

De weg kwijt? - Een desoriënterende casus

E. den Drijver- aios MMB ETZ Tilburg



5/7/2019

1

Casus

72-jarige man met

Voorgeschiedenis/

- 1964 SAB wv trepanatie en clip in situ
- 1980 nefrotisch syndroom bij membraanuze nefropathie wv oa chlorambucil en cyclofosfamide in verleden icm prednison enkel partiële remisie. Sinds maart 2015 combinatie van mycopenolaat mofetil (2dd500mg) en prednison 5mg 1x per 2 dgn.
- 2007 Morbus Parkinson wv levodopa/carbidopa
- 2017 2x Nanogam (indicatie?)

5/7/2019

2

Casus

Patiënt kon tot september nog autorijden, financiën bijhouden etc

Eind november 2018 in Jeroen Bosch Ziekenhuis ivm

- Futloos en somber sinds verhuizing enkele maande eerder
- Verward, eet en drinkt niet meer, neemt medicatie niet goed, is gedesoriënteerd
- Incontinentieklachten voor urine
- Roodheid linker elleboog
- Geen koorts, crp 90 mg/L

5/7/2019

3

Casus

Wat speelt hier?

- Delier bij urineweginfectie of cellulitis?
- Snel progressieve dementie?
- Bijwerkingen levodopa/carbidopa?
- Iets anders?

5/7/2019

4

Casus

Aanvullend onderzoek

- Urinekweek 2x negatief
- Cellulitis behandeld met clindamycine
→ roodheid verdwenen maar overige klachten blijven bestaan
- CT-cerebrum status na trepanatie rechts, nu links frontaal massa (4,6 cm) met oedeem en compressie zijventrikel

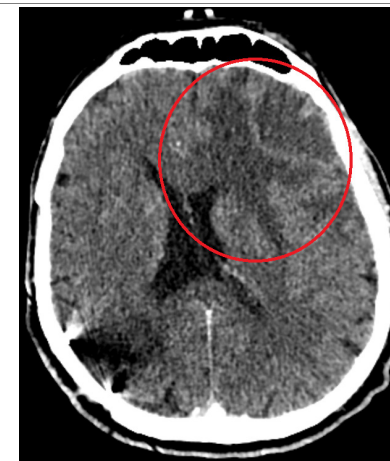
Aanvullende onderzoek

	10-12-2018 13:49
Ureum	10,1 (H)
Enz. kreatinine	173 (H)
GFR (MDRD) man, berekening gebaseerd op Enz. kreat	34 (L)
GFR (CKD-EPI)	33 (L)
Natrium	145
Kalium	4,4
Bilirubine totaal	3
Alkalische Fosf.	70
GGT	12
ASAT	19
ALAT	volgt
LDH	188
CRP	37 (H)
Hemoglobine	5,7 (L)
Hematocriet	0,30 (L)
MCV	86
MCH	1,62 (L)
MCHC	18,8 (L)
Erytrocyten	3,53 (L)
leukocyten	4,6
Trombocyten	204

5/7/2019

5

Casus



5/7/2019

6

Casus

Verdenking maligniteit (astrocytoom, lymfoom, metastase) of hersenabces

Verwijzing ETZ voor punctie /mini craniotomie 10-12

-OK verslag:

- 1-gats trepanatie net boven en deels op het orbitadak. Openen van de dura mater en pogen opzuigen abces, komt geen pus. Verruimen incisie en afname korrelig weefsel met ringpincet voor PA en kweek.
- Iom MMB benzylpenicilline 6 dd 2 milj. IE i.v en metronidazol 3dd500 mg i.v. om hersenabces in te dekken
- Aanmelding neuro-oncologie bespreking
- Neurochirurg start dexamethason (2dd8mg) op 11-12

