

Exanthematische infectieziekten. Differentiële diagnose en recente aanwinsten

DOOR J. E. MINKENHOF*

De meeste exanthematische infectieziekten zijn in een epidemie zeer gemakkelijk te herkennen. Bij sporadische gevallen daarentegen kan de diagnose uitermate moeilijk zijn. Verder doet zich de omstandigheid voor, dat in ons land bepaalde ziekten tijdelijk, gedurende maanden tot jaren, niet voorkomen. Erythema infectiosum¹ werd geconcentreerd gezien in 1940, 1955 en 1956; de „zevende ziekte”, die als ziekte-eenheid door de Amsterdamse huisarts W. van den Bergh werd herkend, van 1961 tot 1963, daarvoor en daarna in afnemende mate. Andere besmettelijke aandoeningen, die met exanthenen gepaard gaan, blijken (voorlopig?) geheel te verdwijnen, bijvoorbeeld het fijnpapuleuze „rubelloïd”, dat in 1951 epidemisch heerste en de door de huisarts Façee Schaeffer² in Tuindorp Oostzaan ontdekte zogenaamde „bastaard mazelen”, een ziekte, die van 1955 tot 1958 iedere mazelenkenner tot wanhoop bracht, maar die zich sedertdien tot nu toe gelukkig schuil hield.

Teneinde de differentiële diagnostiek wat te vergemakkelijken zijn hierbij afbeeldingen afgedrukt, die schematisch aangeven, hoe de verspreiding van het exantheem op de eerste en derde ziektedag is. Tevens wordt vermeld hoeveel dagen de incubatieperiode bedraagt, of virusisolatie mogelijk is en preventie met γ -globuline of een vaccin kan worden toegepast. De temperatuur (K) van de eerste en derde ziektedag wordt vergeleken. Tenslotte is aangegeven of antistoffen aantoonbaar zijn en op welke ziektedag (alleen een viervoudige titerstijging is bewijzend), en of het virus in staat is bij zwangere vrouwen, speciaal dus in de eerste drie maanden, embryopathie te verwekken. In de tekst worden verder enkele, misschien minder algemeen bekende klinische bijzonderheden, zoals vóórkomen (leeftijd), overbrenging en duur der besmettelijkheid besproken.

1. Mazelen (figuur 1).

A. *Symptomatie.* Met de eerste dag is in dit geval niet de eerste ziektedag bedoeld, doch de eerste exantheemdag, dat is dus twee tot vier dagen na het begin van de koorts, bovenste luchtweginfectie en conjunctivitis. De stipjes van Koplik (zo fijn als tafelzout of droog duinzand en wit of geel gekleurd op een fel rode achtergrond) zijn, vóórdat het exantheem uitbreekt, — eventueel met

een goed corrigerende leesbril — duidelijk zichtbaar. In tegenstelling tot hetgeen men vaak in de literatuur vindt vermeld, blijven deze stipjes dikwijls enige dagen na het uitbreken van het exantheem voortbestaan.

B. *Vóórkomen.* De ziekte komt voor bij kinderen ouder dan zes maanden, vooral in de kleuterleeftijd.

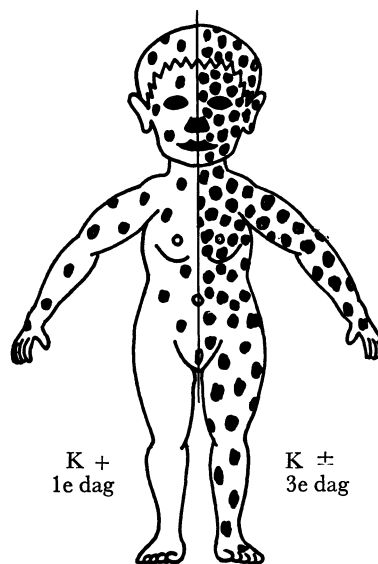
C. *Verwekker.* Over het algemeen zal men aan virusisolatie geen behoefte hebben. Wil men hier toe toch overgaan, dan kan in het door een viruslaboratorium ter beschikking gestelde verzendmateriaal bloed, neus- of keelwat en urine worden opgestuurd. De monsters worden in het laboratorium in een weefselcultuur gebracht.

D. *Antistoffen.* Het aantonen van complement-bindende en neutraliserende antistoffen is mogelijk door een bloedmonster vóór en een na de tiende ziektedag in te zenden.

E. *Overbrenging.* De verspreiding geschiedt door de lucht op grote afstand.

F. *Duur der besmettelijkheid.* Deze bestaat van twee dagen vóór het begin van de ziekte tot en met

Figuur 1. Morbilli
Incubatieperiode: 10 dagen
Virusisolatie: +
Preventie: gammaglobuline, vaccinatie



Antistoffen: na 10e dag
Embryopathie: +

* Hoofd van de Afdeling voor Besmettelijke Ziekten, Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam.

de vijfde dag na het uitbreken van het exantheem.

