

Enterovirale meningitis: een literatuurreview

Dieter Thijs¹, Wim Flipse²

Samenvatting

Enterovirussen zijn de op één na meest voorkomende verwekkers van virale infecties bij de mens en de meest voorkomende oorzaak van virale meningitis. De laatste jaren worden er meer en meer gevallen van enterovirusinfecties gerapporteerd met een forse stijging van een aantal sterk pathogene serotypes die verantwoordelijk kunnen zijn voor ernstige neurologische restletsels, zoals enterovirus D68 en A71. Deze toename werd reeds gezien in verschillende Europese landen waaronder ook België. Voor behandelende artsen is het niet altijd eenvoudig om op klinische gronden te differentiëren tussen virale en bacteriële meningitis. In dit artikel worden kort enkele diagnostische hulpmiddelen besproken zoals procalcitonine in serum. Wanneer na de analyse van het cerebrospinaal vocht blijkt dat het om een virale meningitis gaat, is een symptomatische behandeling aangewezen.

Inleiding

Meningitis is een ontsteking van de zachte hersenvliezen die in zijn klassieke vorm gekenmerkt is door hoofdpijn, nekstijfheid, fotofobie, koorts, misselijkheid en braken terwijl het bewustzijn normaal of verlaagd kan zijn. Zowel in België als in de rest van de wereld is meningitis verantwoordelijk voor een belangrijk aantal ziekenhuisopnames. Veroorzakers van meningitis zijn naast virussen ook bacteriën, schimmels en parasieten. De meest voorkomende bacteriële verwekkers zijn meningokok, pneumokok en *Haemophilus influenzae* type B. Bij de virale oorzaken gaat het in meer dan 80% van de gevallen om een enterovirusinfectie (1).

Non-polio enterovirussen zijn wereldwijd de voornaamste verwekkers van virale meningitis, en zijn na de rhinovirussen de meest voorkomende oorzaak van virale infecties bij de mens. Zij kunnen een breed spectrum aan ziektebeelden veroorzaken, gaande van een "febris e causa ignota" tot meer specifieke neurologische infecties met al of niet blijvende verlamming.

In de zomer van 2016 was er in verschillende Europese landen een toename van enterovirusinfecties

met ernstige neurologische gevolgen. Voornamelijk enterovirus D68 en A71 kwamen voor. Ook in ons land oversteeg het aantal gemelde gevallen het gemiddelde van de voorbije jaren.

Meer dan 75% van de infecties met een enterovirus gaat ongemerkt, of met milde symptomen voorbij, in een minderheid van de gevallen ziet men een ernstiger ziektebeeld (2,3). De ontstekingsreactie bij meningitis kan zich uitbreiden naar het hersenweefsel, het ruggenmerg of beide. Desgevallend spreekt men respectievelijk van een (meningo)encefalitis, een (meningo)myelitis of een (meningo)encefalomyelitis.

Microbiologie

Enterovirus is een genus dat behoort tot de familie *Picornaviridae* (pico = klein, rna = RNA-virus) in de orde van de *Picornavirales*. In het genus *Enterovirus* zijn er vijf humaan pathogene species: *Enterovirus A, B, C* en *D* - met meer dan 100 serotypes - en *Rhinovirus A, B* en *C* met minstens evenveel serotypes (4).

Coxsackievirus A en B, echovirus en de genummer-

1. Geneeskunde, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, stagiaire Infectieziektebestrijding, e-mail: dieter.thijs@student.uantwerpen.be

2. Infectieziektebestrijding Antwerpen,

de enterovirussen zijn serotypes die het meest frequent de oorzaak zijn van virale meningitis. Bij een grote uitbraak van virale meningitis in de zomer van 2000 werden in België voornamelijk echovirus 30 (31,2%), echovirus 13 (23,8%), echovirus 6 (20,5%) en coxsackievirus B5 (15,6%) geïsoleerd (5). Het poliovirus (*Enterovirus C*) komt sinds 2002 niet meer voor in Europa dankzij de verplichte vaccinatie (6).

De replicatie van enterovirussen gebeurt intracytoplasmatisch en voornamelijk in het maag-darmstelsel. Dit is onder meer mogelijk omdat het virus kan overleven in het zure maagmilieu, in tegenstelling tot bijvoorbeeld rhinovirussen, wat de vaak voorafgaande maag-darmklachten verklaart.

