

Acute virale (meningo-)encefalitis bij volwassenen

1^e versie

B. Nijse, B.C. Jacobs, afdeling Neurologie

J.L. Murk, afdeling Virologie

September 2012

2^e versie

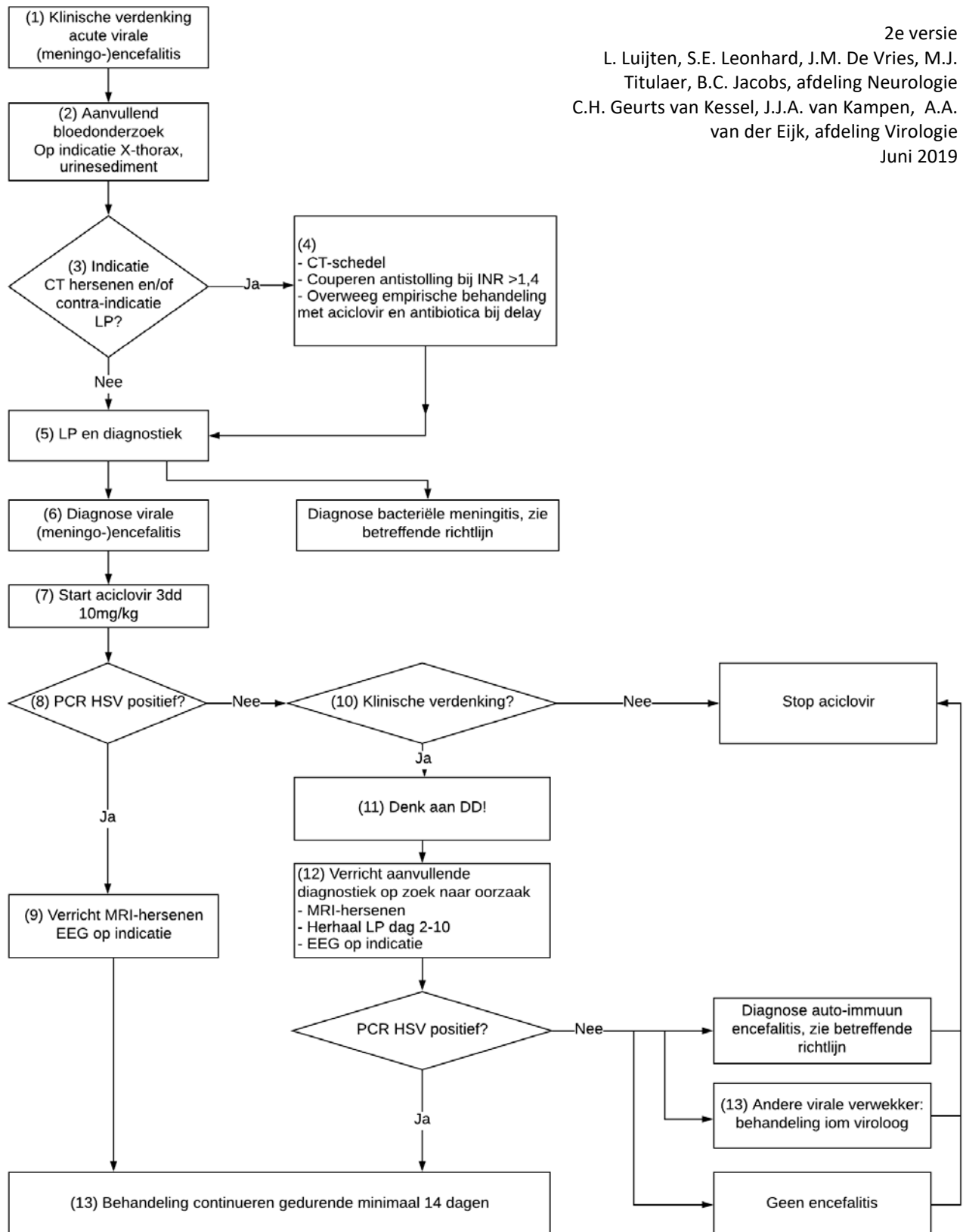
L. Luijten, S.E. Leonhard, J.M. De Vries, M.J.

Titulaer, B.C. Jacobs, afdeling Neurologie

C.H. Geurts van Kessel, J.J.A. van Kampen, A.A.

van der Eijk, afdeling Virologie

Juni 2019



Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Toelichting flowchart

1. **Een klinische verdenking op acute virale encefalitis** bestaat als er sprake is van binnen uren tot dagen ontstane koorts (91%), hoofdpijn (30%), verlaagd bewustzijn (76%) of andere verschijnselen van cerebrale dysfunctie in de vorm van [1,2]:

- Focale neurologische uitval: bijv. fatische stoornissen (59%)
- Epileptische insulten (33%)
- Cognitieve dysfunctie (41%): geheugenproblemen, desoriëntatie
- Gedragsverandering of psychiatrische klachten (41%): agitatie, hallucinaties, wanen, verandering in karakter

In geval van een bijkomende meningitis is er meestal ook sprake van meningeale prikkeling en braken. Een strikt onderscheid tussen een virale meningitis en encefalitis is vaak niet mogelijk omdat deze gekenmerkt kunnen worden door dezelfde klachten en vaak samen voorkomen. De klinische presentatie wordt deels bepaald door het type virale infectie. De gedrags- en cognitieve stoornissen worden voornamelijk gezien bij een encefalitis t.g.v. HSV-1 en kunnen verklaard worden door de aantasting van de temporaalkwabben (en limbisch systeem). Soms wordt het beeld voorafgegaan door olfactorische hallucinaties en anosmie. Encefalitis t.g.v. een arbovirusinfectie kan gepaard gaan met extrapiramidale verschijnselen. Het type infectie wordt mede bepaald door de leeftijd en de immunestatus van de patiënt (zie tabel 1). Bij een ernstige encefalitis kunnen ook autonome en hypothalamische stoornissen voorkomen, zoals diabetes insipidus, SIADH.

Bij het vermoeden van een (meningo-)encefalitis de volgende punten uitvragen en vermelden in de status.

- Reisanamnese
- Muggen-/teken-/dierenbeet
- Beroep
- Contact met dieren (vanwege zoönose)
- Immunestatus
- Vaccinatiestatus
- 1^e ziektedag (zowel 1^e dag infectieuze klachten als 1^e dag neurologische klachten), m.n. van belang bij bepalen incubatietijd bij tropische infecties
- Systemische verschijnselen waaronder huidafwijkingen (HSV, VZV), respiratoire klachten, influenza virus), gastro-intestinale verschijnselen (enterovirus), parotitis (bofvirus), of gewrichts/spierpijnen (oa. arbovirussen).

2. **Aanvullend bloedonderzoek** bestaat uit elektrolyten, CRP, bloedbeeld + differentiatie, bloedkweken (voor DD bacteriële infecties) en op indicatie stolling met INR. In de acute fase is CRP vaak <10 [3]. Karakteristiek is een leukocytose met voornamelijk lymfocyten. Neem altijd (spijt)serum af voor virologisch onderzoek (op dezelfde dag van LP). Dit kan in een later stadium belangrijk zijn indien de verwekker niet direct wordt gevonden. Dit is ook van belang om te bepalen of er sprake is van intrathecale productie van antistoffen (zie verderop richtlijn: 'liquordiagnostiek') en om te vergelijken met eventueel later afgenomen sera (titerbeloop antistoffen).

Zet bij een patiënt met verdenking op een acute encefalitis laagdrempelig een **HIV-test** in, zoals ook de Engelse als Amerikaanse richtlijnen aanbevelen [4,5].

Verricht **op indicatie X-thorax en urinescreening** ter uitsluiting van andere oorzaken van infectie, indien hier klinisch een verdenking op is.

