

## Een patiënt met ernstige virale myositis na griep

M.Hoeksma, M.C.van Baasbank, J.A.Remijn, G.J.H.M.Ruijs en L.Veenhuizen

Een 16-jarig meisje presenteerde zich op de Spoedeisende Hulp met spierpijn in aansluiting op een griepepisode. Laboratoriumonderzoek duidde op ernstige rhabdomyolyse en nefritis. Een auto-immune myositis was niet waarschijnlijk op basis van afwezigheid van antinucleaire antistoffen, waarop de in eerste instantie ingestelde therapie met prednisolon na een week werd gestaakt. Patiënte knapte goed op en kon na 2 weken worden ontslagen met fysiotherapie. Er bleken hoge titers in de complements-bindingsreactie tegen influenza-B-virus aanwezig, respectievelijk 1:125 op dag 10 na de eerste ziektedag en 1:250 op dag 25. Virale myositis is een zeldzaam ziektebeeld dat voorkomt in aansluiting op een voor het eerst doorgemaakte virusinfectie, met name na influenza. Meestal presenteren kinderen zich met pijnlijke kuiten en verdwijnen deze klachten spontaan binnen enkele dagen. Soms echter treedt ernstige rhabdomyolyse op, waarbij acuut nierfalen met soms fatale afloop is beschreven.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:436-9

In 1957 werd voor het eerst beschreven dat zich bij kinderen na een virale infectie een ontstekingsreactie van de spieren kan ontwikkelen, met als typische manifestatie pijnlijke kuiten: myalgia cruris epidemica.<sup>1</sup> Meestal kent dit ziektebeeld een benigne beloop, waarbij de pijn beperkt blijft tot de kuitspieren en waarbij deze binnen enkele dagen weer vermindert. In sommige gevallen is het beloop echter foudroyant en zijn ernstige complicaties mogelijk.<sup>2</sup>

In dit artikel beschrijven wij de casus van een meisje van 16 jaar dat, na een influenzavirusinfectie, een ernstige myositis kreeg met rhabdomyolyse en acute glomerulaire beschadiging.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 16-jarig meisje, presenteerde zich 's nachts op de Spoedeisende Hulp van ons ziekenhuis. In de voorafgaande week was zij griepig geweest, met klachten van oorspijn, hoofdpijn, hoesten en misselijkheid. Zij had daarbij enkele dagen koorts. Toen zij 1 dag koortsvrij was, kreeg zij spierpijn in benen en armen. Op de dag van presentatie, dag 2 van de spierpijn, kon zij minder goed lopen vanwege hevige kramp in de kuiten. Tevens was er heteroanamnestisch een geringe bewustzijnsdaling. De mictie was vermindert en de urine was donkerder van kleur. Eén dag voor presentatie had het vriendje van de patiënte de relatie verbroken; zij gaf aan dat er geen auto-intoxicatie in het spel was.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een wat apathisch, matig ziek meisje met een hartfrequentie van 104/min, een bloeddruk van 120/75 mmHg en een rectale temperatuur van 36,4°C. Bij onderzoek van hart, longen en buik werden geen afwijkingen gevonden. Patiënte had koude voeten met een matige capillaire vulling: 3 s. Bij palpatie waren de spieren in armen en benen pijnlijk, vooral in de kuiten. Tevens was er een diffuse zwelling van kuiten en enkels door 'non-pitting' oedeem. Exantheem of andere huidafwijkingen werden niet gevonden. Bij neurologisch onderzoek was de sensibiliteit intact. De spierrekingsreflexen waren verlaagd en de spierkracht was vermindert, met name distaal aan de benen; patiënte kon haar benen tegen de zwaartekracht in slechts enkele centimeters optillen.

Bij laboratoriumonderzoek werden de volgende uitslagen gemeten (referentiewaarden tussen haakjes): BSE: 25 mm/1e uur (< 20); C-reactieve proteïne (CRP): 98 mg/l (< 5); leukocyten:  $23,9 \times 10^9/l$  (4,0-10,0), bij differentiatie een verhoging van het aantal segmentkernige granulocyten met toxische korreling; glucose in vol bloed: 6,3 mmol/l; serumureum: 5,8 mmol/l (2,5-7,5); creatinine: 64  $\mu\text{mol/l}$  (53-106); natrium: 129 mmol/l (135-145); kalium: 5,6 mmol/l (3,5-5,0); lactaatdehydrogenase (LDH): 6785 U/l (< 450); aspartaataminotransferase (ASAT): 2946 U/l (< 40); alanineaminotransferase (ALAT): 766 U/l (< 45); creatinekinase (CK): 111.100 U/l (< 170). Kwalitatieve analyse van de urine toonde een positieve reactie voor albumine en bloed en een negatieve reactie voor ketonlichamen. In het urinesediment werden leukocyten, hyaliene cilinders, erythrocytencilinders en dysmorphe erythrocyten aangetroffen. Echodoppleronderzoek van beide benen liet geen afwijkingen van het veneuze systeem zien, met name geen trombose.

