

Een kind met acute 'flaccid' myelitis geassocieerd met enterovirus D68

A child with acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68

dr. E.M.M. Strijbis¹, drs. J. Helfferich², drs. M. Hunfeld³, dr. R.F. Neuteboom³, prof. dr. O.F. Brouwer⁴,
dr. C.M. Hartdorff⁵, dr. M.W. Alsem⁶, dr. D.P. Bakker⁷

SAMENVATTING

Het ziektebeeld acute 'flaccid' myelitis (AFM) kenmerkt zich door snel progressieve, ernstige en asymmetrische motorische uitvalsverschijnselen en is het gevolg van beschadiging van motorische voorhoorncellen in het ruggenmerg en de hersenstam. Het ziektebeeld kan gepaard gaan met hersenzenuwuitval en respiratoire insufficiëntie. AFM is geassocieerd met verschillende virussen, de laatste jaren steeds vaker met enterovirus D68 en A71. De symptomen komen grotendeels overeen met de verlamingsziekte veroorzaakt door het poliovirus. In de differentiaaldiagnose horen Guillain-Barrésyndroom en myelitis transversa.

Dit artikel beschrijft een 7-jarig meisje dat enkele dagen na een bovensteluchtweginfectie AFM ontwikkelde geassocieerd met enterovirus D68 (EV-D68). Deze diagnose werd gesteld op basis van het klinisch beeld, typische bevindingen op MRI en het aantonen van EV-D68 in neus-keelspoelsel.

In Nederland is met EV-D68 geassocieerde AFM nog een zeldzame aandoening die in de afgelopen 2,5 jaar bij 4 kinderen gediagnosticeerd is. Wereldwijd wordt een toename van de incidentie gezien met een piek in de herfstmaanden. Mede gezien de ernst van het klinisch beeld is nationale registratie van patiënten met AFM en surveillance van EV-D68 dringend gewenst. Een effectieve therapie ontbreekt, maar uit onderzoek bij muizen blijkt dat vroege behandeling met immunoglobulinen mogelijk een gunstig effect heeft op de ernst van de paresen. De prognose voor herstel is slecht.

Sinds het vrijwel uitroeien van het poliovirus zijn Nederlandse revalidatiecentra niet meer toegerust voor klinische revalidatie van beademde patiënten.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2020;121(1):4-10)

SUMMARY

Acute flaccid myelitis (AFM) is characterized by rapid, progressive, often severe and asymmetric paralysis of arms more than leg and is caused by damage to the motor neurons in the anterior horn of the spinal cord and brain stem. It can be accompanied by cranial nerve deficits and respiratory weakness.

It should always be considered in the differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome and transverse myelitis. We present a 7-year old girl that developed acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 (EV-D68) several days after a respiratory tract infection. The diagnosis was made after detection of EV-D68 in the respiratory tract.

In the Netherlands EV-D68 associated AFM is still a rare disease with 4 identified cases since 2016. There is a worldwide increase of the incidence, with a peak incidence in autumn. The rising incidence requires a national registration of identified cases and surveillance of EV-D68. Effective treatment does not exist, but there is some evidence from mouse models that immunoglobulins have a positive effect on the severity of the muscle weakness. Prognosis for recovery is poor and clinical rehabilitation of ventilated patients is not possible in the Netherlands.

¹aios neurologie, afdeling Neurologie, Amsterdam UMC locatie VUmc, ²aios neurologie, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ³kinderneuroloog, afdeling Kinderneurologie, Erasmus MC Sophia kindziekenhuis, Rotterdam, ⁴kinderneuroloog, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ⁵kinderarts-intensivist, afdeling Kindergeneeskunde, Amsterdam UMC locatie AMC, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam, ⁶revalidatiearts, Amsterdam UMC locatie AMC, Post-polio expertisecentrum, Amsterdam, ⁷kinderneuroloog, afdeling Kindergeneeskunde, Amsterdam UMC locatie AMC, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. D.P. Bakker, afdeling Kindergeneeskunde, Amsterdam UMC locatie AMC, Emma Kinderziekenhuis, Meibergdreef 9, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel.: 020 444 11 30, e-mailadres: d.p.bakker@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: acute 'flaccid' myelitis, enterovirus D68, poliomyelitis.