3. Check indicatie voor een CT-hersenen en contra-indicaties voor LP.

Contra-indicaties voor een LP zijn onder andere:

- Hersenverplaatsing op CT-hersenen

- Stollingsstoornis: trombocyten $<40 \times 10^9/L$, petechiën of purpura
- Gebruik van orale anti-coagulantia (INR 1.4 of meer)
- Lokale huidinfectie op de rug
- Septische shock met diffuse intravasale stolling (DIS)

Indicaties voor een CT-hersenen:

- Verlaagd bewustzijn EMV ≤ 12
- Papiloedeem
- Focaal neurologische uitval, incl. hersenzenuwuitval
- Epileptische insulten
- Immunodeficiëntie

4. **CT-hersenen:** ter uitsluiting van contra-indicaties LP (zie 3).

Bij stollingsstoornis/ gebruik orale anti-coagulantia: couperen indien INR $> 1,4$.

Aanvullend onderzoek en couperen INR mogen bij ernstig zieke patiënten de behandeling niet vertragen. Bij deze patiënten daarom starten met empirische behandeling gericht op zowel bacteriële meningitis als virale (meningo-) encefalitis.

- Aciclovir 3dd 10mg/kg i.v. (dosisreductie bij een verminderde nierfunctie, zie farmacotherapeutisch kompas).

- Ceftriaxon 2dd 2g i.v. + Amoxicilline 6dd 2 g i.v. + Dexamethason 4dd 10mg i.v.

5. **LP en (initiële) liquordiagnostiek:**

- Cellen, eiwit, glucose
- Virologie: PCR voor HSV 1 en 2, VZV en enterovirus; indien immuungecompromitteerd ook PCR voor CMV, EBV, HHV6 en JC-virus; afhankelijk van reisanamnese overige diagnostiek in overleg met viroloog (zie verderop in richtlijn)
- Spijtliquor naar virologielab en immunologie voor evt. latere bepaling autoantistoffen.
- Grampreparaat + kweek

6. Voor de **diagnose acute virale (meningo)encefalitis** en het onderscheid met bacteriële infecties is het liquoronderzoek van groot belang. Bij een typische virale infectie toont de liquor in de acute fase meestal een beeld van een lymfocyttaire (mononucleaire) pleiocytose ($5 - 1000 \times 10^6/L$), een normaal tot licht verhoogde eiwitconcentratie en een normaal glucosegehalte. Bij $<10\%$ van de patiënten is er geen pleiocytose in de eerste ziekte week en soms blijft het celgetal normaal [6]. Soms worden er in de acute fase vooral polymorfonucleaire cellen gevonden [3]. Met deze diagnostiek kan dus niet met zekerheid onderscheid gemaakt worden tussen een bacteriële en virale infectie.

	Bacterieel	Viraal
Aspect liquor	Troebel, gelig	Helder, kleurloos
Pleiocytose	>5 maar meestal $>300 \cdot 10^6/L$ Polymorfonucleair	$5-1000 \cdot 10^6/L^*$ Mononucleair**
Glucose	Verlaagd $<1,9$ mmol/L, vaak $<0,5$ mmol/L	Normaal
Totaal eiwit	Verhoogd $>0,5$, vaak $>2,5$ g/L	Normaal tot licht verhoogd, $0,5 - 2,5$ g/L

* Celreactie kan ontbreken in acute fase (dag 1).

** Soms polymorfonucleaire cellen in acute fase.

7. **Start behandeling** altijd indien klinisch beeld en liquor passen bij virale encefalitis met aciclovir 3dd 10mg/kg i.v. gedurende minimaal 14 dagen [1-7] (aanpassen dosis bij verminderde nierfunctie, zie farmacotherapeutisch kompas). Indien verwekker wordt gevonden, behandeling eventueel aanpassen (zie punt 13). Bij persisterende klachten of verlaagde afweer minimaal 21 dagen behandelen [1-7]. Cave nierfunctiestoornissen t.g.v. aciclovir, dus nierfunctie controleren tijdens behandeling.
8. **PCR** voor HSV in liquor kan in de acute fase negatief zijn, met name in de eerste 48 uur, en sluit een HSV-encefalitis dus niet uit. PCR tussen 2 en 10 dagen na ontstaan van de klachten heeft een sensitiviteit van 96%, en specificiteit van 99% [1]. HSV-DNA is na het ontstaan van de klachten nog minimaal 2 weken en maximaal 4 weken aantoonbaar in de liquor. In het geval van een traumatische punctie is de PCR minder betrouwbaar (porfyrine van afgebroken erythrocyten remt de PCR) en daarnaast meet je bij een traumatische punctie het genoom wat in het plasma zit).
9. Verricht laagdrempelig een **MRI-hersenen** ter beoordeling van de ernst en op indicatie een **EEG**, zie ook punt 12.
10. Indien de PCR negatief is (uitslag na \pm 2-3 dagen bekend) en de **klinische verdenking** laag is dan kan de behandeling met aciclovir worden gestopt.
Indien PCR negatief is maar de klinische verdenking hoog blijft op een encefalitis continueer dan de behandeling met aciclovir en zet verdere diagnostiek in (zie punt 12).
11. Denk bij een negatieve PCR voor HSV ook aan andere oorzaken van een encefalitis of encefalopathie:
 - Auto-immuun encefalitis: ADEM (m.n. <20 jaar), paraneoplastisch (m.n. ouderen), antistoffen tegen NMDAR (alle leeftijden, ook <30 jaar) of tegen LGI-1 (zie richtlijn auto-immuun encefalitis).
 - Andere microbiële verwekkers
 - Metabole oorzaken en intoxicaties (zie verderop in richtlijn)
12. **Aanvullende diagnostiek**
 - * **MRI-hersenen** is bij een herpesencefalitis afwijkend in 90% van de patiënten, ook in een vroeg stadium [1,4]. Het protocol moet bestaan uit een T1, T2, T2 FLAIR, DWI en SWI. Afwijkingen passend bij HSV-encefalitis zijn de T2-hyperintense laesies in de temporaalkwab(ben) en de gyrus cinguli, het best te zien op FLAIR. Een MRI kan tevens helpen in het onderscheid tussen de verschillende oorzaken. Zo zijn bij herpesvirussen vaker SWI afwijkingen te vinden ten opzichte van andere oorzaken van een encefalitis. Zie verderop in de richtlijn voor een uitgebreidere beschrijving van afwijkingen per verwekker.
 - ***Liquordiagnostiek (2^e LP):** herhaal LP tussen dag 2 en 10
 - Chemie
 - Virologie: zie flowchart in bijlage 2 met tegelijkertijd gepaard serum, uiterlijk <48 uur.
 - Kweek
 - IgG-index en oligoclonale banden
 - Auto-immunantistoffen, zie richtlijn auto-immuun encefalitis
 - Op indicatie: pathologie en immunofenotypering
 - Spijtliquor
 - ***EEG**
In het geval van een virale encefalitis is een EEG in het algemeen een specifiek onderzoek, dat meestal niet helpt in de differentiaal diagnose [1]. Toch kan het zinvol zijn om een EEG te

verrichten, bijvoorbeeld ter uitsluiting van non-convulsieve epileptische activiteit of voor het onderscheid met toxische/metabole oorzaken. Tevens kan het EEG betrokkenheid van het brein aan te tonen in de vroege fase van infectie. In sommige gevallen kan het EEG richtinggevend zijn voor de diagnose. Zo is bij >80% van de patiënten met een HSV-encefalitis op ziektedag 2-14 een beeld te zien met periodieke temporale scherpe en trage golfcomplexen (PLEDS) met een interval van 2-3 seconden [8,9].

***Hersenbiopt**

Er is in het algemeen geen indicatie voor een **hersenbiopt** bij de diagnostiek van (meningo-) encefalitis vanwege de invasiviteit. Alleen overwegen bij in het uiterste geval bij ernstige zieke patiënt zonder diagnose.

Consult Immunologie

Overweeg een consult immunologie bij verdenking op een onderliggende immuundeficiëntie zoals kan voorkomen bij opportunistische infecties en recidieven.