Differentiaaldiagnostisch dachten wij in eerste instantie aan spierpijn en dehydratie bij griep, het syndroom van Guillain-Barré, diepe veneuze trombose, en een psycho-

Isala Klinieken, Postbus 10.400, 8000 GK Zwolle.

Amalia Kinderafdeling: mw.M.Hoeksma, coassistent; hr.M.C.van Baasbank, assistent-geneeskundige; mw.L.Veenhuizen, kinderarts.

Klinisch-Chemisch Laboratorium: hr.dr.J.A.Remijn, klinisch chemicus i.o.

Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectieziekten: hr.dr. G.J.H.M.Ruijs, arts-microbioloog.

Correspondentieadres: mw.L.Veenhuizen (kindergeneeskunde@isala.nl).

sociaal probleem met mogelijke intoxicatie in verband met de verbroken relatie van patiënte. Na bekend worden van de laboratoriumuitslagen werd rbdomyolyse vermoed op basis van de meer dan 20 maal verhoogde CK, in combinatie met de positieve urinedip-uitslag voor bloed; die uitslag is overigens niet specifiek voor hemoglobine en kan ook op myoglobine duiden. Differentiaaldiagnostisch werd nu gedacht aan een myositisbeeld op basis van een virale infectie, dan wel op basis van een auto-immuunziekte. Een metabole oorzaak werd uitgesloten vanwege de afwezigheid van glucose en ketonen in de urine.

Vervolgens werd onderzoek naar antinucleaire antilichamen (ANA) ingezet, alsmede serologisch onderzoek naar het influenza-A-virus en influenza-B-virus en naar het parainfluenzavirus.

Na 1 dag was de spierkracht verder afgenomen in armen en benen, waarbij patiënte de benen niet meer tegen de zwaartekracht in kon bewegen. De kuiten veroorzaakten de meeste pijn en de voeten stonden in plantaire flexie. In het bloed waren de waarden van ASAT, ALAT, LDH en CK verder gestegen (figuur). Omdat een auto-immune myositis niet kon worden uitgesloten en patiënte klinisch verslechtering vertoonde, werd gestart met prednisolon 60 mg (1 mg/kg) per dag en met hyperhydratie met een vochtinname van 4 l per dag. In de dagen daarna knapte zij geleidelijk op: de pijnklachten en het krachtsverlies namen af en de laboratoriumuitslagen verbeterden (zie de figuur).

In de loop van de week werd de urine weer helder en werden er geen erytrocytencilinders meer in aangetoond. Bij het bekend worden van de negatieve ANA-titer werd de behandeling met prednisolon gestopt. Na 12 dagen kon patiënte het ziekenhuis in goede algemene conditie verlaten; zij kreeg fysiotherapie voorgeschreven. Uit het infectieziekte-serologisch onderzoek kwamen hoge titers in de comple-

mentbindingsreactie tegen influenza B naar voren, met op dag 10 na de eerste ziektedag 1:125 en op dag 25 1:250.

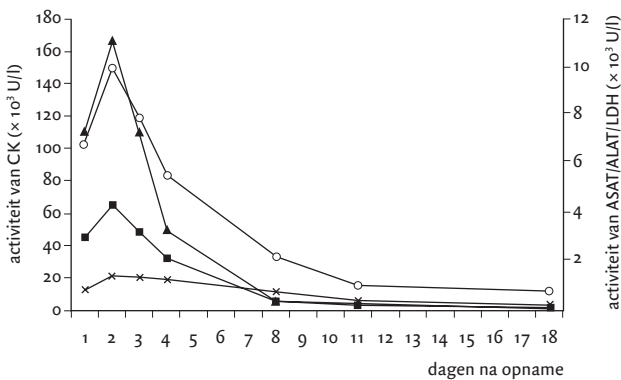
## BESCHOUWING

Virale myositis is een zeldzaam ziektebeeld met een wisselend beloop. In de literatuur is het onder diverse benamingen beschreven. De oorspronkelijke, reeds genoemde naam 'myalgia cruris epidemica' is later vervangen door de term 'benigne acute myositis op de kinderleeftijd' ('benign acute childhood myositis').<sup>3</sup> Gezien de kans op ernstige complicaties is de term 'benigne' wellicht misplaatst. Daarom wordt door andere onderzoekers de term 'influenzageassocieerde myositis' gebruikt.<sup>2</sup>

