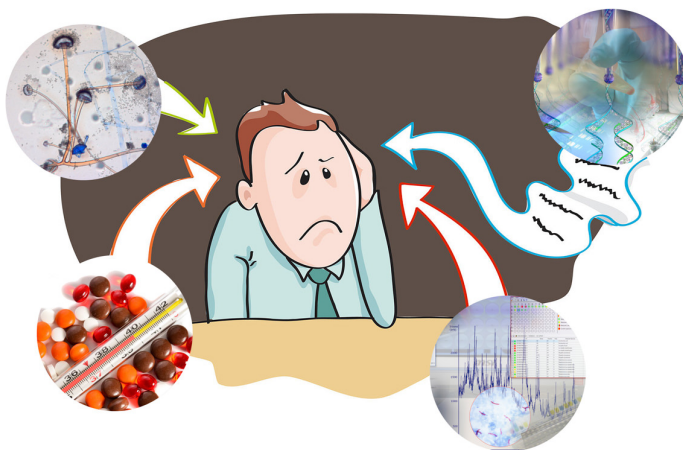


Thema: Virologie



VRAAG

Een 40-jarige man, voorheen gezond, klaagt over toenemende pijn in de schouders sinds vijf dagen. Schrijven valt hem steeds moeilijker. Er is zwakte van de armheffers. Hij heeft niet gereisd. Oriënterend laboratoriumonderzoek laat licht verhoogd ALT zien: 93 E/L.

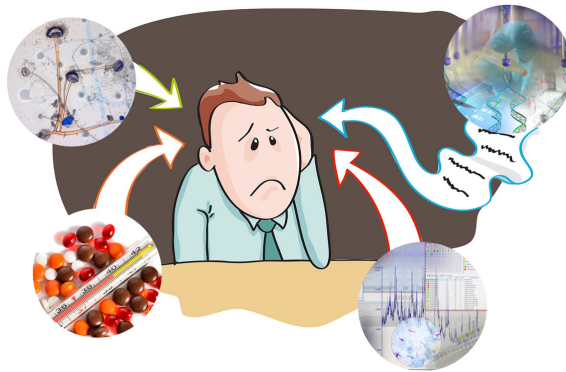
Dit beeld kan goed neuralgische amyotrofie betreffen, veroorzaakt door een acute infectie met:

- a. HEV
- b. HIV
- c. HAV
- d. Bofvirus

Het juiste antwoord en de toelichting lees je op pagina 44 e.v

Antwoord & uitleg

Mohammed Saadulla, Frans Verduyn Lunel



Het juiste antwoord is: A

Idiopathische neuralgische amyotrofie

Neuralgische amyotrofie (NA) is een inflammatoire aandoening van de zenuwen die deel uitmaken van de plexus brachialis. Andere namen zijn het idiopathische plexusbrachialis-syndroom of het Parsonage-Turner-syndroom [1].

Belangrijk is het etiologische onderscheid tussen de idiopathische NA-variant (INA) en NA waaraan een genetische mutatie ten grondslag ligt, het hereditair NA (HNA). Bij HNA bestaat er een mutatie in het SEPT9-gen op chromosoom 17q25 [1].

Symptomatiek

Hoewel er meer fenotypen bestaan van INA die verschillen in symptomatiek, wordt de klassieke variant beschreven als een aandoening waarbij er acute pijn in de schouders of bovenarmen ontstaat (zowel unilateraal als bilateraal) die zeer hevig van aard is. Enkele uren tot dagen later volgt er parese van enkele of meer zenuwen die hun origine kennen in de plexus brachialis. Dit resulteert in zwakte van de armheffers. De klachten gaan gepaard met tintelingen in de onderarm (dermatoom C5 tot C8), en in sommige

gevallen kan de sensibiliteit volledig uitvallen in het gebied van de nervus axillaris [1]. Klassiek voor INA is dat de pijn zich niet verhoudt tot dezelfde zenuwregio's als de parese [1]; hiermee kan INA onderscheiden worden van andere plexusbrachialis-syndromen. De pijn kan echter zo heftig zijn dat de parese of gevoelsstoornis primair niet wordt opgemerkt door de patiënt.

