

Progressieve myelopathie veroorzaakt door humaan T-cellymfotroop virus type I (HTLV-I) bij 3 patiënten in Nederland

A.M.N. MAKDOEMBAKS

Myelopathie door het humane T-cellymfotroop virus type I (HTLV-I) is een zeldzame aandoening in Nederland. In Amsterdam wonen veel mensen afkomstig uit landen waar dit virus endemisch voorkomt en waar mogelijk de infectie wordt opgelopen. In de Bijlmermeer (Amsterdam) met ongeveer 50.000 allochtonen stuitte ik de afgelopen 5 jaar op 3 patiënten met deze aandoening; 2 waren afkomstig uit de Dominicaanse Republiek en 1 uit Suriname. In dit tijdschrift zijn niet eerder patiënten met deze ziekte beschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een in 1957 in Suriname geboren en sedert 1975 in Nederland wonende gehuwde man, werd begin 1987 wegens sinds een halfjaar bestaande pijnklachten in de rechter knie naar de orthopeed verwezen. Deze nam hem medio 1987 op voor een artroscopie, maar toen bleek patiënt een duidelijk gestoord looppatroon te hebben en een enkelclonus. Daarop werd hij overgeplaatst naar de afdeling Neurologie. Patiënt gaf aan dat sinds geruime tijd tijdens sporten (voetballen) het lopen en het maken van snelle voetbewegingen moeilijker ging. Zijn mictie en defecatie verliepen normaal. Bij neurologisch onderzoek werd een piramidiaal syndroom aan de benen vastgesteld met geringe hypesthesie aan het rechter onderbeen. MRI van de wervelkolom toonde geen afwijkingen. Serologisch onderzoek op lues en *Borrelia burgdorferi* had een negatieve uitslag. De liquor cerebrospinalis bevatte 248/3 cellen (normaal < 12/3) bij een concentratie aan totaal eiwit van 0,54 g/l (normaal 0,50) en een normaal eiwitspectrum. In bloed en liquor werden antistoffen tegen HTLV-I aangetoond en derhalve luidde de diagnose 'met HTLV-I samenhangende myelopathie'. Bloedtransfusies had patiënt nooit gehad.

Twee maanden later had patiënt een uitgesproken spastisch atactisch looppatroon en bleek beiderzijds aan de onderbenen de sensibiliteit verminderd. Hij kreeg ook een imperatieve urinedrang met incontinentie. In 1990 werd hij rolstoelafhankelijk. Later verdwenen de sensibiliteit en de kracht van de onderste extremiteit en kon hij niet spontaan defeceren, wat hij deed met behulp van een klyasma om de twee dagen. Er werd geen behandeling ingesteld.

Patiënt B, een in 1948 in Santo Domingo (Dominicaanse Republiek) geboren weduwe met kinderen, die ongeveer een jaar op Curaçao gewoond had, vestigde zich in 1987 in Nederland. Medio 1988 werd zij door een internist klinisch onderzocht in verband met extreme vermoeidheid en verminderde eetlust. De waarschijnlijkheidsdiagnose luidde toen 'scleroserende cholangitis met leverfunctiestoornissen'. Ooit was zij wegens lues behandeld; met serologisch onderzoek werd tevens vastgesteld dat zij hepatitis A en B had doorgemaakt.

Zie ook het artikel op bl. 89.

SAMENVATTING

Tussen 1987 en 1992 werd bij 1 man en 2 vrouwen (leeftijd respectievelijk 30, 44 en 46 jaar) een myelopathie vastgesteld die veroorzaakt was door het humane T-cellymfotroop virus type I (HTLV-I). Bij de man waren loopstoornissen en bij de vrouwen mictiestoornissen de eerste klachten. Het duurde 2 tot 4 jaar voordat de diagnose werd gesteld. Onbekendheid met deze ziekte bij veel Nederlandse artsen is hier mogelijk debet aan. De diagnose werd gesteld op grond van afkomst uit een endemisch gebied (in dit geval Suriname en de Caraïben), het klinische beeld en de aanwezigheid van antistoffen tegen HTLV-I in bloed en liquor cerebrospinalis. De ziekte leidt na enkele jaren tot een spastische paraparese, urine-incontinentie en rolstoelafhankelijkheid.