Naast de enterovirussen zijn er nog tal van andere virale verwekkers van meningitis waaronder het bofvirus, het lymfocytair choriomeningitisvirus, het mazelenvirus, het humaan immunodeficiëntievirus, de herpesvirussen (*Herpes simplexvirus* type 1 en 2, epstein-barr-virus, cytomegalovirus, Varicella zoster virus), de arbovirussen en het rabiësvirus (7).

Ziekteverloop

Een enterovirusinfectie heeft een incubatieperiode van gemiddeld 2 tot 10 dagen en kenmerkt zich door een bifasisch verloop. Aanvankelijk is er een ziekte-episode met koorts, huiduitslag, malaise en gastro-intestinale of respiratoire symptomen gevolgd door een asymptomatisch interval van enkele dagen. Hierna kan vrij acuut het beeld van een meningitis ontstaan met koorts, hoofdpijn en nekstijfheid. Misselijkheid en fotofobie worden hierbij vaak gezien bij patiënten met een normaal of verlaagd bewustzijn (3). Bij pasgeborenen, kinderen en bejaarden kan het ziekteverloop atypisch zijn wat het stellen van de diagnose bemoeilijkt en vaak uitstelt, wat kan leiden tot ernstige complicaties. Uitbreiding naar het hersenweefsel (meningo-encefalitis) of het ruggenmerg (meningomyelitis) kan focale neurologische uitvalsverschijnselen en epilepsie veroorzaken en kan letaal verlopen. Doordat soms de resorptie van het cerebrospinaal vocht belemmerd wordt, kan een laattijdige obstructieve hydrocephalus met ernstige hoofdpijn, misselijkheid en vermoeidheid ontstaan.

Frequentie

Enterovirus meningitis komt in landen met een gematigd klimaat zoals België het vaakst voor in de zomer en herfst, met een sterke piek in het derde kwartaal. Zo wordt er gesproken van een “summer cold” of een “summer meningitis” (8). De trends van de afgelopen jaren laten zien dat het aantal gerapporteerde enterovirusinfecties piekt in juni en opnieuw in oktober. In juni 2016 werden er opvallend meer gevallen gerapporteerd aan het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid dan in dezelfde maand gedurende de afgelopen vijf jaar.

Risicogroep

Enterovirussen zijn zowel bij volwassenen als bij kinderen de meest frequente verwekkers van virale meningitis. Hoewel enterovirusinfecties bij alle leeftijdsgroepen kunnen voorkomen, worden kinderen zoals bij de meeste virale infecties het vaakst getroffen. In 2016 kwam 44% van alle enterovirusinfecties voor bij 0 tot 4-jarigen. Enterovirus gerelateerde sepsis komt zo goed als uitsluitend voor bij neonaten (9). Dit valt te verklaren doordat zij nog geen immuniteit hebben opgebouwd tegen deze pathogenen. Na een doorgemaakte infectie heeft men een levenslange type-specifieke immuniteit, en kan men dus nog wel ziek worden door besmetting met een van de talrijke andere serotypes. In 1997 rapporteerde de WGO enterovirus meningitis met sepsis nog als vijfde meest voorkomende oorzaak van neonatale sterfte.

Diagnose

Klassiek wordt bij het vermoeden van meningitis een lumbaalpunctie uitgevoerd voor analyse van het CSV. Het CSV kenmerkt zich bij een virale meningitis vaak, maar niet altijd door een normaal glucosegehalte, een lymfocytose en een verhoogd proteïnegehalte. Met behulp van polymerase chain reaction (PCR) kan binnen enkele uren worden bevestigd of het om een enterovirusinfectie gaat. Klinisch is het verschil tussen een bacteriële en virale meningitis moeilijk te maken, tenzij er een duidelijke purpura aanwezig zijn die wijzen op een kokkensepsis of een bacteriële infectiehaard. Om klinici bij te staan in hun beslissing heeft de

American Academy of Pediatrics in 2007 de Bacteriële Meningitis-Score ontwikkeld. Dat is een accuraat scoresysteem dat kinderen met een laag risico op bacteriële meningitis kan helpen identificeren. Een negatieve score heeft een negatieve voorspellende waarde van 99,7%. Laagriscico kenmerken zijn: een negatieve gramkleuring op CSV, <1000 witte bloedcellen (wbc)/ μ l CSV, <80 mg eiwitten/dl CSV, <10.000 wbc/ μ l in het bloed en afwezigheid van epilepsie bij of voorafgaand aan de eerste presentatie (10).

