

want het is naar mijn eigen ervaring de moeilijkste taak die de arts bij de behandeling van de kankerpatiënten te wachten staat.

Hoe vaak gaan wij niet met lood in de schoenen naar de patiënt die hunkert naar ons bezoek! Ik zou met nadruk willen zeggen, ga toch, ook al heeft men het gevoel dat het bezoek zo nutteloos is. In strikt medische zin is het misschien nutteloos, maar voor de zieke is dit bezoek oneindig belangrijker dan vroegere bezoeken, die voor de dokter zoveel minder frustrerend waren, omdat hij daarbij zo gemakkelijk en overtuigend de genezing in het vooruitzicht kon stellen. De medicus die in zijn roeping gelooft zal ook de ongeneeslijke zieke tot het einde toe doen vertrouwen dat er hoop en uitzicht is op een betere toekomst.

*Samenvatting:* Hoewel de cancerologie een bij uitstek specialistisch arbeidsterrein lijkt te zijn, is de taak van de huisarts op dit gebied veelzijdig en belangrijk. De huisarts zal adviezen kunnen geven waardoor soms kanker wordt voorkomen (preventie). Het opsporen van symptoomloze beginstadia („screening”) en het aandacht geven aan de eerste verschijnselen behoort tot zijn belangrijkste opgave op dit gebied. De vroege herkenning is vaak bepalend voor de prognose van de zieke. Op de aard en de kwaliteit van de behandeling kan de huisarts door een welbewuste verwijzingspolitiek invloed uitoefenen.

Ook tijdens het ziekenhuisverblijf kan de patiënt hulp en bijstand van de huisarts nodig hebben, terwijl de specialist beter door de huisarts kan worden ingelicht dan door de patiënt of diens familie.

Dat de patiënt na ontslag uit het ziekenhuis nog langdurig veel hulp van de huisarts nodig heeft, is zonder meer duidelijk. Deze hulp is van velerlei aard, de morele steun is daarbij zeer belangrijk. Ook de follow-up kan in dit opzicht van betekenis zijn, maar is toch vooral bedoeld om de specialist in staat te stellen door middel van een betrouwbare statistiek inzicht te krijgen in de kwaliteit van zijn behandelingswijze. De huisarts kan daarbij vaak waardevolle inlichtingen geven. De laatste taak, de terminale zorg bij de ongeneeslijk zieke, is de moei-

lijkste taak, waarbij de persoonlijkheid van de huisarts, zijn menselijk medeleven, het meeste gewicht in de schaal legt.

*Summary.* The task of the general practitioner in the field of gynaecological cancerology. Although cancerology would seem to be a highly specialized field, the task of the general practitioner in this field is varied and important. He is in a position to give advice which may sometimes prevent cancer (prevention). The detection of asymptomatic initial stages (screening) and the management of initial manifestations are among his most important tasks in this field. Early diagnosis frequently determines the prognosis for the patient. The general practitioner can influence the nature and quality of therapy by a carefully considered referral policy.

During the hospital period, too, the patient may require the family doctor's advice and help, and the specialist is better informed by the general practitioner than by the patient or his relatives.

Obviously the patient requires his family doctor's advice for a long time after being discharged from the hospital. During this period the general practitioner can extend many different kinds of help, among which moral support is very important. The follow-up may be of importance in this respect also, although its primary purpose is to give the specialist reliable statistical information regarding the quality of his therapeutic efforts. The general practitioner is often in a position to give valuable information in this context. The final duty of extending terminal care to the incurably ill is the most difficult task, which makes the most severe demands on the general practitioner's personality and his capacity for human sympathy.

Elliot, R. I. K. (1964) *Lancet* I, 231.

Erickson, C. C. e.a. (1956) *J. Amer. med. Ass.* 162, 167.

Froe, A. de (1964) *Medisch Contact* 19, 219.

Graham, J. B. en F. P. Paloucek (1963) *Am. J. Obst. & Gyn.* 87, 405.

Heide, R. M. van der (1959) Resultaten van een geneeskundig onderzoek van 3.091 gezonde mannen en vrouwen, 40 tot 65 jaar oud. Stadsdrukkerij van Amsterdam.

Kepp, R. (1963) *Med. Monatschr.* 17, 552.

Reid, B. L. (1964) *Lancet* I, 21.

Rotkin, I. D. (1962) *J. Amer. med. Ass.* 179, 486.

Sindram, I. S. (1962) *Twaalfde Kankerjaarboek*. J. H. de Bussy, Amsterdam.

idem (1963) *huisarts en wetenschap* 6, 283.

## *Mononucleosis infectiosa - alias ziekte van Pfeiffer?*

DOOR A. FULDAUER, HUISARTS TE HENGELO (O.)