G. *Embryopathie*. Vruchtbeschadiging, abortus en partus praematurus komen voor.

H. *Vaccinatie tegen mazelen*³. Deze preventie is mogelijk en wordt het beste als volgt uitgevoerd: men geeft twee doses geïnactiveerd mazelenvaccin met een tussenruimte van vier weken. Weer vier weken later spuit men levend vaccin, gecombineerd met 0,02 ml γ -globuline per kg lichaamsgewicht in de andere arm. Men bereikt hiermee bij 95 tot 100 procent der kinderen gedurende minstens vijf jaar immuniteit. Slechts omstreeks tien procent van de gevaccineerden krijgt een zeer lichte vorm van mazelen.

Voorlopig kan men deze methode nog niet aanbevelen op grond van het feit, dat men niet weet hoelang de immuniteit aanhoudt. Het zou denkbaar zijn, dat deze na vijf tot tien jaar verdwijnt, dit naar analogie van ervaringen, die met andere levende vaccins zijn verkregen (bijvoorbeeld vaccinia en gele koorts). Men zou door bovengenoemde handeling alleen maar het tijdstip, waarop het individu mazelen moet doormaken, naar hogere leeftijd verschuiven. Een merkwaardige bijzonderheid is, dat kinderen, die met het levende vaccin worden ingeënt, niet besmettelijk zijn.

2. Roodvonk (figuur 2).

A. *Symptomatie*. Naast het vóórkomen van het typische scarlatiniforme erytheem, vooral op de romp, en de mondkin-bleekheid, willen bij vooral de aandacht vestigen op de spontane bloedingen, welke men speciaal in de oksels vindt en welke men bij stuwung van de bovenarm in de elleboogsplooi kan verwekken. Witte dermatografie, paresthesieën in vingers en tenen en gegeneraliseerde jeuk komen veelvuldig voor.

B. *Vóórkomen*. De ziekte wordt nooit gedurende het eerste halve levensjaar gezien. Zij komt vooral voor in de kleuterleeftijd, zelden op hogere leeftijd en in het senium.

C. *Verwekker*. Het aantonen van β -hemolytische streptokokken in keel of neus is geenszins bewijzend, daar men die ook bij tal van gezonden aantreft.

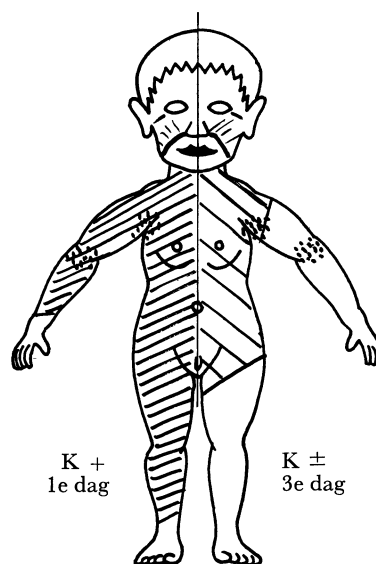
D. *Antistoffen*. Een verhoogde antistreptolysinetiter in de reconvalescentie is niet bewijzend, daar men deze na elke andere streptokokkeninfectie eveneens kan aantonen. Bij roodvonkpatiënten, die in het begin van de ziekte werden behandeld, ziet men vaak de titer in het geheel niet stijgen.

E. *Overbrenging*. De zogenaamde druppeltjesinfectie speelt de voornaamste rol.

F. *Duur der besmettelijkheid*. Bij met antibiotica behandelde patiënten zal deze slechts enkele uren tot dagen duren.

G. *Embryopathie*. Behalve abortus in zeldzame

Figuur 2. Scarlatina
Incubatieperiode: 2 à 3 dagen
Virusisolatie: —
Preventie: — ?

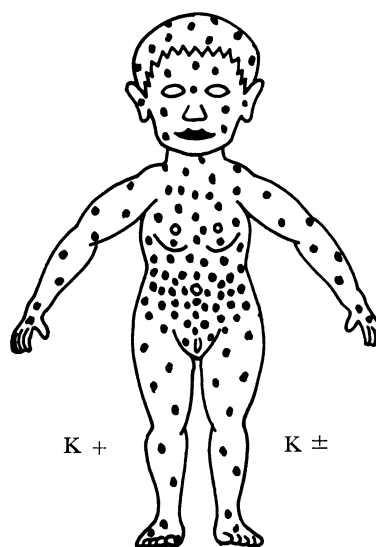


K +
1e dag

K ±
3e dag

Antistoffen: ±
Embryopathie: —

Figuur 3a. Varicella
Incubatieperiode: 16 dagen
Virusisolatie: +
Preventie: ?



K +

K ±

Antistoffen: na 10e dag
Embryopathie: +

gevallen, zijn geen schadelijke werkingen bekend.

H. *Preventie*. Vaccinatie is onmogelijk. Passieve bescherming met γ -globuline en antibiotica faalt.

3a. Varicellen (figuur 3a).