13. Behandeling

- **HSV** wordt behandeld met aciclovir 3dd 10 mg/kg intraveneus gedurende minimaal 14 dagen. Bij immuungecompromitteerde patiënten wordt er 21 dagen behandeld. De waarde van het herhalen van het liquor onderzoek na 14 dagen behandeling is onduidelijk [1]. Ons advies is om bij kenmerken van actieve ziekte (dus bv. koorts, persisterend verminderd bewustzijn) de behandeling te verlengen tot 21 dagen. Verricht alleen bij twijfel over klinische ziekte activiteit een nieuwe LP.

Standaard toevoeging van dexamethason heeft geen bewezen effect in HSV-encefalitis.

- **VZV** encefalitis wordt behandeld met aciclovir 3dd 10 mg/kg gedurende 14-21 dagen [1].

- Voor encefalitis t.g.v. **arbovirus**infectie is er geen effectieve behandelingen beschikbaar. Er kan slechts ondersteunende therapie geboden worden.

- Voor behandeling van de zeldzamere verwekkers, zie het overzicht verderop in de richtlijn.

ACUTE VIRALE (MENINGO-)ENCEFALITIS

Inleiding

Deze richtlijn is van toepassing op acute virale (meningo-)encefalitis bij volwassen patiënten. Virale meningitis en encefalitis zijn hierin samengenomen omdat ze vaak samen voorkomen en het onderscheid klinisch vaak niet goed te maken is. De richtlijn beperkt zich tot volwassen patiënten omdat verwekkers van acute virale (meningo-)encefalitis bij volwassenen verschillen met die bij kinderen (met name neonaten). Op dit moment is er geen CBO-richtlijn over virale (meningo-)encefalitis. Deze richtlijn is deels gebaseerd op richtlijnen van de EFNS [1, 3] en de Infectious Diseases Society of America [5,6] en sluit aan bij de bestaande richtlijnen over Bacteriële meningitis, Chronische meningitis en Auto-immuun encefalitis van het Erasmus MC.

Epidemiologie

De incidentie van encefalitis is wereldwijd 12.6/100.000 per jaar. Hiervan wordt ongeveer 40-50% veroorzaakt door een infectie en 20-30% door een auto-immunreactie [10]. In het overige deel wordt geen oorzaak gevonden. In Nederland komt een herpes encefalitis zo'n 25-30x per jaar voor [2].

Wereldwijd zijn de arbovirussen de meest voorkomende verwekkers. De incidentie hiervan wisselt per geografische regio en per seizoen en daarom is de reisanamnese erg belangrijk. Vraag daarbij altijd naar muggen-/teken-/dierenbeten en contact met dieren. De tijd tussen de reis of een eventuele beet en de 1^e ziektedag is van belang voor de diagnostiek. Virologen houden rekening met de incubatietijd en hierdoor kunnen bepaalde verwekkers meer/minder waarschijnlijk zijn.

Definitie

In de huidige literatuur wordt een encefalitis (met infectieuze of auto-immuun etiologie) als volgt gedefinieerd [5]:

- Major (noodzakelijk)
 - Verminderd of veranderd bewustzijn langer dan 24 uur durend waarbij alternatieve oorzaken zijn uitgesloten
- Minor (ten minste 2 voor 'possible' encefalitis en tenminste 3 voor 'propable')
 - Koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
 - Epileptische insulten (gegeneraliseerd of focaal) niet in het kader van een pre-existente epilepsie
 - Nieuw ontstane focaal neurologische uitval
 - Pleiocytose liquor (5 of meer per μL)
 - EEG bevindingen passend bij encefalitis
 - Beeldvorming passend bij encefalitis

De afwezigheid van koorts sluit encefalitis dus niet uit: de temperatuur kan fluctueren en bij 10% is er geen koorts.

Ook een normaal celgetal in de liquor sluit een encefalitis niet uit. Bij een immuungecompromitteerde patiënt of vroeg in het ziektebeloop kan pleiocytose ontbreken.

Etiologie

~ **HSV-1** is een van de meest voorkomende virale verwekkers van een (meningo)encefalitis in Nederland. Primaire infectie met HSV-1 vindt plaats in de orale mucosa, waarna het virus latent aanwezig blijft in de ganglia van de n. trigeminus. Bij een reactivatie kan het virus zich via de n. trigeminus en tractus olfactorius verspreiden naar de hersenen, vooral naar de temporaalkwabben. Een reactivatie kan zich ook manifesteren als een koortslip (herpes labialis) of met laesies in de genitaalstreek (herpes genitalis). Er wordt vaak een hyponatriëmie gevonden in het kader van een SIADH [10].

- ~ **HSV-2 encefalitis** komt alleen voor bij neonaten door besmetting via het geboortekanaal. HSV-2 **meningitis** komt voor bij volwassenen en gaat in 85% van de gevallen gepaard met een genitale herpesinfectie. Omgekeerd krijgt 13-36% van de patiënten met genitale herpes een meningitis. De genitale herpes gaat altijd vooraf aan de meningitis met ongeveer 7 dagen. Denk vooral bij een immuungecompromitteerde patiënt ook aan HSV2.

Tabel 1 Verwekkers acute virale (meningo-)encefalitis

Immuun-competent

- Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)
- Herpes simplex virus type 2 (HSV-2)
- Varicella zoster virus (VZV)
- Enterovirussen
- Arthropod-borne virussen (Arbovirussen)
- Adenovirus
- Bof
- Mazelen
- Rabiës
- Influenza
- Hepatitis E (HEV)
- Lymfocyttaire choriomeningitis virus (LCMV)
- Parvo B19

Immuun-gecompromitteerd

- Cytomegalovirus (CMV)
- Epstein-Barr virus (EBV)
- Humaan Herpes Virus type 6 (HHV-6)
- Humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
- JC virus

- ~ **VZV** (meningo-)encefalitis ontstaat 3-8 dagen na de huiduitslag (waterpokken of Herpes Zoster huidinfectie) met een uitloop tot 21 dagen (soms tot 90 dagen) [11]. In de anamnese daarom altijd vragen naar voorafgaande huidafwijkingen. Bij patiënten met een verlaagde afweer kunnen deze huidafwijkingen ontbreken. Een belangrijke complicatie van VZV encefalitis is cerebrale vasculitis van zowel de grote als kleine vaten. Een vasculitis kan echter ook zonder encefalitis voorkomen. Ook een cerebellitis of myelopathie kunnen voorkomen.
- ~ **Enterovirussen** zijn verreweg de meest voorkomende verwekkers van een virale meningitis (80%), maar veroorzaken zelden een encefalitis. Een encefalitis t.g.v. een enterovirus verloopt bovendien mild. De verspreiding van veel enterotypes verloopt via de fecale-orale route. Deze infecties komen voornamelijk voor in de late zomer en herfst. De kliniek van een enterovirale infectie is vaak bifasisch. Na een periode met algemene symptomen zoals koorts, spierpijn, gastrointestinale klachten, luchtweginfecties en exantheem kan een klachtenvrije periode van 2-10 dagen volgen. Hierna kan zich vrij acuut het beeld van een meningitis ontwikkelen. Er zijn ook enterovirussen die respiratoire klachten veroorzaken (EV D68), maar deze zijn met name geassocieerd met acute flaccid myelitis bij kinderen.
- ~ **Adenovirus** encefalitis is zeldzaam en gaat vaak gepaard met klinische kenmerken van een faryngitis, conjunctivitis, of pneumonie.
- ~ **Bof en mazelen** encefalitis komt in Nederland weinig voor dankzij het vaccinatieprogramma. Vanwege de dalende vaccinatiegraad wordt het risico op een uitbraak in de toekomst groter. Recent zijn er in het buitenland reeds uitbraken geweest. Encefalitis bij mazelen ontstaat bij 1 op de 1000 geïnfecteerde patiënten [5].
- ~ **Rabies** encefalitis wordt veroorzaakt door het rabies virus (behoort tot de lyssavirussen) en is het gevolg van besmetting via een krab of een beet van een geïnfecteerd dier (meest voorkomend door honden, katten, apen, vossen, vleermuizen). Rabies is altijd lethaal. In Nederland is rabies

een importinfectie. In Nederlandse vleermuizen komt EBLV voor (behoort tot de lyssavirussen), het is onduidelijk hoe vaak dit ziekte veroorzaakt bij de mens. In Nederland is het uitermate zeldzaam. Bij een hoge klinische verdenking dient moleculaire diagnostiek op liquor, speeksel en een skinsnip gedaan te worden in overleg met de viroloog.