Mononucleosis infectiosa is een ziektebeeld dat de onderzoekers al sedert jaren boeit, getuige het grote aantal publikaties in de loop der jaren hierover verschenen. De naam, daterend uit 1920, werd gegeven door Sprunt en Evans naar aanleiding van het bloedbeeld dat zij zagen bij zes gevallen. Bij alle zes patiënten vonden zij lymfklierzwellingen en koorts, vier hadden een tonsillitis en een palpabele milt, terwijl allen een bloedbeeld met een uitgesproken mononucleosis hadden, met name een relatieve en absolute lymfocytose met vele atypische lymfocyten.

Voor al in de Angelsaksische landen werd dit ziektebeeld vereenzelvigd met de klierkoorts van Pfeiffer, in 1889 door hem beschreven als een „Drüsenfieber”, een algemene lymfadenitis. Eigenlijk zou

deze aandoening de naam moeten dragen van Filatow, een Rus, die het ziektebeeld al in 1885 beschreef als een idiopathische lymfadenopathie. De ziekte werd vooral bij kinderen waargenomen, deze hadden vaak ook een rode, pijnlijke keel, prikkelhoest, koorts en soms een vergrote lever en milt. Een bloedbeeld hadden Filatow en Pfeiffer er niet bij beschreven.

Tot dusver is er geen specifieke verwekker van deze ziekte bekend. Er is vergeefs getracht een virus bij apen te kweken. Een en ander heeft tot gevolg gehad dat er veel verwarring heerst over de symptomatologie en dat vele onderzoekers het er niet over eens zijn of de ziekte epidemisch of sporadisch voorkomt. Glanzmann sprak van een bizarre symptomatologie bij een bont bloedbeeld.

Een vooruitgang in de diagnostiek bleek de vondst van Paul en Bunnell in 1932, die bij vier lijdens aan mononucleosis infectiosa een sterk verhoogde titer vonden aan anti-schapeagglutinenen. Zeer nadrukkelijk stelden zij dat de titer hoger moest zijn dan 1 : 32, want ze vonden bij tweeduizend ziekenhuispatiënten met 76 verschillende ziekten, een titer variërend van 1 : 8 tot en met 1 : 32.

In 1934 werd door Tidy de volgende indeling gegeven van de mononucleosis infectiosa alias de ziekte van Pfeiffer: 1 het glandulaire type, bij kinderen tot 10 jaar; 2 het angineuze type, leeftijd 10-25 jaar, met forse tonsillen en vaak sterk beslag, hoge koorts en gezwollen halslymfklieren, welke geen pakketten vormen; 3 het febriele type, bij adolescenten en jonge volwassenen, met een invasief stadium, een eruptiestadium en een klierzwelingsstadium; geen keelverschijnselen.

In deze indeling komt de reactie van Paul en Bunnell niet ter sprake, wel is het bloedbeeld zoals door Sprunt en Evans aangegeven, essentieel. In de literatuur van de dertiger jaren vindt men beschrijvingen van de ziekte waarbij de reactie van Paul en Bunnell zelfs niet genoemd wordt. Andere auteurs spreken van mononucleosis infectiosa indien er een titer is van minstens 1 : 8, weer anderen eisen een titer van zeker 1 : 128. *Wechsler* stelde de diagnose bij 556 militairen op grond van minstens 10 procent atypische lymfocyten of van een verhoogde titer.

In ons land heeft *De Sonnaville* in zijn proefschrift een epidemie beschreven in zijn „praktijkdorp”, waarbij hij de diagnose stelde bij 281 personen, waarvan 128 geen klachten hadden. Hiervan waren 146 kinderen jonger dan 15 jaar. Voor hem was een titer van 1 : 16 maatgevend voor de diagnose. Daar waar klachten waren, werd een scala van verschijnselen gevonden, waaronder buikklachten en pneumonietjes. Zoals al eerder vermeld vonden Paul en Bunnell ook bij andere ziekten dan mononucleosis infectiosa positieve reacties en adviseerden de grens te stellen op 1 : 32. Nadien bleek dat ook bij gezonde individuen een positieve titer, zelfs van 1 : 128 geen uitzondering behoeft te zijn. Positieve titers vond men ook bij leukemie, ziekte van Hodgkin, tuberculose en na leverinjecties.

Gezien deze bevindingen is het begrijpelijk dat verschillende auteurs geen waarde toekenden aan de reactie van Paul en Bunnell. Men kan evenmin tot de diagnose mononucleosis infectiosa komen wanneer men alleen afgaat op het bloedbeeld zoals beschreven door Sprunt en Evans. Het blijkt namelijk dat men vaak ook bij verschillende virusziekten met name de virushepatitis en bij de toxoplasmose, een dergelijk bloedbeeld kan aantreffen. Dit is een van de redenen geweest dat sommigen de toxoplasmose verantwoordelijk hebben gesteld voor de mononucleosis infectiosa. Ook de overgevoelgeheidsreacties bij PAS geven een relatieve en absolute lymfocytose, een beeld dat men eveneens kan aan-

treffen bij rubeola. Hier vindt men echter een leukopenie, bij de mononucleosis infectiosa daarentegen in 80 procent van de gevallen een leukocytose. Merkwaardig is overigens dat, hoewel men vrij kort na de ontdekking van de reactie van Paul en Bunnell een belangrijke uitbreiding kon geven aan deze reactie, vele auteurs tot voor kort deze uitbreiding niet alleen negeerden, maar zelfs als een negatieve bevinding beschouwden.

