

# Cerebellaire stoornissen door *Legionella*-pneumonie

Matthijs Kramer, Joost C.H. van Oostrom, Clemens Richter en Jet E.H. Gisolf

- ACHTERGROND** Legionella-infecties gaan vaak gepaard met extrapulmonale verschijnselen, zoals neurologische afwijkingen. Cerebellaire stoornissen zijn zeldzaam, maar kunnen invaliderend zijn en lang persisteren.
- CASUS** Bij een 57-jarige man ontstonden ernstige cerebellaire stoornissen, waaronder dysartrie en ataxie, tijdens opname in verband met een pneumonie. Uitvoerig aanvullend onderzoek gaf geen verklaring voor het neurologische beeld. De patiënt werd overgeplaatst naar een revalidatiecentrum. Bij herhaald serologisch onderzoek bleek er sprake van een Legionella-infectie. Dit was hoogstwaarschijnlijk de oorzaak van de cerebellaire disfunctie.
- CONCLUSIE** Cerebellaire stoornissen zijn een zeldzame complicatie van een Legionella-pneumonie. De pathogenese is onbekend. Er is geen diagnostische test om cerebellaire betrokkenheid bij een Legionella-infectie aan te tonen of uit te sluiten. De behandeling is ondersteunend en herstel kan maanden of zelfs jaren vergen.

**L**egionella pneumophila is een frequente verwekker van community-acquired pneumonie. Extrapulmonale verschijnselen, waaronder neurologische afwijkingen, als gevolg van infectie met *L. pneumophila* komen veel voor. In dit artikel beschrijven wij een patiënt met ernstige cerebellaire stoornissen als gevolg van een Legionella-pneumonie.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt A**, een 57-jarige Nederlandse man, meldde zich op de Spoedeisende Hulp in verband met sinds enkele dagen bestaande klachten van hoofdpijn, hoesten en koorts, en daarbij incontinentie voor urine en later ook feces. Zijn voorgeschiedenis vermeldde glaucoom, cataract, prostatitis en hypertensie. Onder verdenking van een luchtweginfectie had de huisarts al amoxicilline/clavulaanzuur voorgeschreven, wat in verband met braken – vermoedelijk een bijwerking – na een dag was omgezet in ciproxin. In verband met persisterende klachten van hoge koorts, braken en verwardheid werd patiënt doorverwezen naar de SEH. De overige anamnese leerde dat patiënt een week eerder in een hotel in Parijs had verbleven. Er was geen sprake van saunabezoek of contact met vogels of geiten.

Op de SEH was patiënt hemodynamisch stabiel, maar tachypnoïsch met een ademhalingsfrequentie van 30/min. Zijn lichaamstemperatuur was 40,5°C. Over de longen werd links basaal wat verminderd ademgeruis gehoord. Neurologisch onderzoek toonde een gedesorienteerde patiënt, die plukkerig was. De voetzoolreflex was beiderzijds dubieus volgens Babinski. De resultaten

Rijnstate ziekenhuis, Arnhem.

Afd. Interne Geneeskunde: dr. M. Kramer, aios interne geneeskunde (thans: aios maag-darm-leverziekten); dr. C. Richter en dr. J.E.H. Gisolf, infectiologen.

Afd. Neurologie: drs. J.C.H. van Oostrom, neuroloog.

Contactpersoon: dr. M. Kramer (m3kramer@rijnstate.nl)

## UITLEG

**AMBU-65-score**

'AMBU-65' staat voor 'ademhaling, mentale toestand, bloeddruk, ureum, 65 jaar'. Aan de hand van deze items is de AMBU-65-score te berekenen ([www.internisten.nl/jniv/calculatoren/longziekten/items/ambu-65-score](http://www.internisten.nl/jniv/calculatoren/longziekten/items/ambu-65-score)). Deze score is gecorreleerd met de ernst van de toestand en het risico op sterfte binnen 30 dagen.

van het laboratoriumonderzoek zijn opgenomen in tabel 1. De uitslag van een antigeentest op *Legionella* in de urine was negatief. De zogenaamde AMBU-65-score (zie uitlegkader) was 3. Bij deze score is opname in een ziekenhuis zeker nodig.

Omdat differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan meningitis werd een liquorpunctie gedaan. Onderzoek van de liquor toonde geen leukocyten, en niet-afwijkende eiwit- en glucoseconcentraties. Op een röntgenfoto van de thorax werd een beeld gezien dat verdacht was voor een postobstructie-infiltraat (figuur).