Daarnaast was zij het laatste jaar meermalen met antibiotica behandeld wegens recidiverende urineweginfecties. Eind 1988 werd patiënte wegens aanhoudende mictieklachten, in het bijzonder frequent plassen met kleine porties, urologisch onderzocht. Een kleine hyperactieve blaas met verhoogde activiteit werd toen vastgesteld.

Begin 1989 kreeg patiënte klachten over rugpijn met uitstraling naar de benen. Het traplopen verliep moeizaam. Haar mictieklachten met nu ook onwillekeurig urineverlies namen toe. Medio 1989 werd zij door een gynaecoloog onderzocht, die geen afwijkingen op zijn gebied vond. Vanwege een toename van de leverfunctiestoornissen werd zij medio 1990 wederom door haar internist onderzocht. Hierbij werden antistoffen tegen HTLV-I in het bloed aangetoond, maar onderzoek op anti-HIV-1- en -HIV-2-antistoffen had een negatieve uitslag. Bloedtransfusies had zij nooit gehad. Wegens toenemende loopstoornissen kwam zij in het voorjaar van 1992 bij de neuroloog terecht. Deze stelde een dubbelzijdig piramidiaal syndroom aan de benen vast bij intacte sensibiliteit, als uiting van een myelopathie. Een myelumcompressie of een structurele laesie in het myelum werd met MRI van de wervelkolom uitgesloten. Urodynamisch onderzoek wees op een dissynergie van de M. detrusor en de sfincter; er was een sensibiliteitsstoornis en motorische instabiliteit van de blaas. Luesreacties in het bloed wezen op een lues latens tarda. De liquor bevatte 31/3 cellen en een concentratie aan totaal eiwit van 0,23 g/l bij een IgG-index van 1,05 (normaal < 0,62). Onderzoek van liquor op lues en *B. burgdorferi* had een negatieve uitslag. Antistoffen tegen HTLV-I waren in bloed en liquor aantoonbaar. De neuroloog concludeerde dat patiënte leed aan met HTLV-I samenhangende myelopathie met loop- en mictiestoornissen. De klachten namen in ernst toe, met ook duidelijk krachtverlies in de benen. In 1996 werd patiënte rolstoelafhankelijk en zij verhuisde.

Patiënt C, een in 1946 in Santo Domingo geboren moeder van 5 kinderen, die ongeveer een jaar op Curaçao woonde, kwam in 1982 naar Nederland. In 1988 kreeg zij mictieklachten, waardoor zij overdag en 's nachts elk uur moest urineren. In 1990 verrichtte de uroloog een meatotomie, omdat het ongewilde mictieverlies mogelijk te wijten was aan een meatusstenose. Omdat de klachten persisteerden, werd in 1991 een urodynamisch onderzoek verricht. Geconcludeerd werd dat patiënte stress- en urge-incontinentie had gekregen door een ernstige instabiliteit van de blaasspier. In 1992 ging zij moeilijker lopen, met slepende voeten, door zwakte in haar beide onderbenen en werd zij naar de neuroloog verwezen. Uit haar voorgeschiedenis kwam toen naar voren dat zij in Santo Domingo voor lues was behandeld. Bloedtransfusies had zij nooit gehad. Bij neurologisch onderzoek werd een dubbelzijdig piramidiaal syndroom vastgesteld, aan de benen duidelijker dan aan de armen. MRI van hoofd en wervelkolom toonde geen afwijkingen. Omdat patiënte afkomstig was uit de Dominicaanse Republiek, werd tevens aanvullend onderzoek ingezet op tropische spastische paraparese. Zowel in bloed als in liquor werden antistoffen tegen HTLV-I aangetoond. De liquor bevatte 104/3 cellen en een concentratie aan totaal eiwit van 0,58 g/l; de IgG-index was 0,66 en de IgM-index 0,74 (normaal 0,07). Onderzoek van liquor op lues en *B. burgdorferi* had een negatieve uitslag. Het ziektebeeld was geleidelijk progressief. Twee jaar na het stellen van de diagnose werd patiënte rolstoelafhankelijk; later verhuisde zij.

