

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20662>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

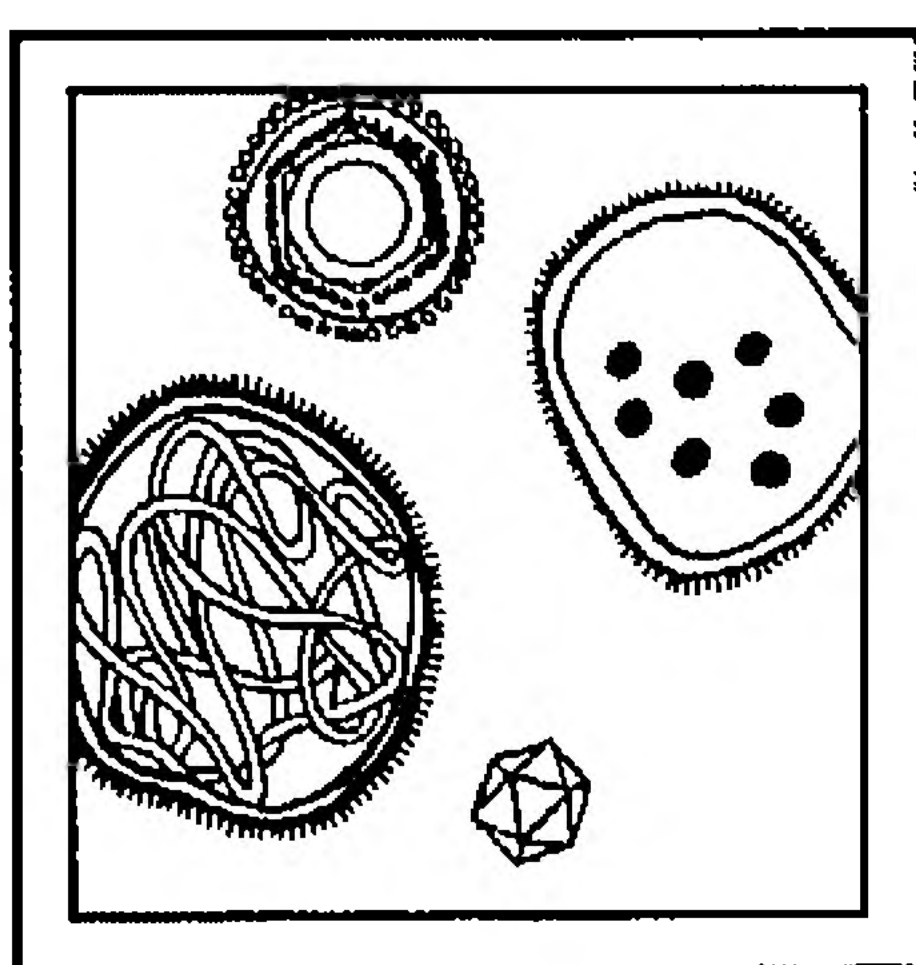
Mononucleosis infectiosa en langdurige moeheid

Dr. J.M.D. Galama
medisch microbioloog,
Academisch Ziekenhuis Nijmegen,
Nijmegen

C. Swanink
arts-assistent medische microbiologie
Academisch Ziekenhuis Nijmegen,
Nijmegen

Infectie door het Epstein-Barr-virus (EBV) wordt beschouwd als belangrijke oorzaak van langdurige moeheid, zoals omschreven in het chronische-moeheid-syndroom en malaise. Dit artikel stelt de argumenten waarop deze opvatting is gebaseerd ter discussie, op grond van uitslagen van eigen onderzoek.

Sleutelwoorden: chronische-moeheid-syndroom, Epstein-Barr-virus, mononucleosis infectiosa, M. Pfeiffer, Paul-Bunnell-test.



Met enige regelmaat vernemen we dat één van onze nationale atleten als favoriet bij een topontmoeting verstek moet laten gaan en dat hij vervolgens zelfs een heel seizoen ziet mislukken als gevolg van een hardnekkige 'Pfeiffer'.