Recente studies hebben aangetoond dat er een nieuwe, accurate en snellere merker gebruikt kan worden om te differentiëren tussen bacteriële en virale meningitis, namelijk het procalcitonine in serum en CSV. Procalcitonine is een eiwit dat voornamelijk stijgt bij bacteriële infecties (11). Procalcitonine kan zowel in het CSV als het bloed bepaald worden en de test heeft een sensitiviteit van 86-90% en een specificiteit van 97-98% voor het aantonen van bacteriële meningitis waarbij de bepaling in het bloed een grotere diagnostische accuraatheid heeft (12).

Behandeling

Een virale meningitis is zelflimiterend en de ondersteunende behandeling bestaat uit voldoende vochttoediening, rust, pijnstilling en koortswerende medicatie. Bij twijfel tussen een bacteriële of een virale meningitis wordt na de lumbaalpunctie gestart met intraveneuze antibiotica.

Overdracht

Enterovirussen zijn zuurbestendig en kunnen bij geïnfecteerde personen bijna altijd worden teruggevonden in de gastro-intestinale tractus of de orofarynx. Het virus wordt langer uitgescheiden via de stoelgang dan via het speeksel. Dit valt deels te verklaren doordat enterovirussen optimaal repliceren bij 37°C, in tegenstelling tot rhinovirussen die beter groeien bij 33°C in overeenstemming met de lagere temperatuur in de bovenste luchtwegen. De transmissie van bepaalde enterovirussen (D68 en 70) gebeurt uitsluitend door directe of indirecte dropletinfectie. Verticale transmissie van moeder op kind komt ook voor en een hoge maternale en transplacentaire virale lading, intens contact met

besmette secreties, het gebrek aan verworven anti-stoffen en een beperkte immuniteit zorgen ervoor dat neonaten in deze periode extra vatbaar zijn. De meerderheid van de transmissies gebeurt echter via de feco-orale route. Omdat enterovirussen enkele dagen kunnen overleven buiten het lichaam, komen contactpersonen er vaak mee in aanraking via onder andere speelgoed, bestek, luiers, deurknoppen en tafelloppervlakken.

Verdere verspreiding van enterovirusinfecties in een gemeenschap kan voorkomen worden door het strikt toepassen van een goede handhygiëne, het desinfecteren van bevulde kledij en oppervlakken (speelgoed, tafels, deurknoppen, ...), het vermijden van speekselcontact (bijvoorbeeld het drinken uit het zelfde glas in een gezin, gedeelde drinkbussen in een sportclub), het gebruiken van papieren zakdoekjes en het vermijden van nauw contact (13). De meest efficiënte manier om oppervlakken te reinigen is eerst schoonmaken met water en zeep en daarna ontsmetten met een chloorhoudend product.

Bespreking

Jaarlijks wordt een belangrijk aantal personen met meningitis opgenomen in ziekenhuizen. De meerderheid hiervan heeft een enterovirusmeningitis waarvoor geen causale behandeling bestaat. Veel patiënten met virale meningitis krijgen initieel toch antibiotica toegediend, omdat de arts op het moment van presentatie een bacteriële meningitis vermoedt. De antibacteriële behandeling wordt dan gestaakt als er na analyse van het CSV geen argumenten zijn voor een bacteriële infectie. In 2006 werden in de Verenigde Staten 72.000 patiënten opgenomen met de diagnose meningitis en 54,6% hiervan werd door een virus veroorzaakt. Deze patiënten verlieten het ziekenhuis na gemiddeld 4,1 dagen. De totale kostprijs van deze ziekenhuisopnames was 265,7 miljoen dollar wat aanzienlijk is (14).

Tussen februari en mei 2016 werden er in Catalonië (Spanje), meer dan 60 gevallen van enterovirusinfecties gemeld. Een groot deel hiervan werd opgenomen in het ziekenhuis. De besmette personen waren bijna allemaal jonge kinderen, en vertoonden in vele gevallen neurologische symptomen suggestief voor een encefalitis. Eén meisje van 3 jaar werd na een infectie met enterovirus D68 opgenomen met

een tetraplegie en moest mechanisch beademd worden. Een andere minderjarige werd opgenomen na een hartstilstand ten gevolge van een ernstig verloopende infectie. Bij de meeste patiënten in deze cluster werd enterovirus A71 teruggevonden (15).