- ~ **Influenza** encefalitis (of encefalopathie) is een zeldzame complicatie van een influenza infectie. De exacte incidentie is onduidelijk. De diagnose is moeilijk omdat er geen klinische onderscheidende symptomen zijn en geen klinische criteria. Verwardheid en insulten zijn de meest voorkomende neurologische symptomen. Radiologische bevindingen zijn specifiek [10]. Bij een deel van de patiënten kan influenza RNA worden aangetoond in de liquor. Het is onduidelijk of antivirale therapie zinvol is ter behandeling van encefalitis [17].
- ~ **Hepatitis E (HEV)** kan ook neurologische complicaties geven, zoals bijvoorbeeld een encefalitis, waarschijnlijk doordat het virus de bloed-hersenbarrière beschadigt [18].
- ~ **Lymfocytair choriomeningitis** is zeer zeldzaam. In ongeveer 1/3 is een infectie asymptomatisch. Muizen zijn gastheer van het virus, maar kunnen het overdragen door excreties naar de mens. Het geeft een meningitis-beeld en niet zozeer een encefalitis. Behandeling is symptomatisch.
- ~ **Parvo B19** encefalitis is zeldzaam en komt overwegend voor bij kinderen. De pathogenese is voornamelijk onduidelijk. Er is geen bewezen behandeling [19].
- ~ **CMV** is vooral bekend als veroorzaker van congenitale CZS-infecties die gepaard kunnen gaan met psychomotorische retardatie en doofheid. Bij volwassenen treedt het vrijwel alleen op bij patiënten met een verlaagde afweer.
- ~ **EBV** encefalitis is zeldzaam, maar kan voorkomen bij patiënten met een verlaagde afweer of bij kinderen/jongvolwassenen na de ziekte van Pfeiffer. Typisch bij deze kinderen zijn de extrapiramidale stoornissen (zoals chorea), ataxie en zeer levendige visuele hallucinaties en mispercepties ('Alice in Wonderland' syndroom). Denk bij een sterk positieve EBV tevens aan een lymfoom in de DD.
- ~ **HHV-6** encefalitis kan eveneens voorkomen bij patiënten met een verlaagde afweer (ofwel bij kinderen). Het klinisch beeld komt overeen met dat van een encefalitis door een infectie met HSV-1.
- ~ **HIV** meningo-encefalitis kan voorkomen bij een primaire of onbehandelde HIV infectie, welke bij een klein deel van de geïnfecteerde patiënten voorkomt. Meestal betreft het een meningitisbeeld. Denk bij een HIV patiënt die zich presenteert met een meningo-encefalitis ook aan opportunistische infecties bij een laag CD4-getal.
- ~ **JC virus** veroorzaakt progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). PML heeft over het algemeen een subacuut beloop en valt dus eigenlijk buiten het bereik van deze richtlijn. Overweeg de diagnose bij immunocompromitteerde patiënten. Een negatieve PCR in liquor sluit een JC-virus infectie niet uit.
- ~ **Arbovirussen** zijn wereldwijd de meest voorkomende verwekkers van acute (meningo-) encefalitis. De reisanamnese is hierbij zeer belangrijk. Besmetting verloopt via geleedpotige dieren, zoals muggen- of tekenbeet. Deze worden op zijn beurt besmet door virus-dragende gastheren (meestal een vogel of een paard). De geografische distributie hangt af van de aanwezigheid van de vector. De verspreiding is zeer veranderlijk door factoren als klimaatverandering, reisgedrag,

industrialisering etc. De meest voorkomende arbovirussen en hun geografische verspreiding staan in tabel 2 en figuur 1. Een arbovirusinfectie verloopt meestal asymptomatisch. Indien er wel symptomen zijn dan verloopt het klinisch beeld bifasisch, beginnend met een prodromaal griepbeeld met koorts, waarna de neurologische verschijnselen optreden. De cerebrale schade is veelal gelokaliseerd in de basale kernen, thalamus of hersenstam. Dit verklaart waarom er naast de algemene klinische verschijnselen ook extrapiramidale verschijnselen op kunnen treden.

Tabel 2. Voorbeelden van arbovirussen die acute (meningo-)encefalitis veroorzaken.

Muggenbeet	Tekenbeet
Flavivirussen - Japane encefalitis virus - West Nile virus - Dengue virus - St. Louis encefalitis virus - Murray valley encefalitis virus - Zika virus* Bunyavirussen - La Crosse virus - Toscane encefalitis virus Togavirussen - Eastern /Western equine encefalitis virus - Venezuelan equine encefalitis virus - Chikungunya virus Reovirussen Asfivirussen	- Tick-borne encefalitis - Powassan virus - Louping ill virus - Colorado tick fever virus - African Swine fever virus

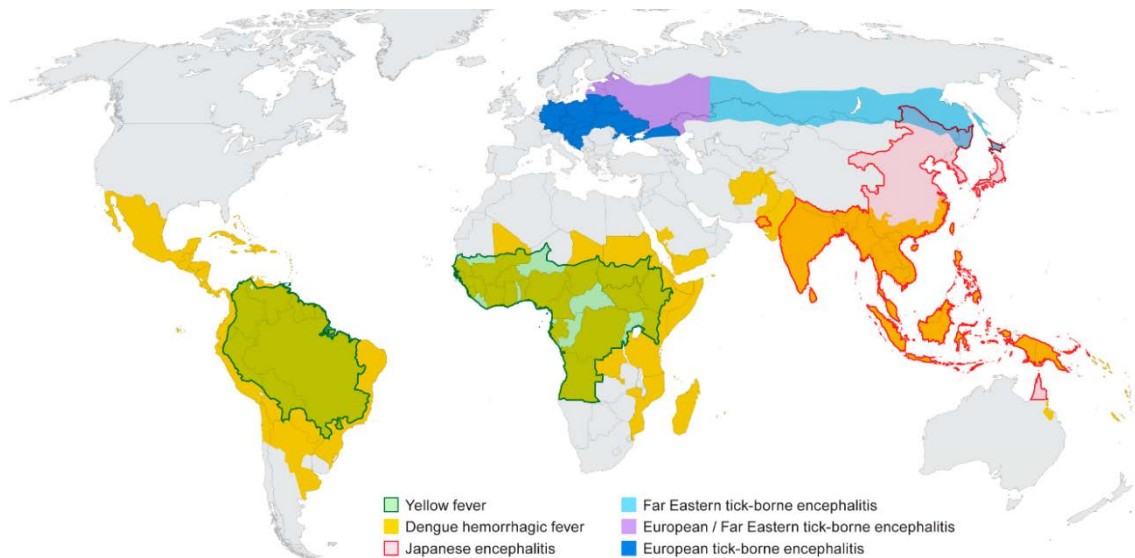
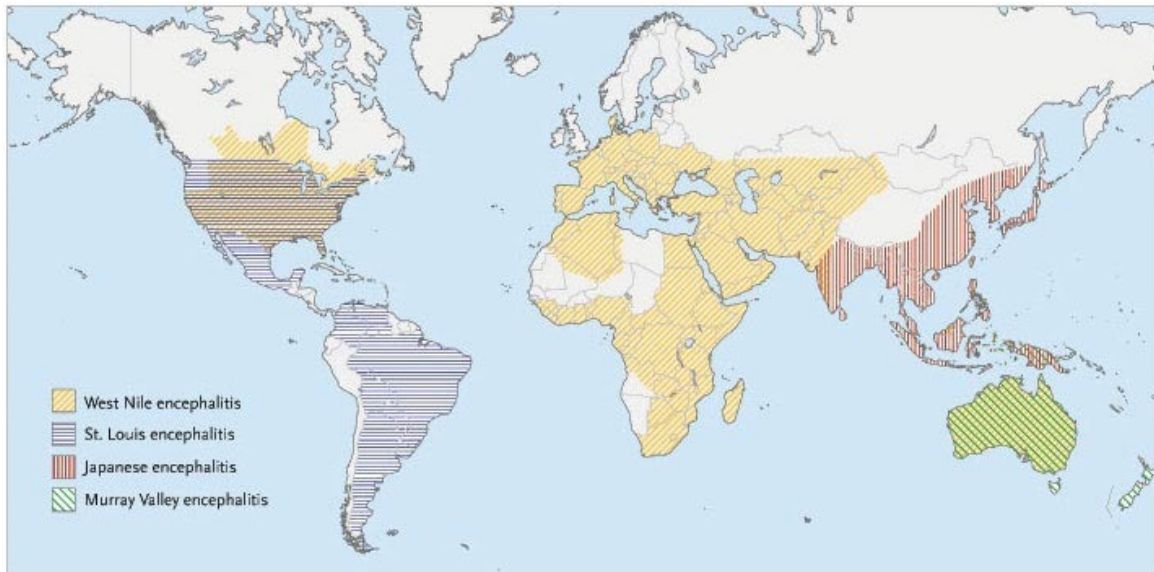
* Van het Zika virus is de associatie met encefalitis onzeker.