Nog extremer zijn de gevolgen voor de patiënt die lijdt aan het chronische-moeheidssyndroom waarbij moeheid, myalgie, concentratiestoornissen en een aantal bijkomende symptomen jaren kunnen voortduren en tot sociale ontwrichting leiden.¹ Ook hierbij wordt EBV als een van de hoofdverdachten beschouwd.

MONONUCLEOSIS INFECTIOSA

Infecties door EBV verlopen in 90% van de gevallen symptomeloos of zonder herkend te worden als mononucleosis infectiosa (MI). Iedere huisarts kent echter het ziektebeeld: klierzwellen, koorts en pharyngitis zijn naast malaise en moeheid de belangrijkste symptomen. Op MI gelijkende ziektebeelden staan vermeld in tabel 1. Ernst en duur van MI kunnen sterk variëren. Hierbij wordt geen invloed gezien van het geslacht, wel van de leeftijd. In 80% van de gevallen is er sprake van hepatitis, in 10% zelfs met icterus. Zeldzame complicaties zijn ondermeer hemolytische anemie, beenmergplasie en polyneuropathie. De acute fase duurt enkele weken tot maanden (gemiddeld

29 dagen²). Als regel treedt een volledig herstel op. Soms kunnen malaise en subfebriele temperatuur gedurende enkele maanden aanhouden, vaak met wisselend beloop. In een groep van 45 patiënten werd na 5 maanden de klacht moeheid nog aangetroffen bij 41% en klierzwellen bij 15%.³ In een ander onderzoek met 150 patiënten vond men na 5 maanden nog maar 1 patiënt met symptomen, namelijk met een splenomegalie.² Bij MI zal de moeheid zelden langer dan 6 maanden aanhouden.

Waarom slechts 10% van alle EBV-infecties verloopt als MI, is niet bekend. Bij adolescenten en jonge volwassenen gaat de infectie in 25 tot 35% met symptomen gepaard. De kans op een beloop met symptomen (MI) blijkt daarbij groter naarmate de patiënt ouder is.

EPSTEIN-BARR-VIRUS

Het EBV behoort tot de herpesvirussen. Het virus blijft levenslang in het lichaam aanwezig en persisteert in B-lymfocyten en in het epitheel van het mondslijmvlies. Het virus wordt door gezonde dragers via speeksel uitgescheiden. Hieraan dankt de ziekte de naam 'kissing disease'. Vrijwel iedereen wordt geïnfecteerd. Boven de leeftijd van 30 jaar is meer dan 90% van de bevolking besmet. Dit is af te leiden uit de stijging van het percentage seropositieven met de leeftijd (fig. 1).

TABEL 1.
Verwekkers van mononucleosis-achtige ziektebeelden.

Cytomegalievirus
Humaan herpesvirus 6
Humaan immunodeficiëntievirus
Adenovirus
Hepatitisvirussen
Rubellavirus
Bofvirus
<i>Toxoplasma gondii</i>

Figuur 2 toont dat het optreden van MI (gediagnostiseerd met de Paul-Bunnell-test) niet correleert met het doormaken van de infectie, maar met de leeftijd.

ANTISTOFVORMING

Doordat het virus in de gastheer persisteert, blijven sommige antistoffen levenslang aantoonbaar. Andere verdwijnen doorgaans na de acute fase van de infectie. Hierbij worden antistoffen tegen de volgende antigenen onderscheiden:

- viraal capside-antigeen (EB-VCA), IgG- en IgM-antistoffen;
- vroeg (early) antigeen (EB-EA);
- nucleair antigeen (EB-NA).

EB-VCA-antistoffen worden tijdens de acute fase van de infectie gevormd (IgG + IgM). Nadien blijven de IgG-antistoffen aan-

toonbaar, maar verdwijnt het IgM (binnen ongeveer 3 maanden).

EB-EA-antistoffen worden in een vroeg stadium van de infectie gevormd. Hun aanwezigheid wijst op actieve virusvermeerdering. Bij 80% van de geïnfecteerden verdwijnen deze antistoffen weer na verloop van tijd. Bij een reactivering van het virus worden ze echter opnieuw gevormd. Blijven zeer hoge titers aantoonbaar, dan kan dit wijzen op een chronische, actieve EBV-infectie.