Keywords: acute flaccid myelitis, enterovirus D68, poliomyelitis.

ONTVANGEN 5 MAART 2019, GEACCEPTEERD 15 JULI 2019.

INLEIDING

Acute 'flaccid' myelitis (AFM) wordt gekenmerkt door een snel progressieve spierzwakte in de ledematen met hypotonie en verlaagde of afwezige reflexen. Het ontstaat meestal op de kinderleeftijd (mediane leeftijd 4-7 jaar), maar het komt ook bij volwassenen voor. Het ziektebeeld wordt meestal voorafgegaan door een luchtweginfectie of in sommige gevallen gastro-intestinale symptomen. Na enkele dagen ontstaat verlamming van de ledematen, soms met hersenzenuwuitval en zwakte van de ademhalingsspieren. Naast deze klachten zijn ook pijn, ataxie, autonome disfunctie en cardiale of pulmonale problemen beschreven. De uitvalsverschijnselen zijn vaak ernstig en in een aanzienlijk deel van de gevallen (10-66%) is er - soms langdurige - ademhalingsondersteuning op een intensive-care-unit (IC) nodig.¹

AFM is een term die in 2014 is geïntroduceerd voor een (sub)acuut verlopende aandoening van de grijze stof in de voorhoorn van het ruggenmerg die geassocieerd is met verschillende virussen, voornamelijk enterovirus D68 (EV-D68) en A71. De kenmerken komen grotendeels overeen met die van poliomyelitis anterior acuta, een term die voornamelijk werd gebruikt in het kader van een verlammingenziekte veroorzaakt door het inmiddels vrijwel uitgeroeide poliovirus.

In dit artikel wordt 1 van de 2 patiënten beschreven met in 2018 vastgestelde, EV-D68 geassocieerde AFM. Tevens biedt dit artikel een overzicht van alle 4 kinderen bij wie in Nederland vanaf 2016 deze diagnose is gesteld.

CASUS

Een meisje van 7 jaar presenteerde zich op de Spoedeisende Hulp van een algemeen ziekenhuis. Haar klachten bestonden uit krachtsverlies van de armen en de nekspieren. Haar voorgeschiedenis was blanco en ze was gevaccineerd volgens het Rijksvaccinatieprogramma. Drie dagen voor het ontstaan van de klachten had ze de huisarts bezocht vanwege koorts, hoofdpijn en pijn in de nek. De huisarts had een bovensteluchtweginfectie vastgesteld.

Na beoordeling werd ze met spoed overgeplaatst naar de afdeling Kinderneurologie van een academisch ziekenhuis. Bij onderzoek zagen wij een ernstig benauwd meisje dat nauwelijks meer kon spreken. Ze had een ademfrequentie van 33 per minuut met een saturatie van 95% bij 2 liter zuurstofgebruik met gebruik van de hulpademhalingsspieren. Ze had een normale bloeddruk en een verhoogde hartfrequentie. Op dat moment had ze geen koorts. Bij neurologisch onderzoek was sprake van een helder bewustzijn en nekstijfheid.

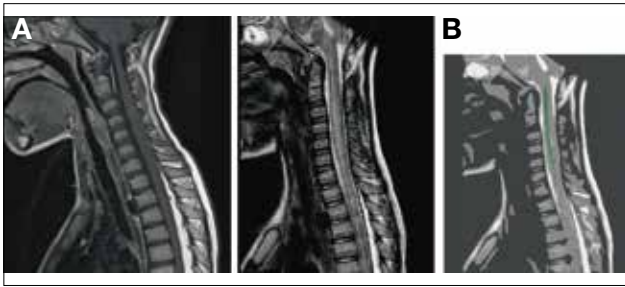
Het onderzoek van de hersenzenuwen was zonder afwijkingen. Er was een opvallende zwakte van de nekextensoren: ze kon haar hoofd niet zelfstandig omhoog houden. Daarnaast had ze een ernstige parese van de armen, links zonder zichtbaar aanspannen, rechts bewoog ze tegen de zwaartekracht in. Aan beide benen was er een milde proximale parese (MRC graad 4). Distaal aan de benen was de kracht normaal. Hierbij waren de spierrekkingsreflexen van de armen afwezig en had ze symmetrisch normale reflexen aan de benen met plantaire voetzoolreflexen. De sensibiliteit was intact. De mictie was ongestoord.