Epidemiologische gegevens van NA blijven discutabel met gerapporteerde incidentiecijfers van twee à drie gevallen op de 100.000 per jaar tot één à drie op de 1000 per jaar [2,3]. De grote verschillen kunnen worden verklaard doordat het stellen van een diagnose bij deze relatief zeldzame aandoening lastig blijft, aangezien er geen duidelijke gouden standaard bestaat [1]. Primaire behandeling van INA bestaat uit adequate pijnstilling. Zeker in de acute fase kunnen opioïden nodig zijn naast NSAID's; hiernaast wordt begonnen met een prednisonkuur [1].

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling
Medische Microbiologie, M. Saadulla, aios,
dr. F. Verduyn Lunel, viroloog.

De prognose van INA kan verschillen; hoewel 80 tot 90 procent een goed herstel laat zien binnen twee tot drie jaar, blijft een aanzienlijk deel klachten houden [1]. Zo is 25 procent alsnog niet in staat het oude werk te hervatten na drie jaar en blijft 60 procent toch klachten van pijn of krachtsvermindering houden [3,4].

Pathofysiologie

De exacte pathofysiologie van INA is niet bekend. Er wordt verondersteld dat een complexe interactie tussen verschillende factoren aan de basis van de aandoening ligt: omgevingsfactoren zoals infecties of immuuntriggers, mechanische factoren zoals overbelasting en genetische predispositie zouden een rol spelen [1]. Het verband met een infectie als trigger voor INA werd voor het eerst gelegd bij een toename van INA-gevallen in een dorpje waar destijds sprake was van een Coxsackie-A2-uitbraak wegens een verontreinigd watervoorzieningssysteem [5]. De INA-incidentie nam af nadat het waterleidingsysteem werd vervangen en de incidentie van het enterovirus ook daalde onder de bevolking. Een meer recente studie berichtte over INA onder enkele surfers die besmet waren geraakt met hepatitis E-virus (HEV) [6]. Ondanks dat er relaties zijn gevonden met ook andere infectieziekten, heeft HEV de grootste rol in de etiologie van INA. Een epidemiologische studie uit 2014, geleid door Nederlandse en Engelse onderzoekers toonde dat een acute HEV-infectie bij 10 procent van alle INA-gevallen voorkomt [6].

Hepatitis E-virus en INA

Het hepatitis E-virus is een enkelstrengs RNA-virus behorende tot de familie van hepeviridae. Het hepatitis E-virus is wereldwijd de voornaamste oorzaak van acute virale hepatitisen [7]. Er zijn vier genotypen bekend van HEV (HEV-1-4). HEV-1 en -2 zijn obligaat humane virussen die een feco-orale transmissieroute kennen [7]. Deze genotypen komen vooral voor in de (sub)tropen en derdewereldlanden waar het sanitair systeem relatief slecht is [7]. De kliniek kan bestaan uit klachten van algehele malaise die gepaard gaan met koorts, misselijkheid, icterus en ontkleurde ontlasting en urine; hierbij kunnen ook reversibele leverfunctiestoornissen voorkomen [7]. HEV-1 en -2 zijn meestal zelflimiterend, maar kunnen ook fulminant verlopen, zeker bij zwangere patiënten, bij wie een mortaliteit van 25 procent is beschreven [8].

In het Westen ziet men vooral HEV-3 en -4-infecties; deze genotypen zijn zoönotische infecties waarbij hoofdzakelijk varkens het reservoir vormen [7]. Transmissie vindt plaats via gecontamineerd water of slecht doorbakken vlees; 90 procent van de zoönotische HEV-infecties verloopt echter asymptomatisch [8].