EB-NA-antistoffen worden laat gevormd (na enkele weken tot maanden) en blijven levenslang aantoonbaar. Ze wijzen op de latente aanwezigheid van virus in lymfocyten, wat past bij een normaal herstel. Het ontbreken van EB-NA-antistoffen kan wijzen op een ongewoon beloop van de infectie.

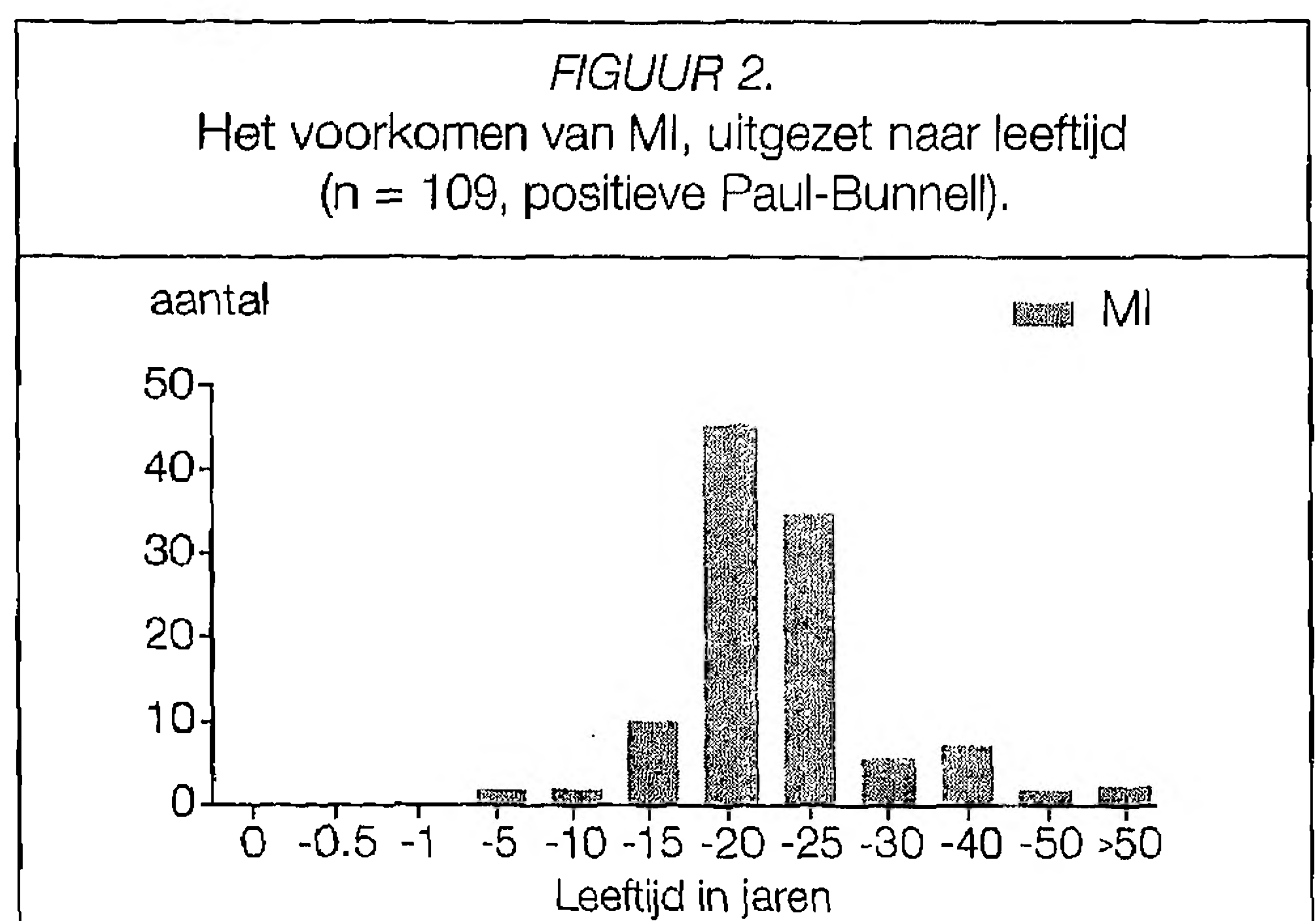