*De reactie van Paul en Bunnell.* De reactie van Paul en Bunnell is een hemagglutinatie-reactie, die berust op het feit dat in het serum van konijnen na inspuiting met cavia-orgaansuspensie antilichamen worden gevormd, die schape-erythrocyten doen agglutineren. Naar de ontdekker zijn deze antilichamen de Forssman-antilichamen genoemd. Nu blijkt dat deze F-antilichamen ook kunnen voorkomen in het serum van gezonde personen. Deze zijn dus verantwoordelijk voor de positieve hemagglutinatie-reactie die kan worden aangetroffen in het serum van gezonden en van patiënten met verschillende aandoeningen.

Verder kunnen in het serum de S-antilichamen worden aangetoond, de serum-antilichamen, die vooral ontstaan na injecties met vreemd-soort-serum. Deze agglutinenen vindt men ook bij virale infecties in het serum, vooral bij serumhepatitis en viruspneumonie. Deze aandoeningen geven ook een positieve reactie van Paul en Bunnell. *Leibowitz* vond bij serumhepatitis titers van 1 : 112 tot 1 : 448. *Exton* zag titers van 1 : 320 of hoger, na vaccinatie tegen gele koorts.

Tenslotte vindt men bij mononucleosis infectiosa de M-antilichamen. Indien één van de genoemde antilichamen in het serum van de onderzochte aanwezig is, en dat kan dus zowel bij gezonden als bij patiënten met bepaalde aandoeningen het geval zijn, zal derhalve de reactie van Paul en Bunnell positief uitvallen.

De uitbreiding die aan de reactie van Paul en Bunnell werd gegeven, maakt het mogelijk onderscheid te maken tussen de genoemde antilichamen. Indien men aan het serum een suspensie van cavianiercellen toevoegt, blijkt dat de eventueel aanwezige F- en S-antilichamen geabsorbeerd worden, in tegenstelling tot de M-antilichamen. Indien men aanneemt dat deze M-antilichamen specifiek zijn voor de onbekende verwekker van de mononucleosis infectiosa, dan heeft men hiermede dus een specifieke reactie in handen voor deze aandoening. Men kan het serum ook vermengen met rundererythrocyten; hierdoor worden de M-antilichamen wel gebonden, evenals de S-antilichamen, maar niet de F-antilichamen. De titer wordt dan bij mononucleosis infectiosa nul.

Schematisch voorgesteld verloopt de agglutinatie van het serum met schape-erythrocyten zonder en na absorptie aan cavianiercellen en rundererythrocyten als volgt:

	Zonder absorptie	Na absorptie aan cavianier- cellen	Na absorptie aan ruderery- trocyten
F-antilichamen	+	—	+
S-antilichamen	+	—	—
M-antilichamen	+	+	—

*Tomesik* heeft een modificatie van de reactie van Paul en Bunnell bedacht, in die zin dat hij eerst het serum absorbeert aan gesuspendeerde cavianiercellen en daarna een hemagglutinatie bewerkstelligt met rundererytrocyten die met trypsine zijn behandeld. Na uitvoerige proeven is hem gebleken dat een titer van 1 : 96 en hoger bewijzend is voor mononucleosis infectiosa.

De reactie van Paul en Bunnell is een heterofiele antilichamenreactie, afgekort H.A.R. De reactie van Paul en Bunnell, uitgevoerd zonder en na absorptie aan cavianiercellen — ook wel directe en indirecte reactie van Paul en Bunnell genoemd — zal verder worden aangeduid als H.A.R. Jammer is het dat bij de epidemieën die uit de literatuur (De Sonnaville) bekend zijn, niet de absorptie aan cavianiercellen werd gedaan. Zonder twijfel zouden vele van de H.A.R.'s dan negatief zijn uitgevallen, waardoor de diagnose twijfelachtig zou zijn geworden. Zo heeft Shubert met anderen in 1954 een epidemie beschreven met een polymorfe symptomatologie en een afwijkend bloedbeeld waarbij de H.A.R. negatief was.

*Klijn* heeft in 1958 uitvoerige onderzoeken gedaan over de betekenis van de reactie van Paul en Bunnell voor de diagnose mononucleosis infectiosa. Hij verrichtte met sera van mononucleosis infectiosa-patiënten agglutinatieproeven met diverse soorten schape-erytrocyten en kreeg constante titers. Voorts onderzocht hij 4205 sera (onder anderen 748 sera van gezonde militairen, 2252 sera voor Wassermanreacties en 90 sera met positieve serologische reacties op toxoplasmose). Hiervan bleken na absorptie aan cavianiercellen zeven sera positief te agglutineren zonder dat mononucleosis infectiosa hematologisch of klinisch aantoonbaar was, dat is 0,17 procent. Het zou interessant zijn geweest, indien hij deze sera ook zou hebben geabsorbeerd aan rundererytrocyten, dan zou de H.A.R. bij deze zeven tot nul gedaald moeten zijn, indien er toch sprake zou zijn geweest van mononucleosis infectiosa.