De incidentie van virale myositis is onbekend. In de literatuur zijn vanaf 1957 verschillende casussen beschreven. Meestal betrof het een infectie met het influenza-A-virus of influenza-B-virus.<sup>2-9</sup> Er is bij dit ziektebeeld een virale prodromale fase, gevolgd door een myositis. Typisch is het symptoom van pijnlijke kuiten, met een looppatroon dat gekenmerkt wordt door een breed gangspoor en plantaire flexie van de voeten.<sup>2-9</sup> Een sterke stijging van de activiteit van CK en andere spierenzymen treedt bij de meeste patiënten met virale myositis op; zo ook in de hier beschreven casus.<sup>10</sup> Doorgaans was het beloop gunstig en verdwenen de verschijnselen spontaan. Er zijn echter ook enkele ernstige complicaties beschreven, zoals het compartimentsyndroom en ernstige rbdomyolyse, optredend bij 3% van de 311 gerapporteerde kinderen met virale myositis, met acuut nefalen, waarbij de afloop in enkele gevallen fataal was.<sup>2 11</sup>

**Differentiaaldiagnose.** Bij de in de literatuur beschreven casussen en ook bij onze patiënte werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan het syndroom van Guillain-Barré, diepe veneuze trombose en conversie. Bij het syndroom van Guillain-Barré zijn de spierreflexen echter afwezig. Diepe veneuze trombose doet zich meestal enkelzijdig voor en werd bij onze patiënte uitgesloten op basis van echodoppleronderzoek. Bij conversie verwacht men de gevonden laboratoriumafwijkingen niet.<sup>2 3 7</sup> Verder werd bij onze patiënte gedacht aan een auto-immuunziekte, zoals polymyositis, dermatomyositis en lupus erythematoses disseminatus (SLE).<sup>12-14</sup> Deze ziektebeelden presenteren zich in het algemeen echter minder acuut en niet specifiek in aansluiting op een influenza-episode. Ook het begin van de spierpijn in de kuiten is niet typisch voor deze ziektebeelden.<sup>4 12</sup> Bovendien is bij SLE de ANA-uitslag vrijwel altijd verhoogd.<sup>15</sup>

Het aantonen van een voorafgaande virusinfectie is niet altijd eenvoudig. Een 4-voudige titerstijging, waarbij het eerste serummonster wordt afgenomen ten tijde van de eerste ziekteverschijnselen en het tweede monster minstens 10 dagen later, wordt beschouwd als bewijs voor een recente infectie.<sup>16</sup> Er zijn meerdere casussen beschreven van patiën-



Beloop van de serumuitslagen van enkele klinische parameters bij patiënt A na opname: creatinekinase (CK; ▲), aspartaataminotransferase (ASAT; ■), alanineaminotransferase (ALAT; ×) en lactaatdehydrogenase (LDH; ○).

ten met virale myositis bij wie geen titerstijging gevonden werd.<sup>4</sup> Een keel- of neuskweek zou het virale agens kunnen aantonen. De myositis treedt echter op wanneer de griepverschijnselen reeds goeddeels verdwenen zijn.<sup>8</sup>

**Pathogenese.** Voor het ontstaan van de myositis zijn 3 verschillende mechanismen voorgesteld: directe invasie van het virus in de spier, spiercelbeschadiging veroorzaakt door myotoxische cytokinen die vrijkomen als gevolg van virale infectie, en een immuungemedieerde spiercelbeschadiging uitgelokt door het virus.<sup>2</sup> De onderzoeken waarmee men heeft geprobeerd het mechanisme te ontrafelen, hebben tegenstrijdige bevindingen opgeleverd. Enerzijds zijn er aanwijzingen gevonden zoals weefselnecrose in spierbiopoten, die op zichzelf de klachten kunnen verklaren en daarmee pleiten tegen het eerste mechanisme van directe virale invasie.<sup>2</sup> Anderzijds is in verschillende studies de aanwezigheid van viraal materiaal in spierbiopoten van patiënten en proefdieren aangetoond, hetgeen pleit voor directe virale invasie.<sup>5-17</sup> Het staat echter nog niet vast welk mechanisme verantwoordelijk is voor het ontstaan van de myositis. In elk geval lijkt er een verband te zijn met een primo-infectie door een bepaald type virus.<sup>4-5</sup> Dit principe zou kunnen verklaren waarom virale myositis vrijwel alleen bij kinderen wordt gezien.<sup>2</sup>