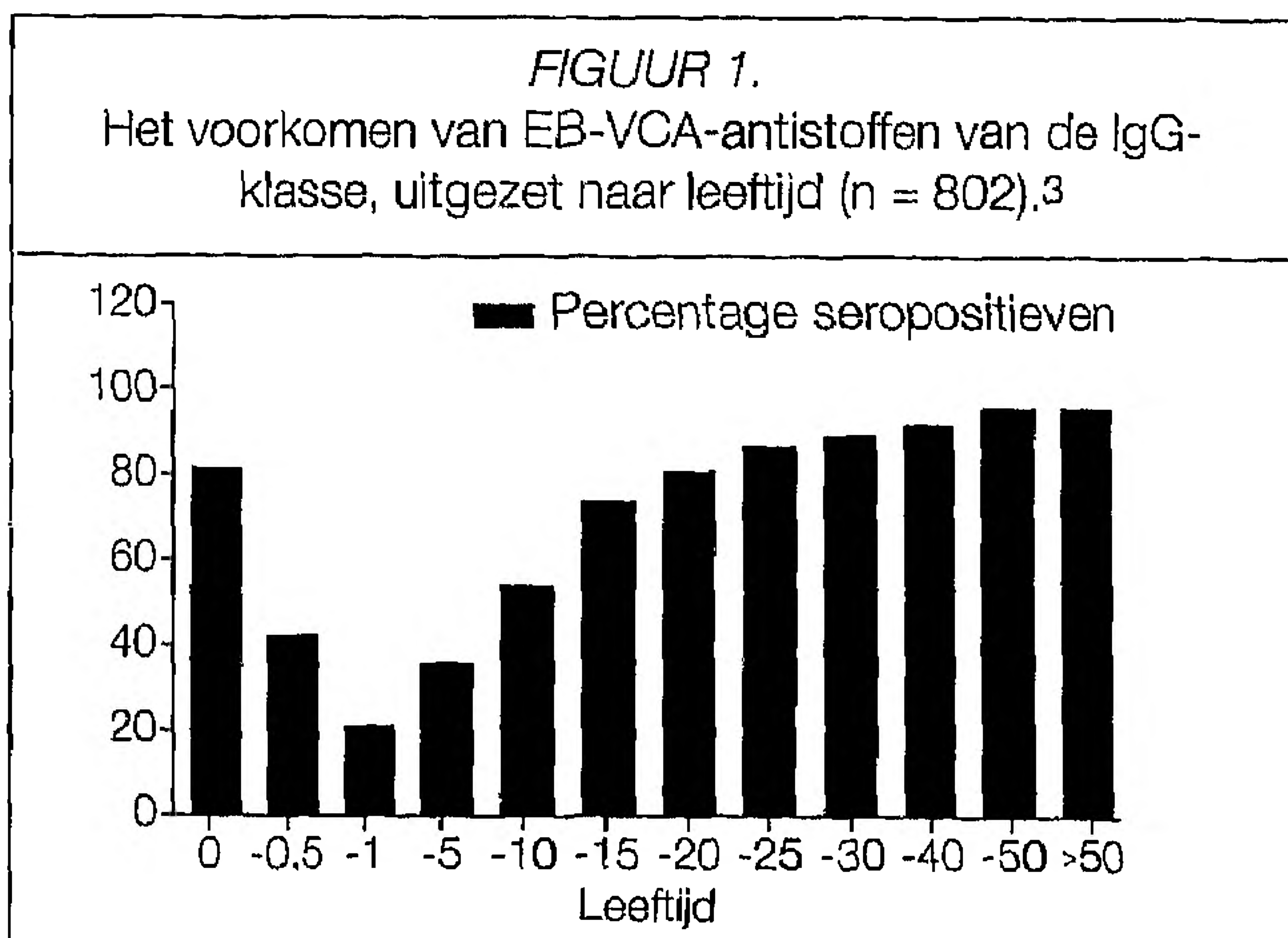
Naast deze voor virus specifieke antistoffen worden tijdens de acute fase van de infectie ook zgn. heterofiele antistoffen gevormd. Deze zijn gericht tegen rode bloedcellen van schaap, paard en rund. Deze antistoffen verdwijnen op den duur weer, meestal pas na vele maanden.