De belangrijkste arbovirussen [10]:

- **Japane encefalitis (JEV)** virus is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van encefalitis en de incidentie breidt zich geografisch uit [5]. Het komt het meeste voor in Zuidoost Azië en het noorden van Australië. Vector is een mug en vogels en varkens dienen als tussengastheren. Het kenmerkt zich door extrapiramidale verschijnselen en een flaccid paralysis. De mortaliteit is 20-30%. Kenmerkend is de lange duur van restverschijnselen.
- **West Nile virus (WNV)** kwam oorspronkelijk veel voor in Afrika, maar is inmiddels verspreid naar onder andere Midden- en Zuid-Amerika en ook Europa. De verwachting is dat over een aantal jaar ook in Nederland gevallen zullen voorkomen. Een groot deel van de infecties verloopt asymptomatisch, maar vooral bij ouderen kan de infectie ernstig verlopen. Naast extrapiramidale verschijnselen en flaccid paralysis kunnen ook myoclonieën en zeldzamer een stamencefalitis, radiculopathie, GBS of neuritis optica voorkomen [5]. Vaak is er een hand-sokvormige huiduitslag. De prognose is slecht met een mortaliteit van 10% en morbiditeit van meer dan 50% [2]. Genetisch verwant aan het WNV is het Usutu virus. Dit komt voor in Nederlandse merels, maar is ook in bloeddonoren gevonden. Ook dit kan een meningoencefalitis veroorzaken, waarvan het klinisch beeld overeenkomt met WNV.

Figuur 1. Geografische verspreiding arbovirus-encefalitis [12,13]

Nb. Distributie is snel aan verandering onderhevig, voor de meest recente gegevens zie ook



- **Dengue virus (DENV)** komt wereldwijd zeer vaak voor met zo'n 50-100 miljoen infecties per jaar, hiervan echter maar 0.5% encefalopathie [5]. Meestal wordt de encefalopathie veroorzaakt door hepatische of andere metabole afwijkingen; in de minderheid van de gevallen door directe invasie van het virus en dus een encefalitis [14]. Het komt vooral voor in Zuid- en Zuid-Oost Azië, Midden en Zuid-Amerika en Afrika. Hoofdpijn, spierpijn en een trombocytopenie staan op de voorgrond. Ook andere neurologische ziekten zijn in verband gebracht met voorgaande dengue virus infectie, zoals GBS, myositis en neuralgische amyotrofie. Bewijs voor een causaal verband is bij deze aandoeningen beperkt.
- **Toscane encefalitis virus (TEV)** en komt veel voor in Zuid-Europa. Het heeft een incubatietijd van ongeveer 2 dagen tot 2 weken en kan zowel een meningitis als encefalitis geven, in zeldzame gevallen ook stroke en hydrocephalus [10]. Overweeg dit dus bij reizigers uit de mediterrane gebieden.
- **Chikungunya (CHIKV)** komt voor in Centraal en Zuid-Amerika en in mindere mate in Afrika en Zuid-Azië. Hoewel CHIKV zelden een encefalitis geeft, is er meer bewijs voor

een dergelijk verband dan voor DENV [15]. Daarnaast hebben patiënten prominente atralgieën of myalgieën. Ook myelitis en GBS zijn beschreven.

- **Tick-borne encefalitis virus (TBEV)** is de meest voorkomende encefalitis als gevolg van een tekenbeet in Europa en komt vooral voor in Oost- en Noord-Europa, met een hoge incidentie rondom Stockholm in Zweden en Karinthië in Oostenrijk. In Nederland zijn tot op heden enkele casussen beschreven, maar is het virus aangetoond in teken. Klinisch wordt vaak ook een tremor, hersenzenuwuitval ofwel een flaccid paralysis gezien [16]. Viraal genoom is enkel aantoonbaar in de prodromale fase; zodra neurologische symptomen ontstaan is serologie van diagnostisch belang.

Differentiaal diagnose

Indien de PCR op HSV in de 1^e LP negatief is (bij een sterke klinische verdenking), zullen in afwachting van de mogelijkheid tot een 2^e LP met PCR ook andere oorzaken van encefalitis moeten worden overwogen, zie ook bijlage 1. Te denken valt aan andere microbiële verwekkers en auto-immuungemedieerde oorzaken. Bij dit laatste is er vaak meer sprake van een subacuut beloop (< 3 maanden) met geheugenproblemen en ook psychiatrische klachten. Het aantal neuronale antistoffen dat met een encefalitis is geassocieerd is inmiddels groot. De belangrijkste is anti-NMDAR-encefalitis die klinisch nauwelijks te onderscheiden is van HSV1 encefalitis. MRI kan hierbij soms helpen. Andere auto-immuungemedieerde oorzaken van een encefalitis zijn antistoffen gericht tegen: LGI-1 en CASPR2, GABA_AR en GABA_BR, anti-GAD en de klassiek paraneoplastische antistoffen gericht tegen intracellulaire antigenen (zoals anti-Hu enanti-Ma) en bij het klinisch beeld van een Bickerstaff encefalitis kunnen antistoffen gericht zijn tegen GQ1b. Zie hiervoor ook de richtlijn auto-immuunencefalitis.

Denk bij microbiële verwekkers aan bijv. Listeria, waarbij vaak een relatief laag celgetal en negatieve liquorkweek gevonden wordt; en tuberculose waarbij ook vaak een monocyttaire pleiocytose gevonden wordt.