Met de werkdiagnose 'post-obstructie-pneumonie' bij deze patiënt met een positieve reisanamnese werd gestart met intraveneuze toediening van amoxicilline 1000 mg 3 dd en ciprofloxacine 400 mg 2 dd. De bloedkweken en urinekweken die bij opname waren afgenomen toonden geen groei van micro-organismen. Ook de uitslag van serologisch onderzoek op *Legionella*, verricht op dag 2 na opname, was negatief. Tijdens de eerste dagen van opname openbaarden zich ernstige cerebellaire stoornissen. Patiënt vertoonde hypermetrie van armen en benen en ernstige dysartrie met scanderende spraak. Door rompataxie was patiënt niet in staat om zelfstandig te lopen. Een MRI-scan van het cerebrum om hersenmetastasen bij een mogelijke longmaligniteit uit te sluiten toonde geen bijzonderheden. De liquorpunctie werd herhaald; de liquorkweek bleef negatief en cytologisch onderzoek toonde een benigne celbeeld. De uitslagen van uitgebreid serologisch onderzoek (tabel 2) en van onderzoek naar paraneoplastische antilichamen waren alle negatief. Een PET-CT-scan toonde het beeld van een pneumonie zonder aanwijzingen voor een ruimte-innemend proces.

Klinisch knapte patiënt op en na ruim 3 weken werd hij overgeplaatst naar een revalidatiecentrum. Na overplaatsing werd de uitslag van herhaald serologisch onderzoek bekend, met als afwijkende bevindingen *L. pneumophila*-IgM > 500 U/ml en *L. pneumophila*-IgG 249 U/ml; deze uitslag is bewijzend voor legionellose. Na ontslag werd PCR op *L. pneumophila* verricht op het bewaarde liquormonster, maar de uitslag daarvan was negatief. Ruim een jaar na opname was nog steeds sprake van zo ernstige

dysartrie en ataxie dat patiënt zijn oorspronkelijke werkzaamheden niet kon hervatten.

## BESCHOUWING

Neurologische afwijkingen als gevolg van infectie met *L. pneumophila* werden reeds beschreven bij de eerste gedocumenteerde patiënten, de bezoekers van de 'American Legion'-conventie in Philadelphia.

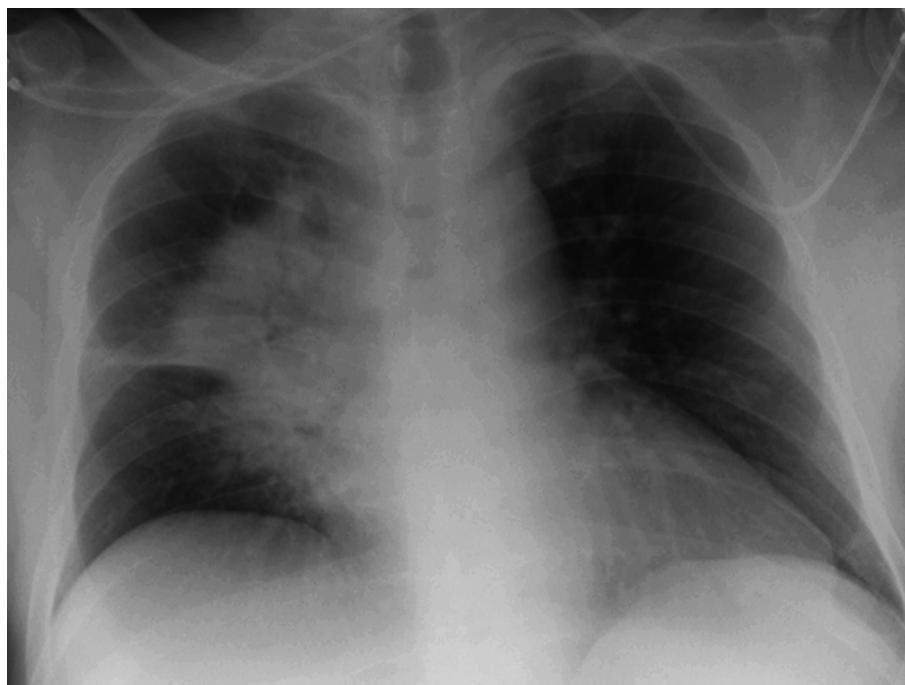
Het meest frequent ziet men weinig specifieke verschijnselen als hoofdpijn (29-52%) en tekenen van encefalopathie met verwardheid en verminderd bewustzijn (21-58%).<sup>1-4</sup>