DIAGNOSTIEK

Het witte bloedbeeld toont een leukocytose (>10 x 10⁹/l), maar soms een leukopenie, met een relatieve lymfocytose (>50%) en atypische lymfocyten (>10%). Vaak is er een trombocytopenie.

De microbiologische diagnose berust op serologisch onderzoek. Heterofiele antistofbepalingen (Paul-Bunnell-test en slide tests zoals de Monospot) zijn goedkoop. Ze hebben een gevoeligheid van 85-90% en een specificiteit van 90%. De gevoeligheid is bij kinderen veel lager, zodat deze tests onder de 10 jaar beter niet kunnen worden toegepast.

Specifieke antistoffen tegen EBV worden bepaald met een indirecte immunofluorescentietest, die een kostbare bepaling is. De interpretatie hiervan staat in tabel 2. De individuele spreiding in antistofvorming is echter groot, zodat antistofprofielen, zoals in tabel 2 zijn weergegeven, met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.^{3,4} De huisarts kan bij volwassenen volstaan met een Paul-Bunnell. Bij kinderen onder de 10 jaar dient men een EB-VCA (IgG+IgM)-test te verrichten.



PROGNOSE VAN HET BELOOP

Bij gastroïntestinale klachten (misselijkheid, anorexie) en bij puntbloedinkjes van het gehemelte werd significant vaker een traag herstel gevonden.² Verder vond men dat een sluipend begin met malaise, moeheid en hoofdpijn, waardoor de diagnose vaak relatief laat werd gesteld, eveneens samenging met een traag herstel. Een acuut begin met hoge koortshing daarentegen samen met een kort ziektebeloop.

De uitkomst van laboratoriumonderzoek (mate van afwijking van bloedbeeld, leverfuncties, titerhoogten enz.) heeft geen waarde voor de prognose.² Herhaald laboratoriumonderzoek om het beloop te volgen, is dan ook niet zinvol. Het Nederlands Huisarts Genootschap bepleit om leverfunctietests achterwege te laten.

Er is weinig bekend over de rol van het virus in het beloop van de ziekte. Zo is niet bekend of verschil in virulentie een rol speelt, of bij een langdurig beloop meer virus wordt uitgescheiden, of dat een groter percentage van de B-lymfocyten geïnfecteerd is. Dit zou een immunologische reactie tot gevolg kunnen hebben die de symptomen kan veroorzaken.

PSYCHOLOGISCHE FACTOREN

Onderzoek heeft uitgewezen dat psychische belasting (stress ten gevolge van een hoog streefniveau, soms gepaard met matig presteren) van invloed kan zijn op het beloop van de symptomen en de duur van de klachten.⁵ Bij onze topatleet zou de fysieke en mentale druk dus een rol kunnen spelen bij het trage herstel.

EB-VCA		EB-EA	EB-NA	Interpretatie
IgG	IgM			
+(+)	+	+	+/-	Acute infectie
+	-	+/-	+	Doorgemaakte infectie (latentie)
+++	-	+++	-	Chronische infectie

*Hier zijn geen titers vermeld, omdat een interpretatie van titers als zijnde hoog of laag afhangt van het uitvoerend laboratorium. Titters afkomstig van verschillende laboratoria zijn onderling ook niet vergelijkbaar.

CHRONISCHE-MOEHEIDSYNDROOM

Men spreekt van het chronische-moeheidsyndroom (CMS) als er sprake is van een langer dan een jaar bestaande, ernstig invaliderende moeheid, waarvoor bij uitvoerig onderzoek geen medische verklaring is gevonden.¹ Naast moeheid, vooral van de spieren, zijn myalgie, keelpijn en concentratiestoornissen belangrijke klachten. Het syndroom is onder vele namen in de literatuur beschreven, waarvan myalgische encephalomyelitis (ME) de bekendste is. CMS komt driemaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen, en voornamelijk op een leeftijd tussen 20 en 50 jaar. Op basis van nog lopend onderzoek wordt het aantal CMS-patiënten in Nederland geschat op ruim 15.000 en het aantal patiënten met fibromyalgie op 30.000.

