

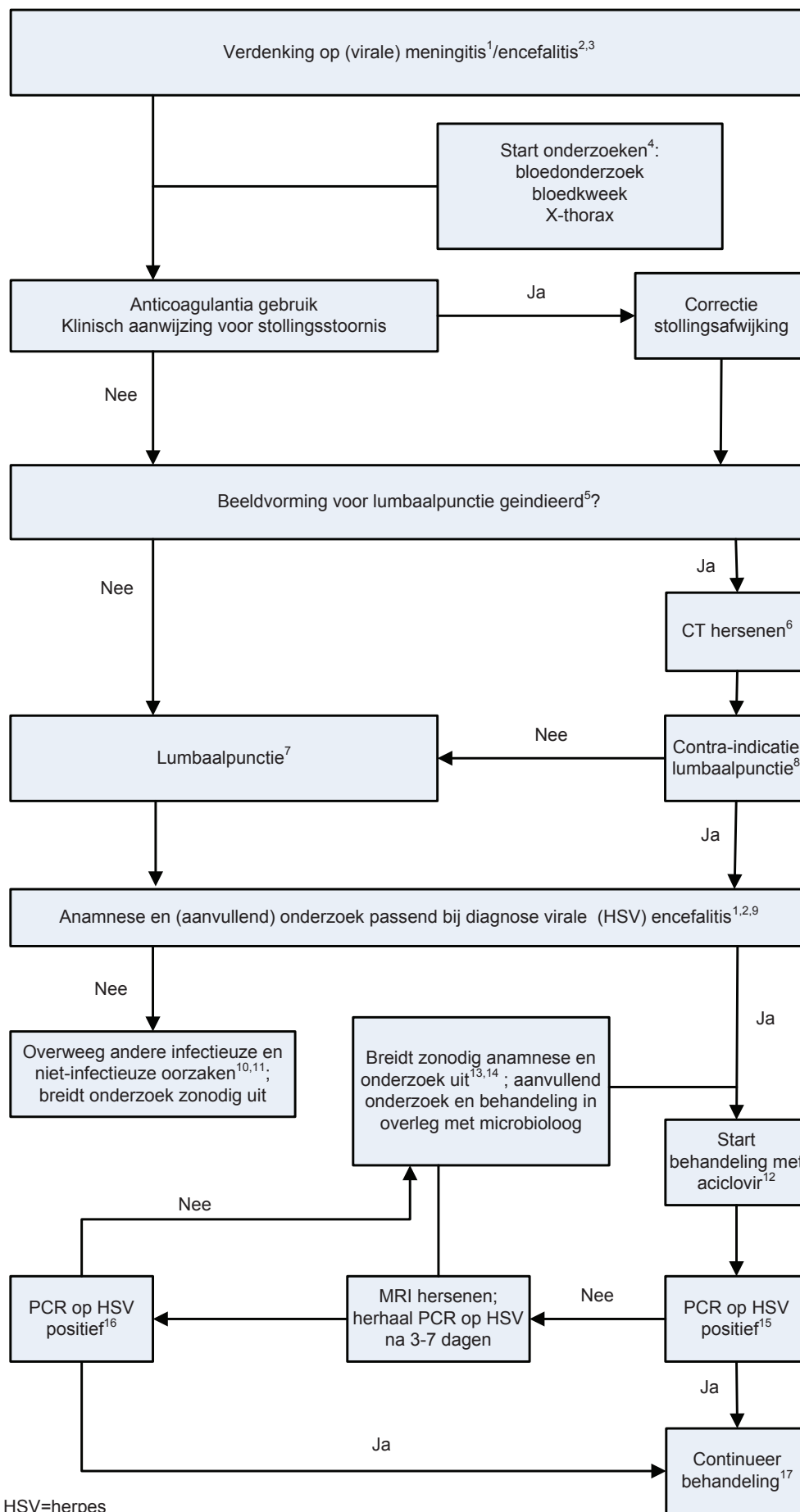
# **PROTOCOL**

## **Acute virale meningitis/encefalitis**

Diagnostiek en behandeling

November 2010

N. Schoenmaker  
B. Mook  
J. de Gans



HSV=herpes simplexvirus

Ad 1. Verdenking op (virale) **meningitis**:

---

**Klinische verschijnselen virale meningitis/meningo-encefalitis.**

---

Koorts	67-100%
Hoofdpijn	81-100%
Braken	70-92%
Meningeale prikkeling	39-70%

---

Ad 2. Verdenking op (virale) **encefalitis**:

---

**Klinische verschijnselen virale meningo-encefalitis.**

---

Koorts	91%
Desoriëntatie / gedaald bewustzijn	76%
Fatische stoornissen	59%
Acute cognitieve dysfunctie / gedragsverandering	41%
Epileptisch insult	33%

---

Ad 3. Maak onderscheid tussen **infectieuze encefalitis** en **encefalopathie**:

- bij een encefalopathie zijn er geen structurele veranderingen of ontstekingen in de hersenen maar is de hersenfunctie gestoord op basis van een metabole stoornis, hypoxie, ischemie, medicatie, intoxicatie, lever- of nierfunctiestoornis of systemische infectie.

Maak onderscheid tussen **infectieuze encefalitis** en **ADEM**:

- ADEM is een acute gedissemineerde encefalomyelitis; vaak postinfectieus of na eerdere vaccinatie; er zijn vaak ook verschijnselen van het ruggenmerg en tevens kan sprake zijn van een visusdaling.

Ad 4. Bloedonderzoek: CRP, Hb, leukocyten (dif), trombocyten, PT, aPTT, glucose, elektrolyten, kreatinine, leverenzymen, bij verdenking op stollingsstoornissen tevens INR.

## Ad 5. Indicaties voor beeldvormend onderzoek voor de lumbaalpunctie:

Tekenen van hersenverplaatsing

- papiloedeem
- focale neurologische verschijnselen met uitzondering van hersenzenuwuitval en/of een geïsoleerde pathologische voetzoolreflex

Glasgow Coma Scale score < 10

Immuundeficiëntie (HIV)

Recent ontstane insulten.

Ad 6. Voor het snel uitsluiten of een LP gecontraïndiceerd is moet CT onderzoek plaatsvinden. Op een later tijdstip kan eventueel een MRI (met DWI opnamen) gemaakt worden. MRI is in vergelijking met CT sensitiever voor het aantonen van vroege afwijkingen bij een virale encefalitis veroorzaakt door herpes simplexvirus, West Nile virus en enterovirus [5] (B-III).

## Ad 7. Liquoronderzoek:

- bij alle patiënten: openingsdruk, cellen, eiwit, glucose (met plasma glucose).
- op indicatie: PCR op virussen (bij immunocompetente patiënten: herpesvirussen, enterovirussen, parechovirussen), microbiologie (kweek, Gram, ZN), spijtligor (A-III)

Ad 8. Substantiële hersenverplaatsing aanwezig en/of basale cisternen niet zichtbaar.

## Ad 9. Typische liquorafwijkingen:

	Virale meningitis/ encefalitis	Acute bacteriële meningitis	TB meningitis	Schimmel meningitis
Openingsdruk	normaal/verhoogd	verhoogd	verhoogd	(sterk) verhoogd
Kleur	helder	troebel	troebel/geel	helder/troebel
Leukocyten/mm <sup>3</sup>	licht verhoogd 5-500	hoog/zeer hoog 100-50000	licht verhoogd 25-500	normaal tot hoog 0-1000
Differentiatie	lymfocyten	neutrofielen	lymfocyten	lymfocyten
Liquor/plasma glucoseratio	normaal	laag	laag tot zeer laag	normaal tot laag
Totaal eiwit (g/L)	normaal tot hoog 0.5-1	hoog >1	hoog tot zeer hoog 1.0-5.0	normaal tot hoog 0.2-5.0

## Ad 10. Als het liquoronderzoek geen afwijkingen laat zien dan:

- bij hoge verdenking op een herpes simplexvirus encefalitis de LP na 24 uur herhalen; 10% van de patiënten met een herpes simplexvirus encefalitis hebben bij de eerste LP geen celreactie in de liquor!