5/7/2019

7

Casus

Aanvullende diagnostiek hier

BK 10-12:	Negatief
HIV 10-12:	Negatief
Toxoplasma IgG/IgM 10-12:	IgG positief (>250 IE/ml), IgM negatief
Nocardia (vocht) hersenen 10-11:	Negatief
Kweek (vocht) hersenen 10-11:	Negatief
Kweek (vocht) schimmel 10-11:	Negatief
TBC auramine en PCR 10-12:	Negatief

Op 14/12 verzoek infectioloog toxoplasma PCR toevoegen

5/7/2019

8

Casus

Pathologie verslag:

Doorsneden door op ruime serie gesneden fragmenten, ingenomen door necrotisch materiaal met op enkele plaatsen enkele infiltraatcellen. Daarnaast een 2-tal kleine vitale fragmentjes, welke niet aankleuren voor MNF116, GFAP en S100. In de diepere sneden zijn deze fragmentjes niet meer aanwezig. Het betreft necrose, waarbij wordt gedacht aan tumor necrose. Geen tekenen van een abces.

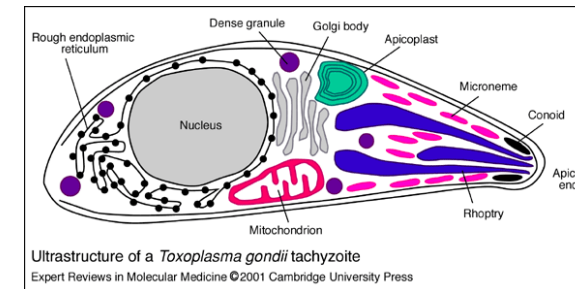
5/7/2019

9

Casus

Maar dan!

Toxoplasma PCR ct-waarde 26,4



5/7/2019

10

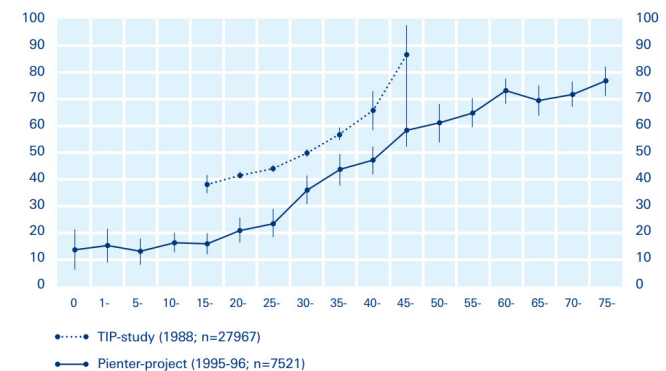
Toevallig bradyzoiet cyste gepuncteerd?

- 2x liquor 16/12: Toxoplasma PCR ct-waarde 34,6 en 37,2
- Beschouwd als sterk aanwijzing voor cerebrale toxoplasmose
- Start pyrimethamine, sulfadiazine en folinezuur

5/7/2019

11

Seroprevalentie Pieterstudie

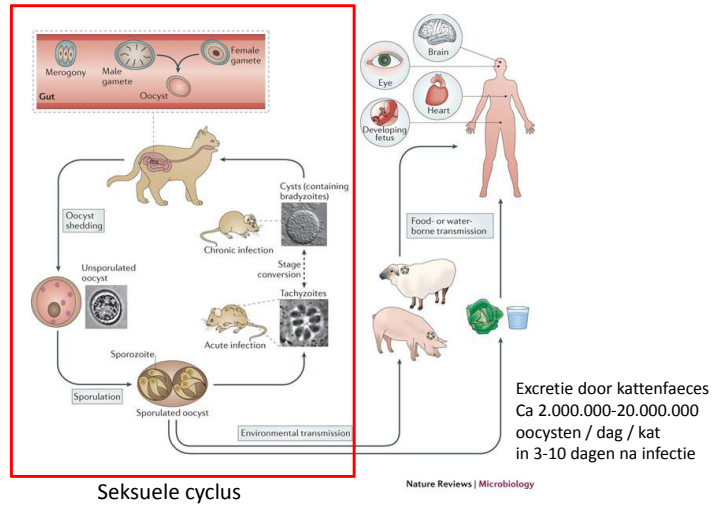


Figuur 1 leeftijdsspecifieke seroprevalentie van *T. gondii* in de Pienterstudie (1995–1996) en de TIP-study (1987–1989)