In het algemeen betreft het personen die voorheen een actief leven leidden en hoge eisen stellen aan zichzelf. In twee derden van de gevallen ontstaan de klachten vrij plotseling en in aansluiting aan een 'griepachtige' ziekte-episode waarvan de patiënt niet herstelde. Slechts in een enkel geval betreft dit een gedocumenteerde EBV-infectie. Bij 20 tot 30% van de patiënten treedt na verloop

van één jaar tot enkele jaren alsnog herstel op, anderen blijven chronisch moe.

Begin jaren tachtig verschenen tal van publikaties waarin EBV als oorzaak van dit syndroom werd aangewezen.^{6,7} Hoge titers aan antistoffen tegen EB-VCA en EB-EA, en lage titers tegen EB-NA zouden hiervoor het bewijs vormen. Later, nadat de onderzoeken beter waren uitgevoerd, moest dit herroepen worden. Zo vonden wij bij 88 CMS-patiënten, waarvan er voor 77 een voor leeftijd en geslacht geselecteerde controlepersoon beschikbaar was, geen significante verschillen in titerhoogten.⁸ Verder werd bij patiënten met hoge titers en bij hun controles onderzocht welk percentage van de witte bloedcellen geïnfecteerd was. Ook werd de immunologische afweer tegen EBV in de witte-bloedcelfractie gemeten. Dit onderzoek toonde evenmin verschil tussen patiënten en gezonde controles.⁹ Onze conclusie is dan ook dat er geen aanwijzing is voor een oorzakelijke rol van EBV in de pathogenese van dit mysterieuze syndroom. Er werden bij uitvoerig laboratoriumonderzoek alleen subtiele immunologische afwijkingen gevonden waarvan de betekenis onduidelijk is.

BEHANDELING

Epstein-Barr-virus is betrekkelijk ongevoelig voor aciclovir (Zovirax), het enige middel dat voor toepassing in aanmerking komt. In hoge dosering wordt het wel toegepast bij bewezen chronische EBV-infecties. Bij MI is de werkzaamheid omstreden. Een gecontroleerd onderzoek onder CMS-patiënten toonde dat behandeling met aciclovir geen zin heeft.¹⁰ Gecompliceerde EBV-infecties worden wel behandeld met corticosteroiden. Hiermee dient men echter terughoudend te zijn vanwege de immunosuppressieve werking van deze middelen. Voor CMS kennen we (nog) geen effectieve behandeling. Het is echter van belang om de klachten serieus te nemen en de ernst van het leed niet te onderschatten. ■

LITERATUUR

- Swanink CMA, Galama JMD, Vercoulen JHMM, Bleijenberg G, Fennis JFM, Meer JWM van der. Het chronische-moeheidsyndroom. I Somatologische hypothesen. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 2005-9.
- Chretien JH, Esswein JG, Holland WG, McCauley ChE. Predictors of the duration of infectious mononucleosis. South Med J 1977; 70: 437-9.
- Weers-Pothoff G. Serological and virological studies on infections with Epstein Barr virus [proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1991.
- Horwitz ChA, Henle W, Henle G, Rudnick H, Latts E. Long-term serological follow-up of patients for Epstein Barr virus after recovery from infectious mononucleosis. J Infect Dis 1985; 151: 1150-3.
- Kasl SV, Evans AS, Niederman JC. Psychosocial risk factors in the development of infectious mononucleosis. Psychosom Med 1979; 41: 445-66.
- Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. J Infect Dis 1988; 157: 405-12.
- Kulberg BJ, Meer JWM van der, Bolk JH. 'Het zal wel een virus zijn...' Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 193-5.