MRI van de cervicale wervelkolom toonde zwelling van het myelum met hyperintensiteit van de centrale grijze stof over 5 segmenten zonder aankleuring na contrasttoediening (zie Figuur 1). Vanwege de respiratoire insufficiëntie werd ze met spoed geïntubeerd en opgenomen op de IC. Liquoronderzoek toonde een opvallende mononucleaire pleiocytose ($250 \times 10^6/l$ leukocyten, waarvan 87,2% mononucleair), een glucoseconcentratie van 5,0 mmol/l (bij een glucoseconcentratie in serum van 6,4 mmol/l), een verhoogd gehalte totaal eiwit van 837 mg/l, een niet-afwijkende IgG-index en geen oligoklonale banden. Anti-aquaporine-4 en anti-MOG antistoffen waren afwezig. Bloedonderzoek toonde een niet-afwijkende CRP-waarde en een leukocytose van $18,4 \times 10^9/l$ (waarvan $16,0 \times 10^9/l$ neutrofielen).

Vanwege de mogelijkheid van een virale of bacteriële myelitis werd gestart met aciclovir, ceftriaxon en dexamethason. Deze middelen werden gestaakt toen de bacteriële kweken en de PCR voor herpes-simplexvirus negatief bleven. Onder de werkdiagnose myelitis transversa werd gestart met intraveneus methylprednisolon (IVMP) 15 mg/kg per dag gedurende 5 dagen. Klinische verbetering bleef echter uit, waarop 3 dagen na de laatste gift IVMP gestart werd met plasmafereze (in totaal 2 keer). Virale diagnostiek werd ingezet. In een tracheaal aspiraat werd een enterovirus gedetecteerd. Na subtypering bleek het om EV-D68 te gaan. Hierop werd de diagnose AFM geassocieerd met EV-D68 gesteld. De patiënte lag op dat moment al in contactdruppelisolatie, die werd gecontinueerd tot de EV-D68-PCR 2 keer negatief was.

Direct na de diagnose werd begonnen met immuunglobuline 1,0 g/kg per dag gedurende 2 dagen, maar dit gaf geen verbetering van de uitval.

Kort na de opname ontwikkelde de patiënte een pneumonie die werd gecompliceerd door een bilaterale pneumothorax. Hiervoor werd aan beide zijden een thoraxdrain geplaatst. Na 14 dagen waren slechts ondersteunende beademingsvoorwaarden nodig, maar was er een persisterende respira-



FIGUUR 1. (A) Sagittale T1-gewogen MRI-opname van het myelum na toediening van contrast toont een zwelling van het ruggenmerg met een licht hypo-intens aspect van het centrale ruggenmerg. Er is geen aankleuring. **(B)** Sagittale T2-gewogen MRI-opname met opvallende hyperintensiteit van het centrale cervicale ruggenmerg doorlopend tot in de medulla oblongata. Afwijkend signaal aangegeven in groen.

toire insufficiëntie op basis van spierzwakte. Vanwege de ernst van de spierzwakte en uitblijvend herstel volgde chronische invasieve beademing via een tracheacanule. Na 6 maanden intensieve multidisciplinaire zorg op de kinder-IC werd de patiënte met chronische beademing en intensieve thuiszorg ontslagen naar huis. Het revalidatietraject werd poliklinisch gecontinueerd. Zes maanden later is de spierkracht nauwelijks verbeterd.

KLINISCH BEELD

AFM wordt gekenmerkt door een snel progressieve, (multi) focale spierzwakte in de ledematen met hypotonie en verlaagde reflexen, gecombineerd met een afwijkend signaal van de grijze stof op de MRI van ruggenmerg en hersenstam. Het ontstaat meestal op de kinderleeftijd (mediane leeftijd 4-7 jaar) maar het is ook bij volwassenen beschreven. Prodromale verschijnselen zijn koorts, tekenen van een bovensteluchtweginfectie en in enkele gevallen gastro-intestinale symptomen. Enkele dagen later wordt dit gevolgd door krachtsverlies van de ledematen, soms met hersenzenuwuitval. Naast krachtsverlies en hypotonie/areflexie zijn ook pijn, ataxie, autonome disfunctie en cardiale/pulmonale problemen beschreven. De verschijnselen zijn meestal ernstig, en in een aanzienlijk deel van de gevallen (10-66%) is er - soms langdurige - ademhalingsondersteuning op de IC nodig.¹