Tussen 2014 werd in Colorado (Verenigde Staten), een cluster van kinderen opgenomen met acute slappe verlamming en/of hersenzenuwuitval. Bij slechts 30% verbeterde de hersenzenuwuitval en geen van de tien kinderen met zwakte aan de lede-

maten herstelde volledig. Bij 45% van de kinderen kon het gevaarlijke enterovirus D68 worden aangetoond (16).

Hoewel virale meningitis in België geen meldingsplichtige infectieziekte is, kan het bij een ernstig verloop of het voorkomen in clustervorm raadzaam zijn de dienst Infectieziektebestrijding te contacteren en onderzoekstalen te bezorgen aan het peillaboratorium voor serotypering.

Summary

Enteroviral meningitis: a literature review

Enteroviruses are the second most common cause of viral illnesses in humans and the single most common cause of viral meningitis. Over the last few years there have been increasing reports about enteroviral infections with a concerning rise of some serotypes (for example enterovirus D68 and A71) responsible for severe neurological outcome, especially in children. The increase has also been noted in different European countries, including Belgium. The clinical difference between viral and bacterial meningitis often raises a challenge for treating physicians. The diagnostic process can be supported by the use of diagnostic tests which will be discussed briefly, such as serum procalcitonin. When the diagnosis of viral meningitis is ascertained by specific tests on cerebrospinal fluid, administration of supportive treatment is advised.

Trefwoorden: enterovirus, enterovirusmeningitis

Literatuurreferenties

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment – Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries, 8 August 2016. Stockholm: ECDC 2016.
2. Evans A, Kaslow R. Viral infections of humans. 4th ed. New York: Plenum Medical Book Company 1997.
3. Michael T, Hawkes W. Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant. Paediatr Child Health 2005 Sep;10(7):383-88.
4. International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. 2016 [geraadpleegd 26 mei 2016]. Beschikbaar op: www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp
5. Thoelen I, Lemey P, Van der Donck I, Beuselinck K, Lindberg A, Van Ranst M. Molecular typing and epidemiology of enteroviruses identified from an outbreak of aseptic meningitis in Belgium during the summer of 2000. J Med Virol 2003;70(3):420-29.
6. Poliomyelitis: Factsheet for health professionals [Internet]. Ecdc.europa.eu. 2008 [geraadpleegd 26 mei 2016]. Beschikbaar op: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/polio/Pages/health-professionals.aspx>
7. Hijdra A, Koudstaal P. Neurologie. Amsterdam: Elsevier Gezondheidszorg 2010.
8. De Crom S, Rossen J, de Moor R, Veldkamp E, van Furth A, Obihara C. Prospective assessment of clinical symptoms associated with enterovirus and parechovirus genotypes in a multicenter study in Dutch children. J Clin Virol 2016;77:15-20.
9. Verboon-Maciolek M, Krediet T, van Loon A, Kaan J, Galama J, Gerards L et al. Epidemiological survey of neonatal non-polio enterovirus infection in the Netherlands. J Med Virol. 2001;66(2):241-45.
10. Nigrovic L, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. Arch Dis Child 2012;97(9):799-805.
11. Vikse J, Henry B, Roy J, Ramakrishnan P, Tomaszewski K, Walocha J. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2015;38:68-76.
12. Wei T, Hu Z, Qin B, Ma N, Tang Q, Wang L et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis. Medicine 2016;95(11):e3079.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Meningitis outbreak, Suceava county, Romania June 2012 [Internet]. 2012 [geraadpleegd 26 mei 2016]. Beschikbaar op: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-RRR-enterovirus-Romania.pdf>
14. Holmquist L, Russo A, Elixhauser A. Meningitis-Related Hospitalizations in the United States, 2006. Agency for Healthcare Research and Quality (US) [Internet]. 2008 [geraadpleegd op 26 mei 2016]. Beschikbaar op: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56046/
15. El brote por enterovirus deja 21 niños hospitalizados con daños cerebrales [Internet]. 2016 [geraadpleegd op 26 mei 2016]. Beschikbaar op: http://ccaa.elpais.com/ccaa/2016/05/19/catalunya/1463657686_249123.html
16. Messacar K, Schreiner T, Maloney J, Wallace A, Ludke J, Oberste M et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. The Lancet 2015;385(9978):1662-71.