PRAKTISCHE PUNTEN

- *Het Epstein-Barr-virus veroorzaakt bij 90% van de mensen een symptoomloos verlopende infectie.*
- *Met symptomen gepaard gaande infecties kunnen in sporadische gevallen langdurig tot klachten leiden, echter zelden langer dan 6 maanden. Psychische belasting kan een predisponerende rol spelen.*
- *Bij puntbloedinkjes in het gehemelte, gastroïntestinale klachten en bij een snijpend begin van MI moet men bedacht zijn op een traag herstel.*
- *Laboratoriumonderzoek is waardevol voor de diagnostiek, maar heeft geen prognostische waarde ten aanzien van het ziektebeloop. Herhaald laboratoriumonderzoek heeft dan ook geen zin.*
- *Er bestaat nog geen gerichte behandeling voor een ongecompliceerde EBV-infectie, noch voor het chronische-moeheidsyndroom.*
- *Er bestaat geen relatie tussen EBV en CMS. In het algemeen zal laboratoriumonderzoek bij CMS de kans op een (foutieve) toevallsbevinding en op somatische fixatie vergroten.*

- Swanink CMA, Vercoulen JHMM, Bleijenberg G, Fennis JFM, Galama JMD, Meer JWM van der. Chronic fatigue syndrome: a laboratory study with a matched control group. J Internal Med 1995; in press.
- Swanink CMA, Meer JWM van der, Vercoulen JHMM, Bleijenberg G, Fennis JFM, Galama JMD. Epstein-Barr-virus and the chronic fatigue syndrome: normal virus load in blood and normal immunological reactivity in the EBV-regression assay. Clin Infect Dis 1995; 20: in press.
- Straus SE, Dale JK, Tobi M, et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. New Engl J Med 1988; 319: 1692-8.

Prepulsid

Produktinformatie bij advertentie elders in dit blad

samenstelling Tabletten: cisapride-monohydraat overeenkomend met 5, 10 of 20 mg cisapride. Suspensie: 1 mg cisapride/ml. **indicaties en dosering** 1. Symptomatische behandeling van epigastrische en abdominale klachten na de maaltijd, die optreden ten gevolge van vertraagde maaglediging en gastro-oesofageale reflux (2 dd 10 mg of 3-4 dd 5 mg, zonodig dosis verdubbelen); 2. Reflux oesofagitis: behandeling (2 dd 20 mg of 4 dd 10 mg) en onderhoudsbehandeling (1 dd 20 mg of 2 dd 10 mg). **contra-indicaties** Overgevoeligheid voor werkzame stof of bestanddelen. Gelijktijdige orale of intraveneuze toediening van ketoconazol, miconazol of itraconazol. **waarschuwingen/interacties** De biologische beschikbaarheid en de absorptie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen kan veranderd zijn. Prepulsid kan het effect van alcohol versnellen. Bij anti-coagulantiegebruik kan de coagulatie tijd verhoogd zijn. Bij toevoeging aan oraal toegediende geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte of middelen die individuele instelling vereisen, is controle van de plasmaspiegel van deze geneesmiddelen gewenst. **zwangerschap en borstvoeding** Er zijn onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid tijdens zwangerschap te beoordelen. Borstvoeding tijdens Prepulsid-therapie wordt afgeraden. **bijwerkingen** Voorbijgaande darmkrampen, borborygmi, diarree, hoofdpijn. Zeldzaam (relatie met Prepulsid niet duidelijk): reversibele afwijkingen leverfuncties, convulsies en extrapiramidale verschijnselen. **verpakkingen** Flacon met 200 ml suspensie à 1 mg cisapride per ml. Doos met 60 en 120 tabletten à 5 mg en 10 mg cisapride. Doos met 60 tabletten à 20 mg cisapride. **prijzen (apothekinkooprijzen excl. BTW) en vergoeding** 200 ml suspensie f 32,37; 60 tabletten à 5 mg f 42,22 - à 10 mg f 66,50 - à 20 mg f 133,-; 120 tabletten à 5 mg f 84,44 - à 10 mg f 133,-. Deze vormen worden volledig vergoed in het kader van de AWBZ. **uitgebreide produktinformatie** op verzoek beschikbaar.

JANSSEN
PHARMACEUTICA B.V.

Dr. Paul Janssenweg 150
Postbus 90240 5000 LT Tilburg