DIAGNOSTIEK

Bij acuut ontstane, (multi)focale, vaak asymmetrische verlamming van de ledematen met hyporeflexie (een acute slappe paralyse), in combinatie met hyperintense laesies op een T2-gewogen MRI van het ruggenmerg die zich grotendeels

bevinden in de grijze stof van 1 of meerdere spinale segmenten met of zonder afwijkingen van de dorsale hersenstam, is sprake van een definitieve diagnose AFM.² Myelumlaesies hoeven nog niet aanwezig te zijn op een eerste MRI. Een niet-afwijkende MRI gemaakt in de eerste 72 uur na ontstaan van spierzwakte sluit AFM niet uit.

Een waarschijnlijke diagnose AFM kan worden gesteld bij de combinatie van een klinisch beeld van acute slappe paralyse en een pleiocytose van de liquor (leukocyten >5 cellen/ mm^3).²

Bij een kind dat zich presenteert met een klinisch beeld van acute verlamming in een periode waarin EV-D68 circuleert, moet gedacht worden aan AFM. Er is een duidelijke piek in de incidentie tussen augustus en november.³ Detectie van EV-D68 na moleculaire subtypering (meestal uit de luchtwegen, soms uit feces of liquor) ondersteunt de diagnose, maar is niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose AFM.

Het kan moeilijk zijn om het klinische beeld te onderscheiden van de andere oorzaken van een acute slappe verlamming. Dit zijn veelal immuungemedieerde aandoeningen, zoals Guillain-Barré-syndroom en de Miller-Fishervariant, myelitis transversa al dan niet in het kader van een neuro-myelitis-optica-spectrumaandoening of een acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM). Ook infecties van het centrale zenuwstelsel, toxische neuropathie of myopathie horen bij de overwegingen.⁴

Op MRI zijn T2-hyperintense afwijkingen van de centrale grijze stof van het ruggenmerg en soms van de dorsale zijde van de pons kenmerkend. Op T1-gewogen MRI kan zwelling van het ruggenmerg en aankleuring van aangedane zenuwwortels na toediening van contrast zichtbaar zijn. In de liquor is er vaak een lichte pleiocytose en een niet-afwijkend tot licht verhoogd eiwitgehalte (referentiewaarde $<0,55$ g/l, exacte referentiewaarde afhankelijk van de leeftijd⁵). De bevindingen bij het EMG-onderzoek passen bij een voorhoorn-aandoening. Er kan sprake zijn van verlaagde compoundmotoractiepotaentialen (CMAP) bij zenuwgeleidingsonderzoek (ten vroegste 4-5 dagen na het ontstaan van de klachten). Geleidingsblokkades of sensibele stoornissen worden niet gezien. Bij naaldonderzoek kunnen positieve scherpe golven of fibrillaties zichtbaar zijn 2 weken na het ontstaan van de klachten.

In een Europees cohort van 29 patiënten uit 12 verschillende landen met in 2016 vastgestelde, EV-D68 geassocieerde AFM werd EV-D68 in monsters uit luchtwegen, feces en/of liquor aangetoond bij respectievelijk 96, 36 en 8% van de

TABEL 1. Overzicht kenmerken acute 'flaccid' myelitis en differentiaaldiagnostische overwegingen.