BESCHOUWING

HTLV-I komt endemisch voor in Suriname,¹ het Caraïbisch gebied, in het zuidoosten van de USA, in Zuid-Japan, in Centraal-Afrika en in Noordoost-Iran.²⁻⁵ HTLV-I is een humaan retrovirus, dat in 1980 werd geïsoleerd uit lymfocyten van een patiënt met een in de huid gelocaliseerde T-cellymfoom.⁶ Infectie met HTLV-I leidt tot levenslang dragerschap, maar zelden tot ziekte. Bij een gering deel van de op jonge leeftijd geïnfecteerde patiënten veroorzaakt HTLV-I na een incubatietijd van tientallen jaren adulte T-celleukemie. Bij circa 4% van de geïnfecteerden ontstaat enkele maanden tot jaren na de infectie een progressief neurologisch ziektebeeld, dat uiteindelijk tot een spastische paraparese leidt,⁷⁻⁹ 10 waardoor de meeste patiënten rolstoelafhankelijk worden.¹⁰ Dit ziektebeeld openbaart zich gemiddeld rond het 35e levensjaar.⁹ In 1985 werd HTLV-I in verband gebracht met tropische spastische paraparese en in 1986 werd deze ziekte als 'HTLV-I-associated myelopathy' beschreven.¹¹

HTLV-I kan worden overgedragen via bloedproducten, sperma of moedermelk, waarbij een met de leeftijd stijgende seropositiviteit voor het virus wordt gevonden.^{5,9} De seroprevalentie van HTLV-I in het Caraïbisch gebied is circa 3000:100.000, onder Surinaamse bloeddonors 400:100.000,¹ en bedraagt onder Nederlandse bloeddonors 2,5:100.000.⁵ 12-14 De incidentie van tropische spastische paraparese ligt in endemische gebieden tussen 0,5-6,3 per 100.000 per jaar.

Patiënt A is mogelijk in Suriname, patiënten B en C zijn mogelijk in Santo Domingo of Curaçao (Caraïbisch gebied) geïnfecteerd geraakt. Zij hadden nooit bloedproducten toegevend gekregen; ook waren zij geen intraveneuze drugsgebruikers. Patiënten B en C hadden wisselende onbeschermd seksuele contacten en waren

voor lues behandeld in Santo Domingo. Bij patiënt A ontstond in anderhalf jaar een langzaam progressieve loopstoornis, zoals beschreven bij de meeste patiënten.¹⁰ 15 16 In tweede instantie ontstonden er ook mictieklachten. Hij werd incontinent voor urine met een imperatieve mictiedrang; 4 jaar na het begin van de klachten was hij rolstoelgebonden, wat bij 50% van de patiënten gezien wordt.¹⁰

Patiënt B werd in 1987 zonder veel resultaat behandeld met antibiotica wegens recidiverende urineweginfecties. Mogelijk was dit reeds een gevolg van een neurogene blaasstoornis op basis van een beginnende myelopathie. Een jaar later concludeerde de uroloog dat de frequente mictie het gevolg was van een hyperactieve blaas, net als bij patiënt C. Andere onderzoekers van de HTLV-I-myelopathie vonden deze klacht ook bij de meeste patiënten.¹⁰ 15 16 De diagnose 'tropische spastische paraparese' werd bij patiënt B gesteld 2 jaar nadat er reeds antistoffen tegen HTLV-I in het serum waren aangetoond en 5 jaar na het begin van de symptomen. Zij werd 9 jaar na de eerste verschijnselen rolstoelafhankelijk.