Cerebellaire stoornissen vormen slechts 5,7-11,2% van het neurologisch klachtenspectrum bij *Legionella*-pneumonie.<sup>1-4</sup> In een aantal patiëntbeschrijvingen wordt cerebellaire disfunctie tijdens legionellose zelfs als voornaamste neurologische stoornis vastgesteld. Dysartrie (79%) en ataxie (72%) zijn dan het vaakst beschreven, maar ook dysmetrie, nystagmus en dysdiadochokinese komen voor.<sup>4</sup> Cerebellaire stoornissen ontstaan meestal 2-7 dagen na de eerste ziekteverschijnselen, maar kunnen ook voorafgaan aan pulmonale klachten. In tegenstelling tot de encefalopathische symptomen, die snel verbeteren, zijn cerebellaire stoornissen bij het merendeel van de patiënten vaak zeer langdurig aanwezig, soms zelfs tot jaren na het ontstaan. Bij onze patiënt werden alle hierboven genoemde cerebellaire afwijkingen, behoudens nystagmus, geobjectiveerd en ruim 12 maanden na presentatie vertoonde hij nog ernstige dysartrie en ataxie.

**TABEL 1** Uitslagen van laboratoriumonderzoek bij patiënt A

bepaling	uitslag	referentiewaarde
Hb	10,1	8,4-10,8 mmol/l
trombocyten	144	150-400 x 10 <sup>9</sup> /l
leukocyten	13	4,0-11,0 x 10 <sup>9</sup> /l
CRP	158	0-9 mg/l
natrium	130	133-143 mmol/l
kalium	3,3	3,6-4,8 mmol/l
ureum	7,7	3,0-7,0 mmol/l
creatinine	108	70-105 µmol/l
GFS	61	> 90 ml/min
fosfaat	0,36	0,87-1,45 mmol/l
γ-GT	29	< 55 U/l
ASAT	74	< 35 U/l
LDH	364	< 250 U/l
creatininekinase	1954	< 170 U/l

GFS = glomerulaire filtratiesnelheid.



**FIGUUR** Thoraxfoto van patiënt A, met een grote consolidatie in de rechter bovenkwab en met pathologisch vergrote lymfklieren in het rechter hilusgebied en het mediastinum.

#### DIAGNOSTIEK

Er is geen betrouwbare diagnostische test om cerebellaire betrokkenheid als gevolg van een *Legionella*-infectie aan te tonen of uit te sluiten. Vrijwel nooit wordt *Legionella* aangetroffen in de liquor via kleuring of kweek.<sup>5</sup> Een overzichtsartikel van 912 patiënten met neurologische klachten als gevolg van legionellose beschrijft dat bij circa 25% van de liquorpuncties afwijkende parameters worden gevonden; in 21% van de gevallen betreft dit pleiocytose, bij 4% een verhoogde eiwitconcentratie.<sup>1</sup> Liquoronderzoek was echter bij slechts 85 (9,3%) van de patiënten in dit overzichtsartikel verricht. Beeldvormend onderzoek van de hersenen toont meestal geen afwijkingen, maar cerebraal oedeem is beschreven. De behandeling van de neurologische klachten is ondersteunend.

#### ETIOLOGIE

Hoofdpijn, gedaald bewustzijn en verwardheid bij een *Legionella*-infectie zijn aspecifieke symptomen die het gevolg kunnen zijn van bijvoorbeeld hypoxemie en metabole ontregeling secundair aan infectie. De pathogenese van cerebellaire stoornissen bij deze infectie blijft onbekend. Het feit dat bij liquoronderzoek bacteriële kweken en kleuringen – en in ons geval ook PCR-onderzoek op *Legionella* – slechts zeer zelden positief zijn, maakt

**TABEL 2** Resultaten van aanvullend serologisch onderzoek bij patiënt A

serologische test	resultaat
hiv-screening	negatief
syfilis-screening	negatief
anti- <i>Borrelia</i> -IgG	negatief
anti- <i>Borrelia</i> -IgM	negatief
anti-varicella-zoster-IgG	< 2000 mIU/ml
anti-varicella-zoster-IgM	negatief
anti-herpes-simplex-IgG	484 U/ml
anti-herpes-simplex-IgM	negatief
anti-echovirus 9-Ig	< 10 U/ml
anti-coxsackievirus-Ig	< 10 U/ml
anti-poliiovirus-Ig	< 10 U/ml
anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> -IgG	negatief
anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> -IgM	negatief
ANCA	negatief
ANCA MPO	negatief
ANCA PR3	negatief
ANA	negatief
TBC interferon- $\gamma$ -'release'-assay	negatief

ANCA = antineutrofielcytoplasmatische antistoffen; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase-3; ANA = antinucleaire antistoffen; TBC = tuberculose.