	Acute 'flaccid' myelitis ⁷	Myelitis transversa ⁸	Acute inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (Guillain-Barré) ⁹
Klinisch beeld	Acuut tot subacuut ontstane, (multi)focale vaak slappe asymmetrische parese van de ledematen met hyporeflexie	Acuut tot subacuut ontstane, vaak symmetrische parese onder het niveau van de laesie. Initieel slap, later spastisch met aanvankelijk soms verlaagde reflexen, later hyperreflexie	Progressieve opstijgende slappe parese in uren tot dagen
Voorafgaande ziekte	Luchtweginfectie of gastro-enteritis (5-7 dagen)	Vaak respiratoire of systemische infectie	Respiratoire of systemische infectie (2-4 weken)
Mogelijke overige neurologische symptomen	Hersenzenuwuitval: bulbaire zwakte, aangezichtszwakte en diplopie, neurogene blaas- en darmfunctiestoornis	Sensibel niveau, paresthesieën, blaas- en darmfunctiestoornis	Distale paresthesieën zonder gevoelsstoornissen, autonome functiestoornis, hersenzenuwbetrokkenheid
Bijkomende symptomen	Koorts, meningeale prikkeling, rugpijn	Rugpijn	Geen koorts, radiculaire pijn benen
Leeftijd mediaan (spreiding)	7 jaar (>5 maanden)	11 jaar (>1 jaar)	5 jaar (alle leeftijden)
MRI	T2 hyperintense laesies in ruggenmerg, grotendeels in de grijze stof van 1 of meerdere spinale segmenten met of zonder afwijkingen van de dorsale hersenstam	Afhankelijk van type TM: T2 hyperintens signaal met of zonder contrastaankeuring. Kan over een langgerekt traject voorkomen (3 of meer segmenten van het myelum)	Mogelijke aankeuring van zenuw wortels, verder niet bijdragend
Electromyografisch onderzoek (EMG)	Axonale neuropathie met verlaagde compoundmotoractiepotentialen (CMAP), positieve scherpe golven of fibrillaties bij naaldonderzoek, met name uitsluiten Guillain-Barrésyndroom	Niet bijdragend	Geleidingsblokkades of sensibele stoornissen, met name toegenomen distale latenties of verlengde F-golven
	Initieel naald- en geleidingsonderzoek kan normaal zijn; afwijkingen ontstaan 4 dagen tot 2 weken na het ontstaan van klachten		
Liquoronderzoek	Milde pleiocytose bij 90% van de patiënten (leukocyten >5 cellen/mm ³), soms milde verhoging eiwit	Milde pleiocytose (leukocyten >5 cellen/mm ³ , lymfo-/monocytair) mogelijk verhoogd eiwitgehalte	'Dissociation cytoalbuminique', geen tot milde pleiocytose (leukocyten > 5-50 cellen/mm ³), ten opzichte van celgetal duidelijk verhoogd eiwitgehalte

patiënten. Bij 2 patiënten werd het virus in de liquor aangetoond. Deze patiënten zijn overleden, waarbij onduidelijk is of er daadwerkelijk sprake was van een causaal verband. Bovendien laten epidemiologische data van enterovirale diagnostiek naar EV-D68 in 16 Europese laboratoria over 2016 (21.875 testen) zien dat 99% van de positieve testen een respiratoir monster betrof.¹ Het is dus belangrijk om bij de verdenking op AFM altijd neus- of keelspoelsel af te nemen voor virale diagnostiek en dit te laten onderzoeken in een laboratorium dat toegerust is voor de subtypering van enterovirus. Uit observationele studies kwam een risico op AFM bij EV-D68-positieve patiënten met respiratoire klachten van slechts 0,7 tot 4,1%.⁶

Tabel 1 toont een overzicht van de kenmerken van AFM en de belangrijkste differentiaaldiagnostische overwegingen.

EPIDEMIOLOGIE

AFM komt het vaakst voor bij kinderen; de mediane leeftijd van de patiënten die gerapporteerd werden bij de surveillance van het California Department of Public Health in de periode 2012-2015 was 7,1 jaar, met een spreiding van 5 maanden tot 73 jaar.¹⁰ Slechts 15% van de patiënten was ouder dan 21 jaar. AFM kwam iets vaker voor bij mannen. De meerderheid van de kinderen was normaal gevaccineerd en had geen relevante medische voorgeschiedenis, behalve dat er relatief vaak astma voorkwam. Tien procent van de patiënten met AFM had een vorm van verminderde immuniteit (orgaantransplantatie, leukemie, diabetes mellitus type 1 of immuunsuppressie in het kader van lupus erythematoses).

Het aantal patiënten met AFM neemt toe. In de Verenigde Staten werd in de periode 2012-2015 bij 202 patiënten de

TABEL 2. Klinische kenmerken van de 4 tot nu toe bekende patiënten met EV-D68-geassocieerde AFM in Nederland.