5/7/2019

12

Toxoplasma gondii cyclüs

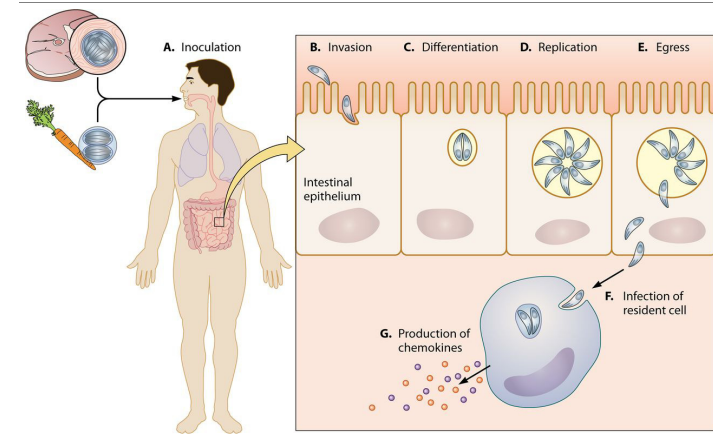


Hunter et al, Nat Rec Mic, 2012

5/7/2019

13

Inoculatie van toxoplasma

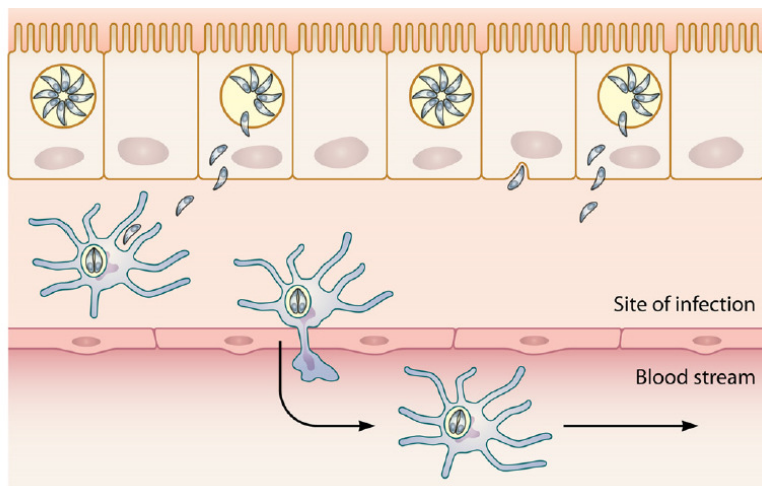


Pittman et al, MMBR, 2015

5/7/2019

14

Migratie van tachyzoïeten

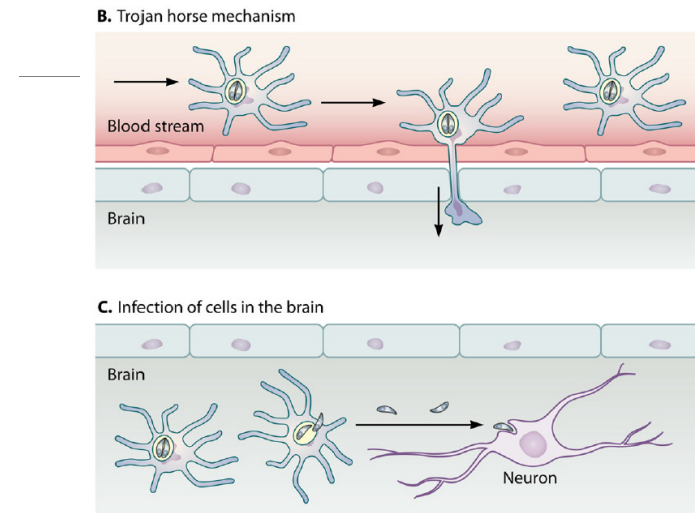


Pittman et al, MMBR, 2015

5/7/2019

15

Infectie van hersenweefsel



Pittman et al, MMBR, 2015

5/7/2019

16

Tachyzoïet naar bradyzoïet cyste

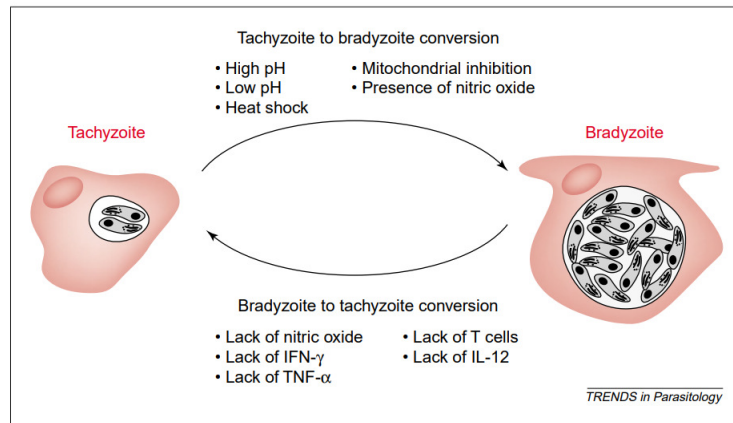


Fig. 1. Factors associated with tachyzoite and bradyzoite interconversion. Process of stage conversion or differentiation is reversible, even within a single host, and is responsible for establishing chronic disease associated with bradyzoites. Reactivation of disease is associated with tachyzoites. Abbreviations: IFN, interferon; IL, interleukin; TNF, tumour necrosis factor.

Lyons et al, TrendsPar, 2002

5/7/2019

17

Bradyzoïet naar tachyzoïet

- HIV
- Transplantatie patiënten
- Foetaal
- Oculair (immuun competent)
- Orale immunosuppressiva?
- Ouderen?

5/7/2019

18

Orale immuunsuppressiva

Table 3. Effect of immunosuppressive drugs on T cells and immunoglobulin (Ig) levels.