Het ziektebeeld van patiënt C begon ook met mictieklachten. Zij onderging voor ongewild urineverlies een meatotomie zonder dat dit effect had. Daarna verricht urodynamisch onderzoek wees op een neurogene blaasstoornis. Vervolgens kreeg zij pijn laag in de rug, die uitstraalde naar beide benen, gevolgd door langzaam optredende krachtvermindering van de onderbenen. De geconsulteerde neuroloog legde toen 4 jaar na het begin van haar klachten het verband met een HTLV-I-infectie, omdat hij een dubbelzijdig piramidiaal syndroom aan de benen vaststelde en patiënte uit een endemisch gebied afkomstig was. Zes jaar na het begin van de klachten werd ook zij rolstoelafhankelijk.

Tegenwoordig is een groot deel van de allochtone bevolking van Amsterdam, Rotterdam en Den Haag afkomstig uit voor HTLV-I endemische gebieden (onder andere het Caraïbisch gebied en Suriname); door seksuele contacten kan het virus zich ook in Nederland verspreiden.¹⁴ Daarnaast ondernemen jaarlijks enkele honderden autochtonen seksreizen naar één van de endemische gebieden. Een toename van deze aandoening in de toekomst in Nederland onder allochtonen en autochtonen is derhalve denkbaar. Onder autochtone Amerikanen (zwarten en blanken) is dit reeds aanmerkelijk gemaakt.¹⁷

Diagnostiek. De diagnose 'HTLV-I-myelopathie' stelt men op grond van het klinisch beeld van medullaire verschijnselen, te weten progressieve spastische paraparese met geen of geringe gevoelsstoornissen, waarbij doorgaans geen perioden van spontane remissies optreden. Verder is via beeldvorming (MRI) een ruggenmergcompressie of -zwellung uitgesloten en is de aanwezigheid van antistoffen tegen HTLV-I zowel in bloed als in liquor aantoonbaar. Indien deze antistoffen in liquor en bloed aanwezig zijn en indien tevens bij liquoronderzoek geen aanwijzingen zijn gevonden voor lues of *B. burgdorferi*, wordt een afgrenzing mogelijk van myelopathie door tropische spastische paraparese, neurolyues, neuroborreliosis en ook multiple sclerose.

CONCLUSIE

Uit deze 3 ziektegeschiedenissen blijkt dat patiënten die een piramidaal syndroom, een spastische paraparese of onbegrepen mictieklachten hebben en die afkomstig zijn uit een voor HTLV-I endemisch gebied of die tot een andere risicogroep voor een HTLV-I-infectie behoren, op HTLV-I dienen te worden onderzocht, omdat zij kunnen lijden aan HTLV-I-myelopathie.

ABSTRACT

Progressive myelopathy caused by human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in three patients in the Netherlands. – One man and two women (aged 30, 44 and 46, respectively) were seen between 1987 and 1992 with a myelopathy caused by the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). The first symptoms were impaired gait in the man and micturition disorders in the women. Diagnosing took 2 to 4 years, possibly due to the fact that many Dutch physicians are unfamiliar with the disease. The diagnosis was based on originating from an endemic area (i.c. Surinam and the Caribbean basin), the clinical picture and the presence of antibodies against HTLV-I in blood and CSF. The disease in a number of years leads to spastic paraparesis, incontinence for urine and dependence on a wheelchair.

LITERATUUR

- 1 Alberga H, Goubau P, Desmyter J, Carton H. De prevalentie van humaan T-lymfotroop virus type 1 en 2 bij bloeddonors en patiënten met seksueel overdraagbare aandoeningen in Suriname. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1689-92.
- 2 Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;ii:407-10.
- 3 Bartholomew C, Charles W, Saxinger C, Blattner W, Robert-Guroff M, Raju C, et al. Racial and other characteristics of human T cell leukemia/lymphoma (HTLV-I) and AIDS (HTLV-III) in Trinidad. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1243-6.
- 4 Clark J, Saxinger C, Gibbs WN, Lofters W, Lagranade L, Deceulaer K, et al. Seroepidemiologic studies of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I in Jamaica. *Int J Cancer* 1985;36:37-41.