		Patiënt 1	Patiënt 2	Patiënt 3	Patiënt 4
	Jaar	2016	2016	2018	2018
	Leeftijd bij aanvang	4,9 jaar	3,9 jaar	12 maanden	6,9 jaar
	Geslacht	M	M	V	V
	Relevante voorgeschiedenis	Geen	Geen	Geen	Geen
Klinisch beeld	Prodroom	Respiratoire symptomen en koorts	Respiratoire symptomen en koorts	Malaise en koorts	Respiratoire symptomen en koorts
	Aantal dagen vanaf het begin van de prodromale symptomen tot aanvang zwakte	2	2	1	3
	Parese	Beide armen	Beide armen en benen	Benen en bovenarmen	Beide armen
	Asymmetrie	Ja	Ja	Ja	Ja
	Hypo- of areflexie	Ja	Ja	Ja	Ja
	Hersenzenuwuitval	Bulbaire symptomen	Bulbaire symptomen, n. VII uitval rechts	Geen	Geen
	Mechanische ventilatie	Nee	Ja	Ja, gedurende 2 maanden	Ja
Aanvullend onderzoek	Leukocyten in liquor (leukocyten/ μ l)	90	3	251	250
	Eiwit in liquor (g/l)	0,21	0,35	0,31	0,84
	Locatie van T2 hyperintensiteit in de spinale grijze stof	Van C1-C7	Gehele wervelkolom	Geen	Van C1-C7
	Afwijkingen in de dorsale hersenstam	Ja	Ja	Nee, MRI 2x gedaan	Nee
	Verdere MRI-afwijkingen		Aankleurende zenuwwortels	Nee, MRI 2x gedaan	Nee
	EMG	Niet verricht	Verlaagde CMAP's in aangedane ledematen	Afwezige motore en sensibele respons benen, mogelijk technisch, spontane spiervezelactiviteit benen, geen tekenen van demyelinisatie	Niet verricht
Behandeling	IVIG	Ja	Ja	Ja	Ja
	Steroïden	Ja	Nee	Nee	Ja
Uitkomst	Herstel	Deels	Zeer beperkt	Minimaal	Minimaal
	Follow-upduur (maanden)	30	28	3	6
Virologie	EV-D68 positief in	Luchtwegmateriaal	Luchtwegmateriaal	Luchtwegmateriaal	Luchtwegmateriaal

M=man, V=vrouw, CMAP=compoundmotoractiepotaal, IVIG=intraveneuze immuunglobulinen.

diagnose AFM gesteld (niet allemaal met EV-68 geassocieerd).⁷ In lijn met de tweejaarlijkse piek van EV-D68 die virologische laboratoria in 2014 en 2016 constateerden, werd in het najaar van 2018 weer meer EV-D68 waargenomen in verschillende Europese landen en de Verenigde Staten.¹¹⁻¹³ In de

Verenigde Staten gaat dit gepaard met een toename van het aantal gevallen van AFM. In 2018 zijn in het Verenigd Koninkrijk ook 12 gevallen van met EV-D68 geassocieerde AFM gerapporteerd.¹⁴ In Nederland zijn in 2016 de eerste 2 gevallen opgemerkt.¹⁵ Een enquête onder de leden van de Ne-

derlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN) resulteerde in de identificatie van nog 2 patiënten, beiden met een typisch en ernstig klinisch beeld. In Tabel 2 op pagina 8 staan de klinische kenmerken van deze patiënten. In 2018 heeft de NVKN een nationale registratie gestart.

In Nederland is het toezicht op poliomyelitis in 2003 afgeschaft in het kader van de polio-eradicatie. De circulatie van poliovirus en enkele enterovirussubtypen, waaronder EV-D68, wordt bijgehouden door middel van subtypering van enterovirus-positieve monsters. Daarnaast vindt surveillance van respiratoire virussen plaats bij peilstationhuisartsen. Met deze manier van monitoring werd de eerste verheffing van EV-D68 in 2010 vastgesteld. Het huidige systeem is helaas niet waterdicht: als clinici het klinische beeld niet herkennen, als er geen enterovirusdiagnostiek wordt ingezet of als er geen sample uit de luchtwegen wordt onderzocht, wordt EV-D68 niet opgemerkt. Vanwege de internationale toename van AFM is actieve surveillance en registratie dringend gewenst voor het ontwikkelen van effectieve behandelings- en preventiestrategieën.