Denk ook aan andere mimics van een encefalopathie zoals [4]:

- Infectieus: systemische sepsis met encefalopathie
- Inflammatoir: vasculitis, SLE met CZS betrokkenheid, Behcet, neurosarcoïdose
- Metabool: hypoglycemie, hyponatriemie, hepatische encefalopathie
- Neoplastisch: (leptomeningeale) metastasen, primaire hersentumor (laaggradig glioom)
- Toxisch: mediamenteus, intoxicaties
- Overig: status epilepticus agv andere oorzaak, cerebrale ischemie/bloeding, psychiatrisch

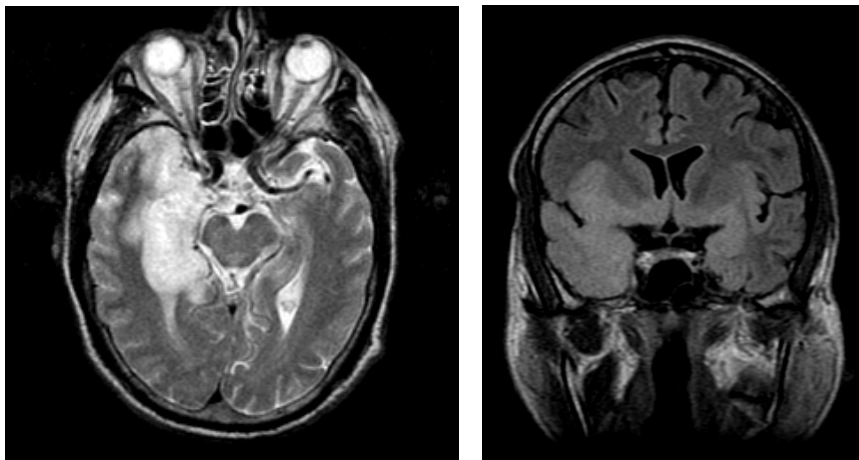
Beeldvorming

- HSV1

In het geval van HSV1-encefalitis toont CT-scan op de eerste drie dagen na het begin van de neurologische verschijnselen vaak geen afwijkingen. De MRI-scan is gevoeliger en kan al in een vroege fase de karakteristieke enkel of dubbelzijdige temporale hyperintense laesies tonen op T2 en FLAIR opnames. Een vrijwel pathognomonische afwijking is de T2-hyperintense laesie in de gyrus cinguli (figuur 2). Tevens worden bij herpesvirussen veel vaker SWI-afwijkingen gevonden ten opzichte van andere oorzaken van encefalitis.

Figuur 2. MRI bij patiënt met HSV-encefalitis

Links T2: hyperintense laesie rechts temporaal. Rechts FLAIR: laesie bitemporaal, gyrus cinguli.



- HSV2

Hierbij worden vaak meer diffuse signaalintensiteiten gevonden in vergelijking met HSV1, met hierbij periventriculaire wittestofafwijkingen en juist sparing van de mediale temporale en inferieure frontaalkwabben [1].

- VZV

Naast temporale afwijkingen kan een MRI-scan ischemische of hemorragische infarcten tonen als gevolg van large-vessel arteritis, wat vaak gezien wordt als complicatie bij en VZV-infectie.

- Arbovirussen

In het geval van arbovirusencefalitis kunnen de MRI-afwijkingen gezien worden in de diepe grijze stof: hersenstam, basale kernen en de thalamus. Ook het cerebellum kan betrokken zijn. Bij het West Nile virus kan daarnaast aankleuring worden gezien van de leptomeningen en periventriculaire gebieden [1].

- EBV

De MRI is vaak diffuser afwijkend met afwijkingen temporaal en cerebellair.

- JC virus

Dit virus veroorzaakt een progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) met multipele, bilaterale, ovale of ronde subcorticale witte stof afwijkingen die hyperintens zijn op T2 en FLAIR, zonder aankleuring. Typisch zijn deze laesies pariëto-occipitaal gelokaliseerd. In een later stadium worden uitgebreide confluerende laesies gezien.

Belangrijke differentiaaldiagnose

- ADEM

Een CT-hersenen is normaal in 40% van de gevallen; ook hiervoor geldt dat een MRI-scan sensitiever is [1]. Typisch zijn multifocale, meestal bilaterale, asymmetrische, grote, hyperintense laesies op T2 en FLAIR die zowel de grijze als witte stof aandoen. Er kan ook aankleuring worden gezien van de laesies, evenals van de hersenzenuwen.

- Auto-immuunencefalitis

Ook hier kunnen hyperintense afwijkingen op T2 en FLAIR worden gezien in de mediale temporaalkwabben, meestal uni- of bilateraal, maar vaak minder uitgebreid dan bij een virale encefalitis. In de regel worden hier geen SWI afwijkingen gezien. Onderscheid kan lastig zijn met HSV. Overigens kan de (eerste) MRI ook volledig normaal zijn.

Alleen anti-GABA_AR encefalitis laat andere MRI-afwijkingen zien, meer gelijkend op anti-MOG encefalopathie of ADEM (zie hierboven).

Liquordiagnostiek

Het advies voor het inzetten verwekkers, de flowchart de volgen in bijlage 2.

- Moleculaire diagnostiek (PCR)

De gouden standaard voor de diagnose virale encefalitis is het aantonen van specifiek DNA/RNA van het virus in liquor middels PCR [1]. Ten aanzien van HSV kan herhalen van de LP op dag 2-10 alsnog een positieve PCR opleveren (ook tijdens behandeling met aciclovir). De PCR blijft positief bij ongeveer 80% van de patiënten in de 1^e week na het starten van aciclovir [8]. De PCR is niet sensitief genoeg voor de diagnostiek van alle vormen van virale encefalitis.

- Serologie

Intrathecale antistofproductie kan bijdragen aan diagnostiek van virussen waarvan de virale load minder hoog is en/of de viremie van korte duur is (oa. arbovirussen), welke dieper in het brein repliceren (bv. influenza), of indien de klachten al langer bestaan (bv. VZV). Ook zijn er virussen met een bifasisch beloop waarbij op het moment van neurologische klachten meestal geen genoom meer kan worden aangetoond in de liquor (zoals bij TBEV). Voor het bepalen van serum-liquor serologie (antistof index) dient altijd zowel serum als liquor te worden ingestuurd bij voorkeur van hetzelfde afnamemoment, maar met een maximaal verschil van 48u in afnametijd. Een antistofindex kan worden bepaald voor arbovirussen (zoals chikungunya en TBEV), VZV, HSV, enterovirussen, CMV, EBV, mazelen, bof en rubella.

Vraag serologie samen aan met IgG en albumine in serum en liquor (IgG-index); om de doorlaatbaarheid van de bloed-hersen-barrière in kaart te brengen. Dit om een betrouwbare interpretatie te doen van gevonden antistoffen.

Bij VZV-gerelateerde encefalitis lijkt detectie van antistoffen zelfs een hogere sensitiviteit te hebben dan PCR; vraag ze daarom altijd simultaan [5].

Voor de meeste arbovirussen geldt ook dat serologie een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft dan PCR, en neemt de seropositiviteit met 10% per dag toe gedurende de eerste ziekte-week.

Overweeg herhaaldelijke LP's bij een sterke klinische verdenking [5]. Als serologie wordt ingezet dan is het van belang om dit te herhalen na 2-4 weken om seroconversie ofwel toename antistoffen aan te tonen [1].

- Overige materialen

Het is zinvol om in de vroege fase naast serum en liquor overige materialen af te nemen, zoals urine, faeces, keelwat, omdat dit de diagnostiek in een latere fase kan ondersteunen. Materiaal kan worden ingestuurd naar de virologie onder vermelding "spijt".

- Next generation sequencing is een nieuwe techniek waarbij het mogelijk is het virusgenoom op te sporen, maar op dit moment is de waarde voor de klinische diagnostiek nog onbekend.

Consult immunologie

Indicaties voor het consulteren van de immunoloog ter analyse van een onderliggende immunodeficiëntie zijn (indien HIV is uitgesloten):

- Patiënten met een atypische verwekker die voorkomt bij een verlaagde immuunstatus.
- Patiënten met een recidief virale encefalitis (cave bij HSV-1 is secundaire achteruitgang vaak het gevolg van een secundaire auto-immuniteit en niet een recidief infectie).

Behandeling

Antivirale therapie

- HSV

Aciclovir is de behandeling van 1^e keuze bij een HSV encefalitis. Hoe eerder wordt behandeld, hoe effectiever en hoe meer reductie van morbiditeit en mortaliteit [1]. De standaard dosis is 3dd 10 mg/kg intraveneus gedurende 14 dagen. Bij persisterende klachten ofwel een immunogecompromitteerde patiënt dient 21 dagen te worden behandeld.