- 5 Hollsberg P, Hafler DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med* 1993;328:1173-82.
- 6 Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:7415-9.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention and the USPHS Working Group. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). *Ann Intern Med* 1993;118:448-54.
- 8 Gout O, Baulac M, Gessain A, Semah F, Saal F, Peries J, et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990;322:383-8.
- 9 Portegies P, Goudsmit J. Humaan T-cel-lymfotroop virus type I (HTLV-I) als oorzaak van progressieve myelopathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:1302-6.
- 10 Cruickshank JK, Rudge P, Dalgleish AG, Newton M, McLean BN, Barnard RO, et al. Tropical spastic paraparesis and human T cell lymphotropic virus type I in the United Kingdom. *Brain* 1989;112(Pt 4):1057-90.
- 11 Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity [letter]. *Lancet* 1986;i:1031-2.
- 12 De-Thé G, Gessain A, Gazzolo L, Robert-Guroff M, Najberg G, Calender A, et al. Comparative seroepidemiology of HTLV-I and HTLV-III in the French West Indies and some African countries. *Cancer Res* 1985;45(9 Suppl):4633s-6s.
- 13 Caribbean Epidemiology Center (CAREC). Surveillance report. Port of Spain: CAREC, 1989:15-4.
- 14 Zaaier HL, Dudok de Wit C, Cuypers HTM, Winkel IN, Lelie PN. De prevalentie van humaan T-lymfotroop virus type I onder Nederlandse bloeddonors. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2541-3.
- 15 Shibasaki H, Endo Ch, Kuroda Y, Kakigi R, Oda K, Komine S. Clinical picture of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1988;87:15-24.
- 16 Román GC. Retrovirus-associated myelopathies. *Arch Neurol* 1987;44:659-63.
- 17 Sheremata WA, Berger JR, Harrington jr WJ, Ayyar DR, Stafford M, DeFreitas E. Human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. A report of 10 patients born in the United States. *Arch Neurol* 1992;49:1113-8.

Aanvaard op 25 november 1997

Nederlands onderzoek in buitenlandse tijdschriften

(Deze rubriek is samengesteld door dr. W. Hart uit artikelen van tijdschriften die vermeld staan in *Current Contents Life Sciences* en die geschreven zijn door uitsluitend Nederlandse auteurs uit Nederlandse ziekenhuizen en onderzoeksinstituten.)

Bescherming tegen gedestilleerd water

Wanneer in de luchtwegen ultrasoon verneveld gedestilleerd water wordt gebracht, leidt dit tot een vernauwing van de luchtwegen. Het mechanisme dat deze bronchoconstrictie veroorzaakt, lijkt veel op dat wat gezien wordt bij astma. In een gekruist, dubbelblind onderzoek met placebocontrole onderzochten Bootsma et al. de werkzaamheid van salmeterol (een langwerkende β_2 -agonist met behalve bronchusverwijdende mogelijk ook anti-inflammatoire eigenschappen) bij 19 patiënten met astma, voor en na toediening van verneveld gedestilleerd water. In vergelijking met placebo veroorzaakte de eenmalige inhalatie van salmeterol een aanzienlijke bronchodilatatie die na 20 minuten begon en 20 uur aanhield. Gedurende deze periode (maar niet langer) bood salmeterol ook bescherming tegen de inhalatie van gedestilleerd water. De onderzoekers konden deze bescherming slechts ten dele verklaren door

de bronchusverwijdende werking van salmeterol, hetgeen erop zou kunnen wijzen dat de werkzaamheid van salmeterol bij de behandeling van patiënten met astma ook te danken is aan andere factoren.

Bootsma GP, Dekhuijzen PNR, Festen J, Lammers JWJ, Mulder PGH, Herwaarden CLA van. Sustained protection against distilled water provocation by a single dose of salmeterol in patients with asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2230-6.

De gezondheid van een patiënt met epilepsie

Donker et al. vergeleken met behulp van vragenlijsten de gezondheidstoestand van 39 patiënten met epilepsie met die van ruim 12.000 personen die willekeurig waren gekozen uit 161 huisartsenpraktijken in Nederland. Patiënten met epilepsie bleken zich in het algemeen minder gezond te voelen dan de rest van de bevolking en hadden onder meer vaker last van dui-