PATHOFYSIOLOGIE

EV-D68 behoort tot het genus van de enterovirussen, onderdeel van de *Picornaviridae*-familie. Hieronder vallen bijvoorbeeld ook het poliovirus, rhinovirus, enterovirus A71 en coxsackievirus. De meeste van deze virussen repliceren in het maag-darmkanaal, maar EV-D68 en rhinovirus vermenvuldigen zich voornamelijk in de luchtwegen en worden daar dan ook het meest aangetoond.

Bij de AFM-epidemie in 2014 in Colorado werd voor het eerst een relatie gelegd met een toename van luchtweginfecties met EV-D68.^{16,17} Bij bijna de helft van de AFM-patiënten werd EV-D68 aangetoond in de nasofarynx. Doordat het virus maar zelden kan worden aangetoond in de liquor is causaliteit moeilijk te bewijzen. Toepassing van de Bradford-Hill-criteria, waaronder het ontstaan van een ziektebeeld gelijkend op humane AFM in muismodellen na infectie met EV-D68, ondersteunt een causaal verband.¹⁸ Ook andere virussen, zoals coxsackievirus A16 en enterovirus A71 zijn geassocieerd met AFM. Verder zijn adenovirus, chikungunyavirus en virussen uit de *Flaviviridae*-familie (onder andere westnijlvirus, Japanse encefalitisvirus, Saint-Louis encefalitisvirus, 'tick-borne' encefalitisvirus) geassocieerd met het klinische beeld van AFM.

THERAPIE

Tot nu toe is van geen enkele behandeling een duidelijk positief of negatief effect aangetoond.^{1,19} Bij muizen bleek het toedienen van immuunserum bescherming te bieden tegen

het ontwikkelen van verlamingsverschijnselen en overlijden, mits het werd toegediend vóór blootstelling aan EV-D68.²⁰ De humorale afweer speelt waarschijnlijk een rol in de verzwakking van EV-D68. Gepoolde intraveneuze immuunglobulines (IVIG) bevatten mogelijk anti-EV-D68-antilichamen en zouden daardoor een positief effect kunnen hebben, maar duidelijk bewijs voor een gunstig effect is er (nog) niet. Corticosteroïden hebben een rol in de behandeling van spinaal oedeem, maar er zijn zorgen over potentieel nadelige effecten bij acute infecties. Tot slot is er onvoldoende bewijs voor een positief of schadelijk effect van plasmafereze of fluoxetine, waarvan in vitro een antivirale werking is aangetoond.¹⁹

PROGNOSE

De prognose is vooral afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid van de motorische uitvalsverschijnselen, aangezien de mogelijkheden van herstel beperkt zijn. Volledig herstel is mogelijk, maar het merendeel van de patiënten houdt verlamingsverschijnselen. In follow-uponderzoek in Colorado bij 8 kinderen tot 1 jaar na het ziektebegin herstelden 2 kinderen volledig. De 6 anderen hadden blijvende spierzwakte van met name de proximale spieren, met weinig tot geen herstel. Tevens meldden zij persisterende hersenzenuwuitval, pijn en depressieve klachten. De afwijkingen op MRI namen duidelijk af of normaliseerden. EMG-bevindingen correleerden beter met herstel dan de bevindingen op beeldvormend onderzoek.^{21,22}

REVALIDATIEBEHANDELING

Patiënten met AFM ondergaan over het algemeen een intensief en langdurig revalidatietraject. Patiënten die afhankelijk zijn van beademing vormen met name een uitdaging, omdat er in Nederland voor hen geen klinische revalidatieplekken zijn. In het acute stadium worden de bewegingsvoorwaarden gewaarborgd. Fysiotherapie en orthesen moeten contracturen voorkomen. Daarnaast zijn psychosociale aspecten zoals het terugkrijgen van controle belangrijk, bijvoorbeeld door communicatieondersteuning en omgevingsbesturing. Depressieve klachten dienen eveneens aandacht te krijgen. Een gespecialiseerd centrum in Baltimore (Verenigde Staten) biedt een intensief klinisch revalidatietraject aan voor kinderen met AFM.²³ In dit centrum wordt intensieve training (>5 uur therapie per dag) gecombineerd met functionele elektrostimulatie, looptraining en taakspecifieke training. Hoewel er steeds meer aandacht is voor de rol van functionele elektrostimulatie in het functioneel zenuwherstel, onder andere bij patiënten met een dwarslaesie, is nog onduidelijk wat de waarde is bij patiënten met AFM.²⁴