Drug	T cells	Ig
Ciclosporin A	↓CD4 T cells	Total Igs not significantly altered, but specific antibody levels may fall
Tacrolimus	↓CD4 T cells	Total Igs not significantly altered, but specific antibody levels may fall, usually less than with ciclosporin
Sirolimus	↓CD4 T cells	Not established hypogammaglobulinaemia seen when used with mycophenolate
Everolimus	↓	Not established
Mycophenolate	↓	May cause hypogammaglobulinaemia
Azathioprine	↓	May cause severe hypogammaglobulinaemia
Methotrexate	↓(variable counts)	May cause hypogammaglobulinaemia (rare)
Cyclophosphamide	↓(CD8 more than CD4)	May cause hypogammaglobulinaemia
Glucocorticoids	↓(CD4 more than CD8)	↓IgG and IgA levels with long-term use

Khan et al, ClinMed, 2006

5/7/2019

19

Mycofenolzuur

- T-cel en B-cel depletie door specifieke remming van S fase van de celcyclus

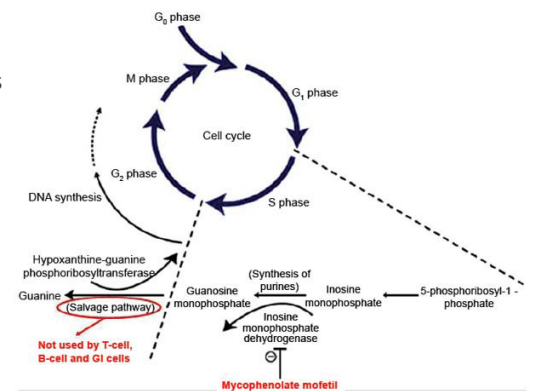


Fig. 1: Diagram showing the mechanism of action of Mycophenolate. IMPDH is the enzyme inhibited by Mycophenolate, arresting the cell cycle in the S phase. All cells of the body except lymphocytes and GI cells use the salvage pathway with help of the enzyme HGPRT to complete the cell cycle.