- is er sprake van een lymfocyttaire meningitis dan volgt symptomatische behandeling. De meest voorkomende verwekkers van een lymfocyttaire meningitis zijn enterovirussen en herpes simplexvirus type 2.

Differentiaal diagnostisch kan hier verder gedacht worden aan/sprake zijn van:

- Acute bacteriële meningitis (zie desbetreffende protocol)
- TB meningitis (zie desbetreffende protocol)
- Hersenabces (zie desbetreffende protocol)
- ADEM
- Hashimoto encefalopathie
- Vasculitis van het centrale zenuwstelsel
- Hoofdpijn en neurologische uitval met pleiocytose in de liquor (HaNDL).

Ad 11. Ziekten/infecties die kunnen lijken op een virale meningo-encefalitis [3]:

---

<p><b>Infecties van het zenuwstelsel</b></p> <p><b>Bacteriën</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-bacteriële meningitis</li> <li>-tuberculose</li> <li>-hersenabces</li> <li>-parameningeale infectie</li> <li>-ziekte van Lyme</li> <li>-Actinomycoose</li> <li>-syfilis</li> <li>-leptospirose</li> <li>-<i>M. pneumoniae</i> infectie</li> <li>-Listeriose</li> <li>-Brucellose</li> <li>-endocarditis</li> <li>-ziekte van Whipple</li> <li>-Nocardiose</li> </ul> <p><b>Schimmels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-candidiasis</li> <li>-cryptococcose</li> <li>-histoplasmose</li> <li>-coccidiomycoose</li> </ul> <p><b>Parasieten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-cerebrale malaria</li> <li>-toxoplasmose</li> <li>-cysticercose</li> <li>-trypanosomiasis</li> <li>-echinococcose</li> <li>-trichinose</li> <li>-amoebiasis</li> </ul> <p><b>Rickettsiae</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Rocky Mountain spotted fever</li> <li>-tyfus</li> <li>-Q-koorts</li> <li>-Ehrlichiose</li> </ul>	<p><b>Para/post-infectieuze oorzaken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Guillain-Barré syndroom</li> <li>- virus infectie met koortsconvulsie</li> <li>- <i>Shigella</i> infectie</li> <li>- Encefalitis lethargica</li> <li>- ADEM</li> </ul> <p><b>Niet-infectieuze ziekten</b></p> <p><b>Vasculair</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-vasculitis</li> <li>-SLE</li> <li>-SAB en subduraal hematoom</li> <li>-herseninfectie</li> <li>-ziekte van Behçet</li> </ul> <p><b>Maligniteit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-primaire hersentumor</li> <li>-metastasen</li> <li>-paraneoplastische limbische encefalitis</li> </ul> <p><b>Metabool</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-hepatische encefalopathie</li> <li>-uremische encefalopathie</li> <li>-hypoglycemie</li> <li>-syndroom van Reye</li> <li>-toxische encefalopathie (alcohol, drugs)</li> </ul> <p><b>Anders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-reactie op geneesmiddelen</li> <li>-epilepsie</li> <li>-voltage gated K-kanalen limbische encefalitis</li> </ul>
---	--

---

Ad 12. Aciclovir (3 dd 10 mg/kg) moet gestart worden bij alle patiënten bij verdenking op een encefalitis in afwachting van de resultaten van verder aanvullend onderzoek (A-III). Bij nierfunctiestoornis dosering van de aciclovir aanpassen (zie repertorium).