*Hoagland* beschreef in een monografie onder meer tweehonderd patiënten met mononucleosis infectiosa, later nog eens honderd patiënten. Hij onderscheidt twee typen, het faryngeale waarbij vanaf het begin keelsyndromen aanwezig zijn en het tyfeuse waarbij aanvankelijk hoge koorts het enige kenmerk is. Later ontstaan tonsillitis en het kenmerkende bloedbeeld, dat volgens Hoagland tenminste tien dagen moet bestaan en minstens 51 procent lymfocyten moet vertonen. Alle patiënten

hadden een positieve H.A.R. Deze moet volgens Hoagland op het eind van de tweede week positief zijn. De duur van de seropositiviteit zou drie weken tot enkele maanden bedragen. Een vals positieve H.A.R. zou vrijwel niet voorkomen. *Klijn* beschrijft in zijn proefschrift 92 patiënten uit een militair hospitaal, waarvan 75 met een positieve H.A.R. en andere karakteristieke verschijnselen.

*Beschrijving ziektebeeld.* De laatste jaren neigt men in de literatuur steeds meer tot een duidelijke omschrijving van het ziektebeeld mononucleosis infectiosa. Men zou kunnen stellen, dat het een acute infectieziekte is met een nog onbekende verwekker, gekenmerkt door: 1. Verschijnselen: koorts, angina, min of meer uitgesproken lymfadenopathie, vaak aanwijsbare splenomegalie en leverfunctiestoornissen. 2. Bloedbeeld: een bont bloedbeeld. 3. Serologie: een positieve H.A.R. 4. Leeftijd: merendeels beneden de 30 jaar.

Men vindt in de literatuur een vrij grote overeenstemming over de voorkomende verschijnselen en de frequentie ervan.

*Ad 1 Verschijnselen.* Koorts. In ongeveer 97 procent van de gevallen wordt een temperatuursverhoging gevonden, die varieert van 38 graden tot boven de 40 graden en die een tot drie weken kan aanhouden. Opmerkelijk is dat de patiënten desondanks over het algemeen geen zwaar zieke indruk maken.

Angina. De keel is vaak rood, de tonsillen zijn gezwollen in ongeveer 80 procent van de gevallen en dan vaak bezaaid met wit tot geel-witte proppen of bedekt met een geel-wit beslag, dat bij aanraking kan gaan bloeden. Dit beslag is zo typisch dat men hierop vaak de diagnose kan stellen; het is veelal volkomen symmetrisch en beperkt tot de tonsillen. Men beschrijft ook puntvormige vlekjes (exantheem of petechiën) op palatum en wangslimvlies. Deze zouden voorkomen bij een kwart van de patiënten. De tonsillitis ontstaat nogal eens aan het einde van de eerste ziekte-week, soms later; de duur bedraagt ongeveer vijf tot zeven dagen.

Lymfadenopathie. Een cervicale adenopathie komt in honderd procent van de gevallen voor, vooral achter de sternocleidomastoïdeus. Deze kan variëren van erwtgroot tot flinke klierpakketten, minder vaak worden inguinaal en axillair lymfomen gevonden. Ook de klierzwellingen treden vaak pas in de eerste ziekte-week of later op. Duur twee tot vier weken. Pathologisch anatomisch vindt men hierin woekering van lymfoïde elementen in de mergstrengen.

Splenomegalie. *Klijn* vermeldt dit bij 60 procent, *York* bij 50 procent van zijn materiaal. De miltvergroting verdwijnt vaak weer vrij snel en zal dus nogal eens gemist worden. Pathologisch anatomisch wordt in de milt, vooral in de schors, woekering van de reticulumcellen gevonden.

Leverfunctiestoornissen. *Klijn* geeft een stoornis in de thymoltroebelingstest (T.T.T.) aan bij 50 pro-

cent van de patiënten, Leibowitz vermeldt leverfunctiestoornissen bij 98 procent, anderen vonden wisselende percentages met een hyperbilirubinemie tot 17 mg procent. Het betreft hier proliferatie van de reticulocellen en woekering van lymfoïde elementen, zonder verstoring van de celordering. Daardoor wordt ook een snelle verbetering van de leverfunctie gevonden. De internist Gerversman was zo vriendelijk mij inzage te geven in de ziektegeschiedenissen van vijf patiënten met, zoals hij stelt, „Pfeiffer”. Drie hiervan voldeden aan de bovengestelde eisen voor de diagnose mononucleosis infectiosa. Alle drie hadden flink gestoorde leverfunctieproeven, die weer normaal werden na twee tot drie weken.

**Bijzonderheden:** Hoagland vermeldt het soms voorkomen van ooglidooedeem, terwijl in een aantal gevallen (3-16 procent) een huidruptie zou optreden, scarlabiniïform of urticarieel of soms lijkend op erythema multiforme (Wechsler, Hoagland).