Controleer tijdens behandeling met aciclovir regelmatig de nierfunctie aangezien hoge doseringen toxisch kunnen zijn. Daar komt bij dat aciclovir voor ongeveer 80% renaal geklaard wordt en hierdoor bij een slechte nierfunctie toxische spiegels in bloed kunnen ontstaan die een encefalopathie kunnen

induceren [1]. Wij adviseren dagelijks de diurese te controleren en minimaal 3x week de nierfunctie te controleren. Pas hierop zo nodig de dosis aan volgens het farmacotherapeutisch kompas. Resistentie tegen aciclovir is beschreven bij immuun-gecompromitteerde patiënten die langdurige ACV profylaxe ontvangen. Overweeg daarom bij onvoldoende respons in deze patiënten een resistentiebepaling aan te vragen en/of aciclovir te switchen naar foscarnet 60 mg/kg 3dd of 90 mg/kg 2dd i.v. gedurende 21 dagen [1]. Dit altijd in overleg met de viroloog. Een hogere dosis aciclovir (15 mg/kg 3dd) ofwel langdurige behandeling met valaciclovir (3 maanden) leidt bij volwassenen niet tot een betere outcome [7].

- VZV

Behandeling met aciclovir 3dd 10 mg/kg gedurende 14-21 dagen.

- Arbovirussen

Hiervoor is nog geen effectieve behandeling beschikbaar [20] en wordt ondersteunende therapie gegeven.

- CMV

Encefalitis tgv een infectie met CMV is moeilijk te behandelen. Er is weinig evidence in de literatuur (enkel ongecontroleerde studies). Monotherapie met ganciclovir of foscarnet alleen blijkt uit onderzoek niet te leiden tot een betere overleving [1]. Het huidige advies in de Europese richtlijn is een combinatie van ganciclovir 5 mg/kg i.v. 2dd + foscarnet 60 mg/kg 3dd als inductietherapie gedurende 3 weken, gevolgd door onderhoudsbehandeling monotherapie een van beide middelen. De totale behandelduur betreft 6 weken.

- EBV

Ook hiervoor geldt dat er weinig evidence is voor de behandeling. Het meeste bewijs is er voor ganciclovir 2dd 5 mg/kg i.v. gedurende minimaal 3 weken.

- HHV6

Een HHV6-encefalitis dient te worden behandeld met met Ganciclovir 2dd 5mg/kg i.v. of Foscarnet 3dd 60mg/kg i.v. gedurende 21 dagen [6], echter zijn ook hier geen controleerde studies voor gedaan. Bij een slechte klinische respons voortzetten tot maximaal 6 weken. Cidofovir heeft geen plaats in de behandeling van virale encefalitis, vanwege het feit dat dit middel de bloed-hersenbarrière niet tot nauwelijks passeert.

Corticosteroïden

Dexamethason kan in het geval van VZV worden overwogen indien bijkomende vasculaire complicaties (dexamethason 4dd 10mg gedurende 4 dagen), al is het therapeutische effect nooit in gecontroleerde studies aangetoond [1,3,6].

Epilepsie

Een groot deel van de patiënten ontwikkelt symptomatische epilepsie. Behandel dit conform de richtlijn 'Epilepsie'.

Complicaties

Secundaire complicaties bij een virale encefalitis komen vaak voor. Denk aan: cerebrale ischemie, cerebraal oedeem met secundair verhoogde intracraniale druk, sinustrombose, insulten, SIADH, aspiratiepneumonie, bovenste tractus digestivus bloeding, UWI's en diffuse intravasale stolling [1,7].

Prognose

De prognose is zeer variabel en hangt af van onder andere het type virus, de behandelbaarheid en de immunstatus van de gastheer [1].

In het geval van HSV is de mortaliteit zo'n 70% zonder behandeling. Aciclovir vermindert de mortaliteit tot 20-30% [1]. Een aanzienlijke morbiditeit blijft, waarbij ongeveer de helft neurologische klachten blijft houden. Ongunstige prognostische factoren bij een virale encefalitis ongeacht de verwekker zijn: leeftijd > 65 jaar, lage EMV-score bij opname (<8), immuun-gecompromitteerde patiënt en noodzaak tot opname op de intensive care [21]. In geval van HSV zijn daarnaast ook

diffusierestrictie op MRI en te late start aciclovir (>24u na start klachten) geassocieerd met een slechtere uitkomst. Tweederde van de overlevenden met HSV houdt ernstige restschade, waaronder geheugenstoornissen (70%), gedrags- en karakterveranderingen (45%), dysfasie (40%) en epilepsie (25%) [3].

De prognose van een arbovirus-encefalitis is sterk afhankelijk van het type virus. Ongeveer 20-30% van de patiënten met een Japanse encefalitis overlijdt en ongeveer 10% van de patiënten met West Nile virus. Daarnaast hebben ongeveer 50% van de patiënten met een arbovirusinfectie restverschijnselen [10].

Het is belangrijk om restschade in kaart te brengen en te vermelden in de ontslagbrief. Overweeg een neuropsychologisch onderzoek en een consult van de revalidatie-arts.

Preventie

Momenteel zijn er universele vaccinatieprogramma's voor polio, rabiës, VZV, mazelen, bof en influenza. Reizigers naar endemische gebieden wordt geadviseerd zich te vaccineren tegen Japanse encefalitis en vaccinaties tegen Tick-borne encefalitis. Vaccins tegen West Nile virus, dengue en Zika virus zijn momenteel nog in ontwikkeling [1,2]. In het buitenland is al wel een vaccin tegen dengue beschikbaar (Dengvaxia).

Denk ook aan de meldingsplicht van sommige virussen bij het RIVM!

Recidief en secundaire auto-immuniteit

Recidiverende klachten na een doorgemaakte herpes encefalitis zijn gerapporteerd bij 10-25% van de volwassen patiënten [22]. Hiervan berust een deel op reactivatie van het virus, maar vaker zijn deze het gevolg van een auto-immuunencefalitis. Ongeveer 30% van de patiënten met een doorgemaakte herpes encefalitis ontwikkelt antistoffen tegen de NMDA-receptor [5] maar zij krijgen niet allemaal de bijbehorende kliniek. Een nieuwe MRI-hersenen en herhaalde LP kan helpen bij het onderscheid tussen een HSV reactivatie en anti-NMDAR encefalitis. Een bewegingsstoornis, met name orofaciale dyskinesieën en athetose, komt vaker voor bij anti-NMDAR encefalitis, en met name bij kinderen. Volwassenen hebben vaker uitgesproken cognitieve en gedragsproblemen. Een positieve PCR voor herpes in liquor met nieuwe necrotisch-hemorragische laesies op MRI pleit sterk voor een recidief HSV [23].