## LEERPUNTEN

- **Legionella-pneumonie gaat vaak gepaard met specifieke neurologische verschijnselen als hoofdpijn en verwardheid.**
- **Cerebellaire stoornissen als dysartrie en ataxie komen weinig voor, maar kunnen invaliderend zijn en zeer lang persisteren.**
- **Er is behoudens klinisch neurologisch onderzoek geen diagnostische test die cerebellaire afwijkingen bij Legionella-pneumonie betrouwbaar kan aantonen.**
- **Directe infectie van het centraal zenuwstelsel door Legionella is onwaarschijnlijk; toxines of immunologische processen spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van neurologische stoornissen tijdens een Legionella-infectie.**

directe invasie van het centraal zenuwstelsel door *L. pneumophila* onwaarschijnlijk. In een oudere patiënten-serie met in totaal 183 patiënten werd dan ook in slechts 2 uitzonderlijke gevallen *Legionella* aangetoond bij neuropathologisch onderzoek van patiënten die waren overleden aan *Legionella*-infectie.<sup>1</sup>

Immuungemedieerde schade zou een alternatieve verklaring voor de cerebellaire stoornissen kunnen zijn, aangezien *Legionella*-DNA codeert voor een verrassend groot aantal eiwitten die sterk verwant zijn aan eukaryote eiwitten.<sup>6</sup> Hierdoor zou tijdens de infectie een auto-immuunrespons tussen gastheer-componenten en *Legionella*-antigenen kunnen ontstaan. De waarneming dat neurologische stoornissen veelal vroeg in het beloop van

een *Legionella*-infectie optreden, pleit echter mogelijk meer voor een toxine-gemedieerde ontstaanswijze. Een cytotoxisch effect van *Legionella*-endotoxines lijkt bevestigd te worden in in-vitrostudies.<sup>7,8</sup> Toekomstig onderzoek zal meer duidelijkheid moeten verschaffen over de relatie tussen cerebellaire stoornissen en infectie met *L. pneumophila*.

## CONCLUSIE

Een *Legionella*-infectie gaat vaak gepaard met neurologische symptomen als hoofdpijn en verwardheid. Cerebellaire stoornissen komen weinig voor, maar kunnen invaliderend zijn en zeer lang persisteren. De therapie is ondersteunend. Het ontstaansmechanisme is onbekend, maar directe invasie van het centraal zenuwstelsel door *L. pneumophila* lijkt onwaarschijnlijk. Alternatieve theorieën die de cerebellaire stoornissen zouden kunnen verklaren zijn auto-immuunprocessen of het effect van een toxine.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn beschikbaar bij dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl) (zoeken op A5643; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 14 maart 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5643

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK](http://WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK)**

## LITERATUUR

- 1 Johnson JD, Raff MJ, van Arsdall JA. Neurologic manifestations of legionnaires' disease. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:303-10.
- 2 Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest*. 1998;113:1195-200.
- 3 Plaschke M, Ströhle A, Then Bergh E, Backmund H, Trenkwalder C. [Neurologic and psychiatric symptoms of legionella infection. Case report and overview of the clinical spectrum] (Duits). *Nervenarzt*. 1997;68:342-5.
- 4 Shelburne SA, Kielhofner MA, Tiwari PS. Cerebellar involvement in legionellosis. *South Med J*. 2004;97:61-4.
- 5 Pendlebury WW, Perl DP, Winn CW Jr, McQuillen JB. Neuropathologic evaluation of 40 confirmed cases of Legionella pneumonia. *Neurology*. 1983;33:1340-4.
- 6 Lomma M, Gomez Valero L, Rusniok C, Buchrieser C. Legionella pneumophila - host interactions: insights gained from comparative genomics and cell biology. *Genome Dyn*. 2009;6:170-86.
- 7 Friedman RL, Iglewski BH, Miller RD. Identification of a cytotoxin produced by Legionella pneumophila. *Infect Immun*. 1980;29:271-4.
- 8 Kirby JE, Vogel JP, Andrews HL, Isberg RR. Evidence for pore-forming ability by Legionella pneumophila. *Mol Microbiol*. 1998;27:323-36.