**Ad 2 Bloedbeeld.** Er is een leukocytose in 80 procent van de gevallen, met altijd een relatieve en absolute lymfocytose met atypische lymfocyten. Sommige auteurs eisen minstens 10 of 20 procent atypische lymfocyten. In 1923 gaf Downey een beschrijving van drie atypische lymfocyten die obliëg aanwezig moeten zijn. Het meest frequent voorkomende type heeft basofiel protoplasma en vacuolen, de kern is gelobd of onregelmatig. Van het tweede type is het protoplasma minder basofiel en bevat minder vacuolen dan het eerste type. De kern is als die van een plasmacel. Het derde type lijkt op type één, sommige cellen hebben min of meer onrijpe kernen, andere hebben leukemische kenmerken: grote vacuolen en azurofiele staven binnen de kernindeuking.

**Ad 3 Serologie.** Enkele dagen voordat de ziekte manifest wordt kan de H.A.R. positief zijn. Klijn nam dit waar bij zijn onderzoek van gezonde militairen. Volgens Hoagland moet de titer na twee weken positief zijn, hij kan dit enkele maanden blijven, *Bender* spreekt zelfs van een termijn van drie tot twaalf maanden. Bij mijn eigen materiaal was de titer bij een patiënt drie weken na het begin van de ziekte 1 : 32 en veertien dagen later negatief. Bij een andere patiënt in de eerste week 1 : 16, na zeventien dagen 1 : 8.

Voor de differentiële diagnostiek komen in aanmerking: acute leukemie, agranulocytose, banale tonsillitis, difterie, angina van Plaut-Vincent (interessant is dat in een keeluitstrijk van een patiënt met mononucleosis infectiosa nog al eens de bacil van Plaut-Vincent wordt aangetroffen), Hodgkin, toxoplasmose en abdominale tyfus.

De volgende complicaties zijn beschreven: milt-ruptuur (enkele met dodelijke afloop); acute hemolytische anemie en trombocytopenie (al is het bij een aantal auteurs niet duidelijk of deze gevallen

mogelijk te wijten zijn aan een van de toegepaste medicamenten) en neurologische verschijnselen.

Aangezien er geen verwekker van het beschreven ziektebeeld bekend is, kan men slechts met een zeker voorbehoud stellen dat genoemde drie symptoengroepen aanwezig moeten zijn, wil de diagnose mononucleosis infectiosa vaststaan. Hetzelfde voorbehoud geldt uiteraard indien men stelt dat mononucleosis infectiosa is uitgesloten, wanneer een van de symptomen afwezig is. Toch kunnen we niet zeggen dat een dergelijke stelling van grond ontbloomt is. Bij een aantal door virussen veroorzaakte ziekten als morbilli, poliomyelitis, rubeola en varicellen komt een symptomencomplex voor dat voor de betreffende ziekte kenmerkend is en dat zich bij verschillende individuen weliswaar in min of meer gemitigeerde vorm openbaart, maar zich beslist niet aandient onder het beeld van een bizarre symptomatologie. Indien we de vergelijking doortrekken, dan blijft onverklaard waarom genoemde ziekten epidemisch zijn en mononucleosis infectiosa slechts sporadisch voorkomt.

\* \* \*

**Eigen waarnemingen.** Vanaf december 1959 heb ik in mijn praktijk bij vijftien personen, in leeftijd variërend van 4-23 jaar, op grond van bovengenoemde criteria de diagnose mononucleosis infectiosa gemeend te moeten stellen. Omdat mij de vraag van het al of niet epidemisch voorkomen intrigeerde, heb ik dertien patiënten die ik verdacht van mononucleosis infectiosa aan dezelfde onderzoeken onderworpen. Van een epidemie kon echter beslist niet worden gesproken. Bij twee patiënten van deze dertien moest een vraagteken worden gezet. Een man van 42 jaar werd opgenomen nadat hij drie weken met onverklaarde koorts thuis had gelegen. Hij had lymfklierzwellingen en ook vage keelklachten gehad. In het ziekenhuis werd een typisch bloedbeeld gevonden. De H.A.R. was bij herhaling negatief, maar het was niet uitgesloten dat deze inmiddels negatief was geworden. Hetzelfde was het geval bij een jongeman van 18 jaar met klierzwellingen, tonsillitis en een typisch bloedbeeld, waarbij de H.A.R., vier weken na het begin van de ziekte bepaald, eveneens negatief was. Weer vier weken later was bij een specialistische controle het bloedbeeld nog pathognomonisch voor mononucleosis infectiosa. Dit pleit er voor om bij verdenking direct bloed in te zenden voor een H.A.R. en indien deze negatief is, terwijl de overige verschijnselen verdacht zijn, de reactie te herhalen na een tot twee weken.

\* \* \*

Een kort overzicht van de acht vrouwelijke en zeven mannelijke patiënten met vaststaande diagnose — onder genoemd voorbehoud — moge hier volgen.