Ad 13. Mogelijke oorzaken van (virale) encefalitis gebaseerd op epidemiologische gegevens en risicofactoren [1]:\*\*\*\*

Epidemiologie/risicofactor	Mogelijke ziekteverwekker
Sporadisch geval	Herpesvirussen (type 1/2, varicella zostervirus, Epstein-Barr virus, cytomegalievirus, humaan herpesvirus type 6 en 7), enterovirussen (Coxsackie virussen, echovirussen, enterovirussen-70 en 71, parechovirus, poliovirus), paramyxovirussen (mazelenvirus, bofvirus), andere zeldzame virussen (influenza virussen, adenovirus, parvovirus, lymfocytair choreomeningitis virus, rubellavirus)
Agammaglobulinemie	Enterovirussen, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Contact met dieren	
Vleermuizen	Rabies virus, Nipah virus
Katten	Rabies virus, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>T. gondii</i>
Honden	Rabies virus
Paarden	Hendra virus, Eastern/Western encefalitis virus
Schapen en geiten	<i>C. burnetii</i>
Varkens	Japanse encefalitis virus, Nipah virus
Immuundeficientie	Varicella zostervirus, cytomegalievirus, humaan herpesvirus 6 en 7, West Nile virus, HIV, JC virus, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Coccidioidis species</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>T. gondii</i>
Voeding	
Rauw vlees	<i>T. gondii</i>
Ongepasteuriseerde melk	Tickborn encefalitis virus, <i>L. monocytogenes</i> , <i>C. burnetii</i>
Insecten contact	
Muggen	West Nile virus, <i>Plasmodium falciparum</i> , Japanse encefalitis virus
Zandvliegen	<i>Bartonella bacilliformis</i>
Teken	Tickborn encefalitis virus, Powassan virus, <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>C. burnetii</i> , <i>B. burgdorferi</i>
Tsetsevlief	<i>Trypanosoma brucei gambiense</i> , <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
Beroep	
Blootstelling aan dieren	Rabies virus, <i>C. burnetii</i> , <i>Bartonella species</i>
Blootstelling aan paarden	Hendra virus
Lab. werkers	West Nile virus, HIV, <i>C. burnetii</i> , <i>Coccidioides species</i>
Dierenarts	Rabies virus, <i>Bartonella species</i> , <i>C. burnetii</i>
Seizoen	
Eind zomer/herfst	Ziekteverwekkers overgebracht door muggen en teken, enterovirussen
Winter	Influenza virus
Transfusie en transplantatie	Cytomegalievirus, Epstein-Barr virus, West Nile virus, HIV, tickborn encefalitis virus, rabies virus, <i>T. pallidum</i> , <i>A. phagocytophilum</i> , <i>R. rickettsii</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Coccidioides species</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>T. gondii</i>
Reizen	
Afrika	Rabies virus, West Nile virus, <i>P. falciparum</i> , <i>T. brucei gambiense</i> , <i>T. brucei rhodesiense</i> , Rift Valley koorts virus, dengue virus
Australië	Murray Valley encefalitis virus, Japanse encefalitis virus, dengue virus, Hendra virus
(Centraal) Amerika	West Nile virus, dengue virus, Eastern equine encefalitis virus, Western equine encefalitis virus, Venezuelan equine encefalitis virus, St. Louis encefalitis virus, <i>R. rickettsii</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>Taenia solium</i> , rabies virus

Europa	West Nile virus, tickborn encefalitis virus, <i>A. phagocytophilum</i> , <i>B. burgdorferi</i>
India, Nepal	Rabies virus, Japanse encefalitis virus, <i>P. falciparum</i>
Midden-Oosten	West Nile virus, <i>P. falciparum</i>
Rusland	Tickborn encefalitis virus
Zuid-Amerika	dengue virus, rabies virus, Eastern equine encefalitis virus, Western equine encefalitis virus, Venezuelan equine encefalitis virus, St. Louis encefalitis virus, <i>R. rickettsii</i> , <i>B. bacilliformis</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>T. solium</i>
Zuidoost Azie, China	Japanse encefalitis virus, dengue virus, tickborn encefalitis virus, Nipah virus, Murray Valley encefalitis virus, chikungunya virus, <i>P. falciparum</i> , <i>Gnathostoma species</i> , <i>T. solium</i>
Ongevaccineerden	Varicella zoster virus, Japanse encefalitis virus, poliovirus, mazelenvirus, bofvirus, rubellavirus

\*Neem voor aanvullende diagnostiek contact op met microbioloog.