HEV replicateert zich in de cellen van het darmkanaal nadat het via de orale route is binnengekomen. Vermoedelijk bereikt het de lever via de poortader, waar een tweede replicatiefase begint in de hepatocyten. Daar kan HEV het klassieke hepatitisbeeld geven [7]. De neurologische manifestatie is mogelijk verklaarbaar door recent bewezen neurotropisme van HEV [9], directe infectie en schade van de plexus brachialis is daarmee theoretisch mogelijk [6]. De aanwezigheid van HEV-RNA in zenuwcellen suggereert ook een direct mechanisme voor de neurologische betrokkenheid. Een indirect mechanisme waarbij het HEV een immunrespons uitlokt in het zenuwstelsel met schade als gevolg van het inflammatoir proces, behoort ook tot de mogelijkheden [6].

Een review uit 2015 analyseerde alle gerapporteerde gevallen van HEV-geassocieerde neurologische ziekten [10]. Hierin werden 91 gevallen beschreven van HEV-positieve patiënten met neurologische aandoeningen als het guillan-barrésyndroom (GBS), encefalitis/myelitis, mononeuritis multiplex, vestibulaire neuritis, Bellse parese en ook INA. Van alle neurologische aandoeningen geassocieerd met HEV kwam 33 procent voor bij patiënten met INA. De INA-patiënten waren gemiddeld 49 jaar en het overgrote deel (87,5 procent) bestond uit mannen. Karakteristiek voor HEV-geassocieerde INA was de bilaterale en asymmetrische aanwezigheid van de klachten als pijn en parese; ook opvallend was de frequente betrokkenheid van de N. phrenicus [6,10], geen van de patiënten met HEV-INA had geelzucht doorgemaakt [6]. Interessant is dat een studie die de karakteristieken onderzocht van een groot aantal INA-patiënten, het beschreven klachtenpatroon bevestigde bij patiënten met mild verhoogde leverenzymen [3]. Deze patiënten waren niet getest op HEV, maar gezien de typische klachten en de verhoogde leverenzymen zou hieraan een HEV-INA ten grondslag gelegen kunnen hebben. Overigens is van alle onderzochte gevallen van HEV-INA waarbij ook

een genotypering was verricht, enkel het genotype HEV3 aangetoond [10]. De verzamelde data laat een sterke associatie tussen HEV en INA zien. Met het uitblijven van een precieze verklaring voor het achterliggende mechanisme van HEV om zenuwbetrokkenheid te bewerkstelligen, blijft een oorzakelijk verband nog uit.

Om een beter begrip te krijgen van de relatie tussen HEV en INA, is verder onderzoek nodig naar beide aandoeningen. Er wordt geopperd om bij iedere bevestigde INA onderzoek in te zetten naar HEV [6], niet alleen om de relatie beter in kaart te brengen, maar ook omdat er mogelijk implicaties zouden zijn voor de behandeling. Er zijn geen aanwijzingen om INA anders te behandelen wanneer het gepaard gaat met HEV. Het is echter de vraag of er een actieve HEV-viremie bestaat ten tijde van het ontstaan van INA; indien dit het geval is zou men HEV-behandeling kunnen overwegen. Dit blijft echter nog speculatief.

Referenties

1. Van Eijk JJJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: An update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve*. 2016;53:337-50
2. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123(Pt 4):665-7.
3. Van Alfen N, Van Engelen BGM. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain*. 2006;129(Pt 2):438-50.
4. Cup EH, Ijspeert J, Janssen RJ, et al. Residual complaints after neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(1):67-73.
5. V BARDOS VS. Epidemiologic study of a brachial plexus neuritis outbreak in northeast Czechoslovakia. *World Neurol* [Internet]. 1961;973-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13864958/>
6. Van Eijk JJJ, Madden RG, Van Der Eijk AA, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014;11;82(6):498-503.
7. Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: An emerging disease. *Infect Genet Evol*. 2014;22:40-59
8. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis e. *Lancet*. 2012;30;379:2477-88.
9. Drave SA, Debing Y, Walter S, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat*. 2016;23:512-21.
10. Dalton HR, Kamar N, Van Eijk JJJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(2):77-85.