Koorts: variërend van 37.9 tot 40.2° C; een patiënt zou geen koorts gehad hebben.

Angina: twaalf hadden een tonsillitis, waarvan vier prop-

pen en vijf een beslag, drie hadden een rode keel, waarvan twee een tonsillectomie hadden ondergaan; een had geen keelklachten; van twee is het niet bekend of er een tonsillitis was.

Klieren: alle vijftien hadden klierzwellingen, waarvan drie klierpakketten.

Milt: drie hadden een miltzwelling.

Lever: een had een leverzwelling, was icterisch en had een gestoorde T.T.T. Bij de overigen zijn geen leverfunctieproeven verricht.

Bloedbeeld: Allen hadden een typisch bloedbeeld, met een lymfocytose van 65-90 procent lymfocyten en vele atypische cellen. De lymfocytose bleef vaak gedurende maanden bestaan; het atypische beeld verdween na een paar weken. De beoordeling van de uitstrijk geschiedde op het huisartsenlaboratorium door de analyste. De bezinkingssnelheid van de rode bloedlichaampjes, gedaan na twee of meer weken, was normaal tot licht verhoogd.

Serologie: in alle gevallen was de H.A.R. positief, variërend van 1 : 16 tot 1 : 1024 direct, na absorptie of gelijk of 1 verdunning minder.

Ziekte duur: van een week tot vijf maanden; in het laatste geval was er icterus geweest en voelde patiënte zich nog twee maanden na objectieve genezing (normale bloedbezinkingssnelheid, bloedbeeld en leverfunctieproeven) subjectief niet helemaal goed.

Leeftijd: twee van 4 jaar; een van 5 jaar; een van 7 jaar; twee van 11 jaar; een van 13 jaar; en acht van 15-30 jaar. De stelling van Klijn, dat de ziekte voornamelijk voorkomt in de leeftijdsklasse van 15-30 jaar, maar ook bij kinderen kan voorkomen, lijkt dus niet geheel juist te zijn. Klijn zag echter zelf slechts personen ouder dan 15 jaar. Waarschijnlijk komt de aandoening beneden de 15 jaar even vaak voor als daarboven. De ziekte verloopt bij kinderen beneden de 15 jaar echter milder dan bij ouderen. De kinderen zijn minder ziek en sneller hersteld, in mijn kleine materiaal was een beslag of waren propfen aanwezig bij drie beneden de 15 jaar en bij zes boven die leeftijd. De ziekte duur bedroeg beneden 15 jaar negen dagen tot zes weken, boven de 15 jaar vier weken tot vijf maanden.

Bijzonderheden: een patiënte werd opgenomen, omdat de tonsillen dermate waren gehypertrofeerd en met zo'n dik beslag bedekt, dat een opname noodzakelijk was om eventueel te kunnen overgaan tot tracheotomie. In de literatuur wordt wel een tonsillectomie à chaud voorgesteld. Een kind van 4 jaar had ooglidooedeem, eerst van het rechter bovenooglid, daarna van het linker. Dit recidiveerde na twee weken. De vader van dit kind werd eind december 1963 ziek en klaagde over zijn keel, hij had een tonsillitis met propfen en kleine halsklieren submandibulair. Hij kreeg Penidural D/F en was na ongeveer tien dagen vrij van keelpijn. Hij bleef echter gedurende twee maanden over moeheid klagen. De bloedbezinkingssnelheid daalde van 30 mm tot normaal, vier weken na het begin van de ziekte. Aan mononucleosis infectiosa werd jammer genoeg niet gedacht, mede door het feit dat bij verschillende andere patiënten met tonsillitis in die tijd bloeduitstrijkjes werden gemaakt, die geen van allen afwijkingen in de zin van de mononucleosis infectiosa te zien gaven. Een bloedbeeld gemaakt op 10 april 1964, toen het zontje mononucleosis infectiosa bleek te hebben, gaf een relatieve lymfocytose te zien. De H.A.R. was toen negatief. Mogelijk heeft de vader dus ook mononucleosis infectiosa gehad. Het kind zou dan door de vader zijn besmet. De incubatietijd zou in dat geval ongeveer drie maanden moeten zijn geweest.

Resumerend kan worden gezegd dat mijn bevindingen overeenstemmen met hetgeen men in de literatuur van de laatste jaren vermeld vindt.