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij snel progressieve spierzwakte na een (virale) bovensteluchtweginfectie hoort acute 'flaccid' myelitis (AFM) in de differentiaaldiagnose.
- 2** AFM is onder andere geassocieerd met enterovirus D68 (EV-D68) en heeft een verhoogde incidentie in de maanden augustus t/m november.
- 3** De definitieve diagnose AFM geassocieerd met EV-D68 wordt in de meeste gevallen gesteld met virale diagnostiek naar EV-D68 op materiaal uit de luchtwegen. Bij een klinische verdenking is het verkrijgen van neus- of keelspoelsel hiervoor van groot belang.
- 4** Vroege behandeling met intraveneuze immuuglobulines heeft mogelijk een positief effect op het beloop.
- 5** De toenemende incidentie dwingt tot het overwegen van een meldingsplicht en surveillance van EV-D68.
- 6** De revalidatiemogelijkheden van beademde patiënten zijn in Nederland beperkt en gespecialiseerde revalidatiezorg is nodig, gericht op het waarborgen van bewegingsvoorwaarden, terugkrijgen van controle en met aandacht voor depressieve klachten.

De poliklinische revalidatiebehandeling is gericht op het stimuleren van zenuwherstel, het herwinnen van vaardigheden en het aanleren van compensatiestrategieën wanneer herstel uitblijft. Een in de Verenigde Staten in toenemende mate toegepaste behandeling is zenuwtransfertherapie 6-12 maanden na de diagnose ter verbetering van vooral de armfunctie.²⁵ Indien spontaan herstel na 6 maanden uitblijft, kan dergelijke chirurgie worden overwogen. In het Leids Universitair Medisch Centrum zijn enkele kinderen op deze manier behandeld.

REFERENTIES

1. Knoester M, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:16-21.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for AFM. Te raadplegen op: <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/hcp/case-definitions.html>
3. Kramer R, et al. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23:235-9.
4. Hopkins SE, et al. *JAMA Pediatr* 2019;173:117-8.
5. Kahlmann V, et al. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:654-60.
6. Knoester M, et al. *Emerg Infect Dis* 2017;23:140-3.
7. Messacar K, et al. *Ann Neurol* 2016;80:326-38.
8. Chitnis T. Pediatric demyelinating diseases. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):1023-45.
9. Roodbol J, et al. *J Neurol* 2017;264:856-61.
10. Van Haren K, et al. *JAMA* 2015;314:2663-71.
11. Kirolos A, et al. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:376-80.
12. Cottrell S, et al. *Euro Surveill* 2018;23:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800578.
13. Centers for Disease Control and Prevention. AFM Cases in U.S. Te raadplegen op: <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/cases-in-us.html>
14. The United Kingdom Acute Flaccid Paralysis (AFP) Task Force. *Euro Surveill* 2019;24:doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.6.1900093.
15. Helfferich J, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017;161:D1566.
16. Sejvar JJ, et al. *Clin Infect Dis* 2016;63:737-45.
17. Aliabadi N, et al. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1387-94.
18. Messacar K, et al. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e239-e247.
19. Messacar K, et al. *Neurology* 2019;92:e2118-e2126.
20. Hixon AM, et al. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006199.
21. Yea C, et al. *J Child Neurol* 2017;32:301-7.
22. Martin JA, et al. *Neurology* 2017;89:129-37.
23. Kennedy Krieger Institute. Acute flaccid myelitis (AFM). Te raadplegen op: <https://www.kennedykrieger.org/patient-care/conditions/acute-flaccid-myelitis-afm>
24. Hamid S, et al. *Eur Spine J* 2008;17:1256-69.
25. Saltzman EB, et al. *Pediatr Neurol* 2018;88:25-30.