\*\*Bij ongeveer 60% van de patiënten met een encefalitis wordt geen oorzaak gevonden [1].

#### Ad 14. Mogelijke oorzaak van de encefalitis in relatie tot klinische bevindingen:\*\*\*

Klinische presentatie	Mogelijke verwekker
<b>Algemene bevinding</b>	
Hepatitis	<i>Coxiella burnetii</i>
Lymfadenopathie	HIV, Epstein-Barr virus, cytomegalievirus, mazelenvirus, rubellavirus, West Nile virus, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
Parotitis	Bofvirus
Rash	Varicella zoster virus, humaan herpesvirus 6, West Nile virus, rubellavirus, enkele enterovirussen, HIV, <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i>
Pulmonale afwijkingen	Venezuelan equine encefalitis virus, Nipah virus, Hendra virus, influenza virus, adenovirus,, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. burnetii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
Retinitis	cytomegalievirus, West Nile virus, <i>B. henselae</i> , <i>T. pallidum</i>
<b>Neurologische afwijkingen</b>	
Cerebellaire ataxie	varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, bofvirus, <i>Tropheryma whipplei</i> , St. Louis encefalitis virus, <i>T. brucei gambiense</i>
Hersenenuitval	Herpes simplexvirus, Epstein-Barr virus, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Coccidioides species</i> , <i>H. capsulatum</i>
Dementie	HIV, sCJD, vCJD, mazelenvirus (SSPE), <i>T. pallidum</i> , <i>T. whipplei</i>
Myorhythmia	<i>T. whipplei</i> (oculomasticatory)
Parkinsonisme	Japanse encefalitis virus, St. Louis encefalitis virus, West Nile virus, Nipah virus, <i>T. gondii</i> , <i>T. brucei gambiense</i>
Polio-achtige verlamming	Japanse encefalitis virus, West Nile virus, tick born encefalitis virus, enterovirussen (enterovirus-71, coxsackievirussen), poliovirus
Stamencefalitis	<i>L. monocytogenes</i> , herpes simplexvirus, West Nile virus, enterovirus-71

\*Neem voor aanvullende diagnostiek contact op met microbioloog.

\*\*Bij ongeveer 60% van de patiënten met een encefalitis wordt geen oorzaak gevonden [1].

Ad 15. PCR (bloed/liquor) op herpes simplexvirus:

- kan negatief zijn in vroege fase (sensitiviteit 95-100%, specificiteit 96-98%).

Ad 16. Is de PCR op HSV tweemaal negatief dan heeft patiënt geen herpes simplexvirus encefalitis en kan de aciclovir worden gestopt (B-III).

Ad 17. Continueer behandeling met aciclovir gedurende 3 weken. Controleer kreatinine en elektrolyten tijdens de behandeling (cave nierfunctiestoornis).

Tabel 1. Indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht.

Categorie, niveau	Definitie
Kracht van de aanbeveling	
A	Goed bewijs ter ondersteuning van aanbeveling
B	Enig bewijs ter ondersteuning van aanbeveling
C	Slecht bewijs ter ondersteuning van aanbeveling
Niveau van bewijs	
I	Gebaseerd op $\geq 1$ gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit en omvang.
II	Gebaseerd op $\geq 1$ goed verricht vergelijkend klinische trial, zonder alle kenmerken genoemd onder bewijsniveau I.
III	Gebaseerd op mening van deskundigen

## Literatuur

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47(3):303-27.
2. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005;12:331-43.
3. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 2007;7:288-05.
4. Boos J, Esiri MM. Viral encephalitis in humans. ASM press, Washington 2003.
5. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update of neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:475-80.
6. Tapiainen T, Prevots R, Izurieta H, et al. Aseptic meningitis: case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5793-802.
7. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factor for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35:254-60.