De elf verdachten, waarbij uiteindelijk de diagnose mononucleosis niet kon worden gesteld, varieerden in leeftijd van 2 tot 32 jaar. Er waren vijf kinderen van 2 tot 6 jaar die allen een lymfadenitis hadden, maar hiervan hadden slechts drie een voor mononucleosis infectiosa enigszins typisch bloedbeeld: lymfocytose en licht polymorf. Eén kind heesste, maar had geen keelafwijkingen. Aangezien het twee jaar was heb ik afgezien van het laten verrichten van een H.A.R. Een ander kind, ook twee jaar oud, vertoonde ongeveer hetzelfde beeld; ook hier zag ik af van een H.A.R., temeer omdat de

vader een bloedbeeld had met „Pfeiffercellen”. Hij had echter geen lymfocytose en de H.A.R. was negatief. Een jongen van zes jaar had klinisch geen typisch beeld en ook hier zag ik af van de H.A.R. De zeven anderen waren drie vrouwen en vier mannen. Enkele gegevens mogen hier volgen: koorts: drie wel, vier onbekend; angina: een wel, drie niet, drie onbekend; klieren: vijf wel, twee niet; milt en lever: niet palpabel; bloedbeeld: drie lymfocytose en polymorf bloedbeeld, de overigen niet; serologie: allen negatief; ziekte duur: een week tot een maand (een kind heeft al drie jaar klachten: pathologisch anatomisch onderzoek van geëxtirpeerde klier: geen afwijkingen, toxoplasmose reacties negatief); bijzonderheden: twee hadden buikpijnklachten.

Bij een meisje werd ondanks niet-typisch bloedbeeld een H.A.R. gedaan omdat ze als gezinsverzorgster in een gezin had gewerkt waar „klierkoorts” zou heersen. De reactie was negatief. Een andere gezinsverzorgster, die niet in dat gezin was geweest, had kort tevoren wel mononucleosis infectiosa doorgemaakt. Er hebben zich in het internaat waar beide gezinsverzorgsters verbleven, geen andere gevallen van mononucleosis infectiosa voorgedaan.

Buiten deze elf gevallen heb ik van verschillende kinderen met lymfadenitis bloeduitstrijkjes laten maken. Bij alle kinderen waren deze niet specifiek voor mononucleosis infectiosa, dat wil zeggen er werd geen relatieve en absolute lymfocytose met atypische lymfocyten gevonden. Al deze gevallen zou men kunnen onderbrengen onder de diagnose Morbus Pfeiffer of syndroom van Pfeiffer.

Men kan zich afvragen of het al of niet met zekerheid stellen van de diagnose mononucleosis infectiosa nog een ander dan academisch belang heeft en of het dus enige zin heeft, zolang er geen verwekker bekend is, zich te verdiepen in de problemen die zich daarbij voordoen. Vandaar dan ook de titel van dit artikel: Mononucleosis infectiosa — alias ziekte van Pfeiffer?

Het is in het bijzonder voor het meisje en de jonge vrouw van belang of het om mononucleosis infectiosa gaat dan wel om toxoplasmose (zie *Commentaar; Stahlie*). Het kan wel degelijk van belang zijn bij voor mononucleosis infectiosa verdachte verschijnselen bloedbeeld en H.A.R. te bepalen en bij negatieve bevindingen en langere ziekte duur ook een onderzoek te doen door middel van de reactie van Sabin-Feldmann, complementbindingsreactie en eventueel biopsie. Op zichzelf is de mononucleosis een onschuldige ziekte. Indien men dus in staat is thuis de diagnose te stellen en dat moet in de meeste gevallen mogelijk zijn, dan kan men zonder ingrijpende medicatie rustig afwachten.

De vraag of mononucleosis infectiosa en ziekte van Pfeiffer een en hetzelfde ziektebeeld zijn kan, aangezien de verwekker niet bekend is, niet in absolute zin worden beantwoord. Hoagland, Hobson, *Equem*, Klijn en anderen menen te moeten stellen dat de H.A.R. pathognomonisch is voor het ziektebeeld en dat de mononucleosis duidelijk af te grenzen is van andere aandoeningen. Volgens *Rewerts* is de H.A.R. specifiek voor mononucleosis, maar geen *conditio sine qua non*. *Schindbeck*, *Belfrage*, *Top*, *Ström* en vooral auteurs van de vooroorlogse literatuur, menen dat de H.A.R. niet in alle gevallen positief is; zij geven percentages van 20-50 negatieve uitslagen.

Verklaarbaar zijn deze tegenstrijdige opvattingen wel, immers: 1. De verwekker is niet bekend. 2. De laagste positieve titer wordt door vrijwel iedere

auteur weer anders gesteld en beoordeeld. Belfrage zegt dat indien de onderste grens tot 1 : 40 zou worden verlegd, de helft van de kinderen een positieve H.A.R. zou hebben. Alle kinderen met negatieve H.A.R. hadden op één na sporen van antilichamen. 3. Men moet eigenlijk bij een negatieve H.A.R. de bepaling na verloop van tijd herhalen. Men kan ook te laat zijn zoals uit het bovenstaande blijkt. 4. Er zijn nog steeds auteurs die zelfs geen absolute en relatieve lymfocytose eisen (Rewerts), zodat wanneer dit niet uitdrukkelijk wordt vermeld, men niet zeker is welke criteria zijn gesteld. 5. De meeste onderzoekers zijn klinici die de grote groep kinderen in de algemene praktijk met „klierkoorts” nooit te zien krijgen.