In enkele eerder gerapporteerde casussen was er, net als bij onze patiënte, een ernstig beeld met rabdomyolyse, waarbij soms een acute nierinsufficiëntie optrad, die fataal kan zijn.<sup>11</sup> De acute nierinsufficiëntie ontstaat waarschijnlijk door obstructie van glomerulaire capillairen door myoglobine.<sup>10</sup> Bij influenza-A-virus-infecties is een nefritisbeeld beschreven in combinatie met ernstige rabdomyolyse zonder glomerulaire nierfunctiestoornissen. Naast de toxische werking van myoglobine worden een verminderde renale perfusie (hypotensie of dehydratie) en diffuse intravasale stolling als risicofactoren voor het ontstaan van de nefritis genoemd.<sup>11</sup>

In de beschreven casus ging het waarschijnlijk om een virale myositis in reactie op influenza B. Hoewel de vastgestelde 2-voudige titerstijging tegen het influenza-B-virus niet voldoet als bewijs voor een recente infectie met dit virus, zijn de hoge titers in combinatie met de voorafgaande, bij griep passende, verschijnselen wel suggestief voor influenza B als oorzaak. Naast de myositis had onze patiënte hematurie, passend bij een nefritis.

## CONCLUSIE

Virale myositis kan ontstaan in de herstelfase van een influenza-infectie en kan gepaard gaan met rabdomyolyse en nierfunctiestoornissen. De typische manifestatie met in korte tijd ontstane pijn en kramp in de kuit, voorafgegaan door een virale infectie, doet een virale myositis vermoeden en maakt een auto-immune myositis onwaarschijnlijk. Hoe-

wel het herstel meestal spontaan is, adviseren wij artsen de CK-activiteit te meten om een eventuele rabdomyolyse snel te kunnen diagnosticeren en behandelen.

Dr.P.L.P.Brand, kinderarts, gaf commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 november 2005

---

## Literatuur

- 1 Lundberg A. Myalgia cruris epidemica. *Acta Paediatr.* 1957;46:18-31.
- 2 Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection.* 2004;32:199-203.
- 3 Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, Dennett X. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology.* 1999;53:2127-31.
- 4 Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics.* 1976;57:255-8.
- 5 Ruff RL, Secrist D. Viral studies in benign acute childhood myositis. *Arch Neurol.* 1982;39:261-3.
- 6 King BA. Benign acute childhood myositis as a cause of failure to weight bear. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:378-80.
- 7 Zafeiriou DI, Katzos G, Gombakis N, Kontopoulos EE, Tsantali C. Clinical features, laboratory findings and differential diagnosis of benign acute childhood myositis. *Acta Paediatr.* 2000;89:1493-4.
- 8 Karpathios T, Kostaki M, Drakonaki S, Garoufi A, Siahianidou S, Spiro N, et al. An epidemic with influenza B virus causing benign acute myositis in ten boys and two girls. *Eur J Pediatr.* 1995;154:334-6.
- 9 Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Lu CY, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:95-8.
- 10 Waternberg N, Leshner RL, Armstrong BA, Lerman-Sagie T. Acute pediatric rhabdomyolysis. *J Child Neurol.* 2000;15:222-7.
- 11 Watanabe T, Yoshikawa H, Abe Y, Yamazaki S, Uehara Y, Abe T. Renal involvement in children with influenza A virus infection. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:541-4.
- 12 Meulen MFG van der, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, Venrooij WJ van, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003;61:316-21.
- 13 Iqbal S, Sher MS, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr.* 1999;135:500-5.
- 14 Schubert J, Manschwetus H, Walter GF, Zeidler H, Schmidt RE. [Systemic lupus erythematosus (SLE) with panniculitis and rhabdomyolysis]. *Immun Infekt.* 1991;19:58-9.
- 15 McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatr.* 2004;4:13.
- 16 Constantine NT, Lana DP. Immunoassays for the diagnosis of infectious diseases. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White O, editors. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington: American Society for Microbiology; 2003. p. 218-33.
- 17 Davis LE, Kornfeld M. Experimental influenza B viral myositis. *J Neurol Sci.* 2001;187:61-7.

---

### Abstract

**A patient with serious viral myositis following flu.** – A 16-year-old girl presented at the emergency unit with myalgia following a flu-like episode. Laboratory tests indicated severe rhabdomyolysis and nephritis. Autoimmune-induced myositis was excluded on the basis of negative tests for antinuclear antibodies; prednisolone treatment was discontinued 1 week later. The patient recovered gradually and was discharged with physiotherapy 2 weeks later. High positive titres of complement-

binding antibody against influenza B virus were found, i.e. 1:125 and 1:250 on days 10 and 25 of illness, respectively. Viral myositis is an uncommon disease entity that occurs following a viral infection, especially with influenza virus, that has been experienced for the first time. It usually runs a benign course: children often present with calf tenderness that resolves within a few days. There are cases, however, with a more serious course involving severe rhabdomyolysis and acute renal failure that can be sometimes fatal.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:436-9