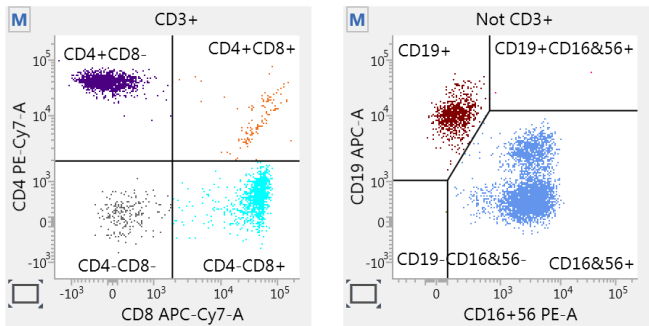
Aiyangar et al, JAPI, 2010

5/7/2019

20

Casus

Lymfopenie met CD4 getal: 93 x 10⁶ /L



Casus

CD4 getal: 93 x 10⁶ /L

			ref. waarden
Lymphs		461	1100 - 2500
CD3+	37.53	173	700 - 1900
CD3+CD4+	20.24	93	400 - 1300
CD3+CD4+ (excl. dual pos.)	18.67	86	
CD3+CD8+	16.27	75	200 - 700
CD3+CD8+ (excl. dual pos.)	14.69	68	
CD3+CD4+CD8+	1.57	7	
CD3+CD4-CD8-	2.59	12	
CD19+	12.23	56	100 - 400
CD3-CD16+CD56+	50.19	232	100 - 400

Eerdere casus

Case report	Age (years)	Gender	Immunosuppression regimen	Disease	Outcome
Bernardo et al. [2015]	77	Male	Prednisone 20 mg qod MMF 1500 mg qd	Myasthenia gravis	Died 2 months after symptom onset
	72	Female	MMF 1500 mg BID Prednisone 10 mg qd Rituximab 1000 mgs	Inflammatory myopathy	Died 2 months after symptom onset
Pistacchi et al. [2016]	48	Female	MMF 1000 mg BID Prednisone 50 mg qd	Undifferentiated connective tissue disease	Died 2 weeks after presenting
Sasson et al. [2016]	54	Female	MMF 1000 mg BID Prednisolone 12 mg qod IVIg qmonthly, 4 mg/kg	Myasthenia gravis, TWI	Alive at time of publication with interval decrease in brain lesion sizes
Ramasra et al. [2017]	37	Female	MMF 1500 mg qd Prednisone 10 mg Hydroxyl chloroquine	SLE	Alive at time of publication
Singer et al. [2018]	70	Female	MMF 500 mg BID Prednisone qod	Myasthenia gravis	Alive 2 months after symptom onset with interval decrease in brain lesion sizes

Note=IVIg: intravenous immunoglobulin; qod: once every other day; qd: once daily; BID: twice daily; qmonthly: once a month
a - Received 2 doses 8 weeks prior to presentation

Andere orale immunosuppressiva en TE

Casus beschreven oa bij:

- Ciclosporine (Nakamura et al, 2005)
- Infliximab (Young et al, 2005)
- Rituximab (Safa et al, 2013)
- Adalimumab (Nardone et al, 2014)
- Methylprednisolon (Pagavalan etl, 2011)

Take home message en discussie

- Cerebrale toxoplasmosis komt ook voor bij orale immunosuppressiva
- Langdurig gebruik van orale immunosuppressiva kan T-cel subpopulaties fors onderdrukken
- Wat is de beste manier om cerebrale toxoplasma te detecteren? Kan een weefsel biopsie ook positieve PCR geven bij een bradyzoïet cyste?
- Is het verstandig om patiënten met orale immunosuppressiva te screenen op toxoplasmosis?

Vragen?