\* \* \*

Het is wel merkwaardig, dat door hen, die aan de waarde van de H.A.R. voor de diagnostiek twijfelen, wordt gezegd dat juist bij jonge kinderen deze reactie veelal negatief is. Het zou mogelijk kunnen zijn dat de ziekte bij jonge kinderen epidemisch verloopt. Dit verloop zou dan zo licht zijn dat de H.A.R. niet positief wordt maar dat er toch een immuniteit wordt opgewekt. Hierdoor zou bij ouderen de ziekte sporadisch kunnen optreden en een ernstiger vorm kunnen aannemen.

Bij kinderen met lymfadenitis en negatieve H.A.R. vindt men evenwel een zo afwijkend klinisch beeld (zelden keelbeslagen, geen of weinig atypische lymfocytten), dat ik meen te mogen stellen dat de mononucleosis infectiosa een wel omschreven infectieuze ziekte is, sporadisch voorkomend en gekenmerkt door de eerder genoemde karakteristieken. De ziekte van Pfeiffer is vermoedelijk geen ziekte-eenheid, maar omvat een aantal ziektebeelden met bizarre symptomcomplexen, veroorzaakt door verschillende microorganismen.

Een aantal vragen en strijdpunten, zoals het sporadisch of epidemisch voorkomen, het verloop van de H.A.R., het al of niet gestoord zijn van de leverfunctie en meer exacte gegevens over verschijnselen bij kinderen, kunnen naar mijn mening alleen worden verkregen in de algemene praktijk. Een onderzoek door een aantal huisartsen kan hierover wellicht opheldering geven.

Welke consequenties hebben de genoemde bevindingen voor de medicus-practicus in het alge-

meen? Bij kinderen met een lymfadenitis die geen bijzondere zieke indruk maken, kan men volstaan met afwachten tot spontane genezing volgt. Zowel bij morbus Pfeiffer als bij mononucleosis infectiosa volgt deze veelal binnen vier weken. Is er een beslag, dan maakt men een bloeduitstrijkje en bij een voor mononucleosis kenmerkend bloedbeeld zendt men serum in voor een H.A.R. Bij ouderen zal men bij verdachte klinische verschijnselen zo spoedig mogelijk een bloedbeeld maken en bij een verdacht bloedbeeld een H.A.R. laten doen. In elk geval lijkt het nuttig bij afwijkingen die langer dan vier weken duren een nader onderzoek in te stellen.

*Samenvatting.* Aan de hand van literatuur en eigen patiëntenmateriaal wordt mononucleosis infectiosa beschreven. Gesteld wordt dat mononucleosis infectiosa een van morbus Pfeiffer duidelijk te onderscheiden nosologische eenheid is, welke door een drietal kenmerkende verschijnselen wordt gekarakteriseerd. Aangegeven wordt hoe in de algemene praktijk bij verdenking op mononucleosis infectiosa dient te worden gehandeld. Een onderzoek door een aantal huisartsen zou kunnen leiden tot een beter inzicht in deze ziekte.

*Summary. Infectious mononucleosis or Pfeiffer's disease?* Infectious mononucleosis is described with reference to the literature and to personal observations. It is maintained that infectious mononucleosis is a nosological entity clearly distinct from Pfeiffer's disease and characterized by three typical symptoms. The attitude to be adopted in general practice upon suspicion of infectious mononucleosis is outlined. It is claimed that an investigation by a number of general practitioners might lead to an improved understanding of this disease.

- Bender, J. C. (1962) J. Amer. med. Ass. 182, 954.  
 Belfrage, S. (1962) Acta med. Scand. 171, 531.  
 Commentaar Ned. T. Geneesk. (1964) 108, 708.  
 Equem, A. (1963) Presse méd. 71, 391.  
 Hoagland, R. J. (1960) Blood 16, 1045; (1960) Amer. J. med. Sci. 240, 21; (1963) J. Amer. med. Ass. 185, 783.  
 Klijn, L. C. (1958) Over de betekenis van de reactie van Paul en Bonnell voor de diagnose mononucleosis infectiosa. Academisch proefschrift, Leiden.  
 (1959) Ned. T. Geneesk. 103, 1575.  
 (1960) Ned. T. Geneesk. 104, 327.  
 Leibowitz, S. (1953) Infectious mononucleosis modern medical Monographs-Grune Stratton, New York.  
 Rewerts, G. (1962) Med. Mschr. 43, 2204.  
 Schindbeck, R. (1959) Med. Klin. 17, 801.  
 Sonnaville, L. M. de (1948) Een epidemie van mononucleosis infectiosa in de algemene praktijk. Academisch proefschrift, Leiden.  
 Stahlie, T. D. (1964) Ned. T. Geneesk. 108, 685.  
 Ström, J. (1960) Acta med. Scand. 168, 35.  
 Tomesik, J. (1960) Schweiz. med. Wschr. 90, 1444.  
 Top, F. H. (1964) Communicable and infectious Diseases. Mosby, St. Louis.  
 York, W. M. (1962) J. Amer. med. Ass. 179, 170.  
 Wechsler H. F. c.s. (1946) Ann. intern. Med. 25, 236.