REFERENTIES

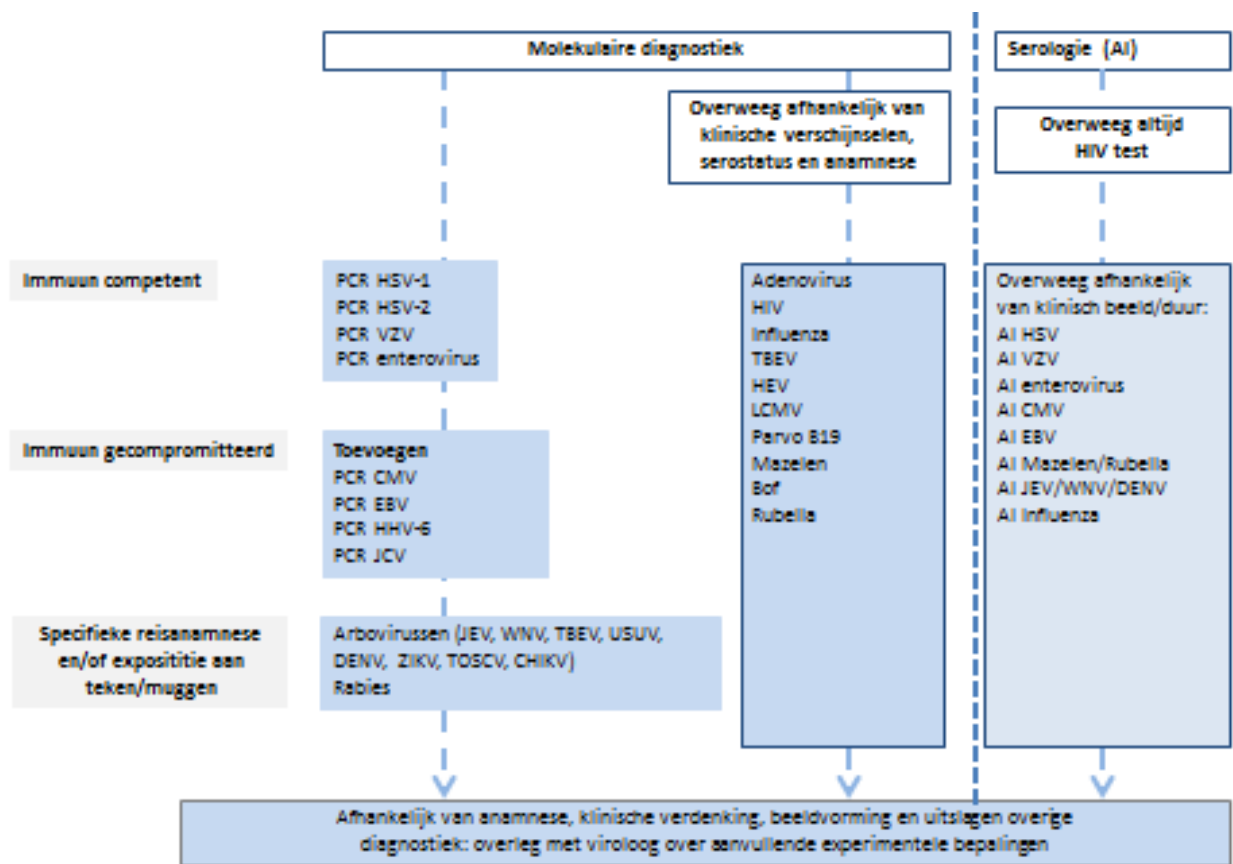
- 1) Steiner I. et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 999-1009.
- 2) Portegies P. Encefalitis. *Nervus* 2018; jaargang 3 december; 6-11.
- 3) Steiner I. et al. EFNS. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005; 12: 331-343.
- 4) Solomon et al. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clinical Medicine* 2018 Vol 18. No 2: 155-9.
- 5) Venkatesan et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57(8):114-28.
- 6) Tunkel A.R. et al. IDSA Guidelines. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303-327.
- 7) Tyler et al. Acute viral encephalitis. *N Eng J Med* 2018; 379: 557-66.
- 8) Solomon T. et al. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 2007; 7: 288-305.
- 9) Kennedy P.G.E. Viral encephalitis. *J Neurol* 2005; 252: 268-272.
- 10) Venkatesan et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* 2019; 393: 702-16.
- 11) Boerman R.H. Virale herseninfecties. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie* 2007; 104:12-19.
- 12) Holbrook et. al. Historical perspectives on flavivirus research. *Viruses* 2017, 9(5),97.
- 13) Solomon et al. Flavivirus encephalitis. *N Eng J Med* 2004 Jul 22;351(4):370-8.
- 14) Carod-Artal et al. 2013. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurology* 2013, Sep;12(9):906-919.
- 15) Metha et al. The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. *Reviews in medical virology* 2018 May;28(3);e1978.
- 16) De Bruijn et al. Tick-borne'-encefalitis bij verminderde afweer. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2015;159: A9067.
- 17) Meijer et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis. *JMM Case Rep* 2016 Dec 19;3(6).
- 18) Tian et al. Brain infection by hepatitis E virus probably via damage of the blood-brain barrier due to alterations of tight junction proteins. *Front Cell Infect Microbiol* 2019 Mar 19;9:52.
- 19) Watanabe et al. Acute encephalitis and encephalopathy associated with human parvovirus B19 infection in children. *World J Clin Pediatr* 2015 Nov 8;4(4):126-34.
- 20) Solomon et al. Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:821-6.
- 21) Singh et al. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol* 2016; 263:277-89.
- 22) Bale et. Al. Relapse in herpes simplex encephalitis: It's not just about the virus. *Neurology* 2015 Nov 17;85(20):1730-1.
- 23) Nodasine et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Developmental medicine and child neurology* 2017, 59:796-805.

BIJLAGE 1 - Differentiaal diagnose obv klinische verschijnselen [7].

Table 2. Focal and Generalized Profiles of Encephalitis and Their Causes.*

Profile	Unknown Cause	Viral Cause	Infectious Nonviral Cause	Noninfectious Cause	Possible Viral Cause	Possible Nonviral Cause	Selected Other Noninfectious Causes
			<i>percent</i>				
Focal (% of total focal syndromes)							
Temporal lobe (53%)	52	34	10	4	HSV, VZV, enterovirus, EBV, HHV-6, influenza A or B virus	TB, mycoplasma, balamuthia, prion, RMSF, syphilis, fungal infection	Tumor, vasculitis or other vascular cause, autoimmune cause, paraneoplastic syndrome
Cerebellar (25%)	72	8	7	13	EBV, enterovirus, rotavirus, adenovirus, HCV	Mycoplasma	Paraneoplastic syndrome, autoimmune cause, vascular cause, neoplasm
Extrapyramidal or movement disorders due to thalamic or basal ganglia lesions (13%)	66	17	6	11	Respiratory viruses, EBV, WNV, enterovirus, HSV, VZV, HHV-6, SSPE	TB, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , mycoplasma, prion	Autoimmune cause, paraneoplastic syndrome, neoplasm, metabolic or toxic cause, vascular cause
Hydrocephalus (9%)	25	16	50	9	Enterovirus, parainfluenza virus, adenovirus	TB, fungal infection, bacterial infection	Sinus thrombosis
Generalized (% of total generalized syndromes)							
Multifocal white-matter lesions (36%)	63	19	12	6	Enterovirus, adenovirus, influenza A virus, WNV, HIV, EBV, VZV, HSV, SSPE, HMPV, rotavirus	<i>Balamuthia mandril-laris</i> , bartonella, mycoplasma	MS, NMO, ADEM, CNS lymphoma
Intractable seizures (19%)	72	15	10	3	Enterovirus, EBV, rotavirus, adenovirus, HSV, HHV-6	Mycoplasma	Metabolic or toxic cause
New-onset psychosis (15%)	59	16	6	19	HCV, HSV, VZV, enterovirus, rabies virus, influenza A virus	Bartonella, prion	Psychiatric cause, autoimmune cause, SLE
Diffuse cerebral edema (14%)	68	21	11	0	Influenza A or B virus, VZV, enterovirus, HSV, HMPV	Mycoplasma	
Recurrent or chronic inflammatory CNS disease (9%)	55	7	10	28		Mycoplasma	MS, vasculitis, autoimmune cause
Seizures with rapid recovery (7%)	36	28	32	4	EBV, enterovirus, adenovirus, influenza A or B virus	Bartonella, mycoplasma	Metabolic or toxic cause, epilepsy

BIJLAGE 2 – Flowchart liquordiagnostiek



BIJLAGE 3 – Afname diagnostische materialen bij verdenking virale encefalitis

Afname diagnostische materialen bij verdenking virale encefalitis		
Diagnostiek	Acute fase (< 1 week na ontstaan klachten)	Follow up (minimaal 2 weken na eerste materiaal)
Moleculair	liquor urine faeces keelwat volboed	
Serologie	gepaard liquor-serum	serum