A. *Symptomatie*. Van het grootste belang is, dat men de dichtheid van de blaasjes op onderarm

en buik vergelijkt. Op de laatste plaats zijn deze veel dichter gezaaid dan op de eerste.

B. *Vóórkomen*. Men ziet de ziekte bij kinderen boven de zes maanden en bij jonge volwassenen. Is de moeder niet immuun, dan ziet men wel varicellen in het eerste halve jaar, zelfs congenitaal.

C. *Verwekker*. Deze kan men laten aantonen door de inhoud van de blaasjes, over het algemeen alleen gedurende de eerste drie ziektedagen, naar een viruslaboratorium te zenden. Ook in het lumbale vocht is het virus soms aantoonbaar. Men kweekt het in weefselcultures.

D. *Antistoffen*. Na de tiende ziektedag zijn neutraliserende en complementbindende antistoffen aantoonbaar.

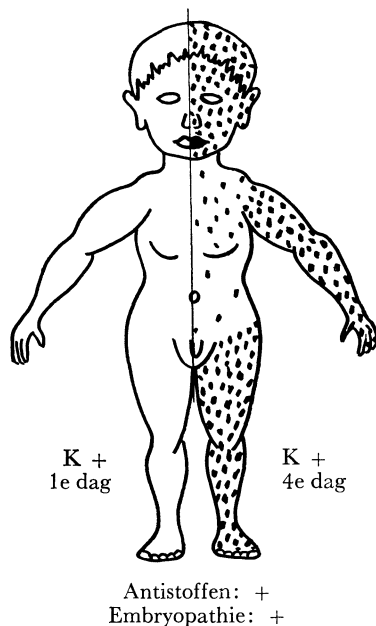
E. *Overbrenging*. De ziekteverwekker van patiënten met waterpokken of herpes zoster verspreidt zich door de lucht en treft over het algemeen 50 procent der gevoeligen.

F. *Duur van de besmettelijkheid*. De patiënten zijn twee dagen vóórdát zij ziek worden besmettelijk en blijven dit tot het laatste korstje is verdwenen.

G. *Embryopathie*. Vruchtbeschadiging komt voor. Heeft de moeder minder dan vijf dagen vóór de bevalling waterpokken, dan gaat het kind altijd dood. Leed de moeder langer dan vijf dagen voor de partus aan waterpokken, dan overwint het kind gewoonlijk zijn congenitale varicellen⁴.

H. *Preventie*. Deze mogelijkheid bestaat bij deze ziekte niet.

Figuur 3b. Variola
Incubatieperiode: 14 dagen
Virusisolatie: +
Preventie: vaccinatie, Marboran,
hyperimmuun gammaglobuline



3b. *Variola* (figuur 3b).

A. *Symptomatie*. De patiënten zijn vele dagen ziek, vóórdát het exantheem uitbreekt. De blaasies zijn juist veel dichter gezaaid op de onderarm, dan op de buikhuid.

B. *Vóórkomen*. De ziekte wordt in elke leeftijdsgroep gezien.

C. *Verwekker*. Deze kan worden aangetoond in het bloed, in de huidblaasjes en de keelgeveer en in het sectiemateriaal. De verwekker wordt gekweekt in bebroede kippeëieren en weefselcultures.

D. *Antistoffen*. In de reconvalescentieperiode zijn hemagglutinatieremmende, complementbindende, neutraliserende en precipiterende antistoffen aantoonbaar.

E. *Overbrenging*. Deze geschiedt waarschijnlijk door de lucht, doch in veel mindere mate dan bij waterpokken het geval is.

F. *Duur der besmettelijkheid*. De patiënten zijn besmettelijk vanaf het uitbreken van de ziekte, totdat het laatste korstje is verdwenen.

G. *Embryopathie*. Vruchtbeschadiging, abortus en partus praematurus komen voor.

H. *Preventie*. Behalve de vaccinatie is het thans mogelijk met methisazon (Marboran)⁵ tot de negende dag na het contact pokken te voorkómen, door besmette personen 200 mg per kg lichaamsgewicht ineens te geven, daarna gedurende 48 uur alle zes uur 50 mg. Er is een ondersteunende werking te verwachten van 2 ml hyperimmuun vaccinia γ -globuline 16¹/₂ procent, hetgeen zeer vroeg in de incubatieperiode moet worden gegeven. Hetzelfde kan worden gezegd betreffende de enting met vaccinia-virus.

4. *Rubella* („rode hond”), (figuur 4)⁶

A. *Symptomatie*. De „vierde ziekte” bestaat eigenlijk niet. De naam werd vroeger gebruikt bij niet te classificeren gevallen. Behalve het exantheem en de geïnjecteerde conjunctivae zijn de gezwollen nekklieren zeer kenmerkend. De aanwezigheid van plasmacellen in het bloed is niet obligaat.

B. *Vóórkomen*. Sinds de aetiologische diagnostiek mogelijk is geworden, werd het bekend, dat tal van individuen in alle leeftijdsgroepen de ziekte zonder exantheem, ja zelfs geheel inapparent kunnen doormaken. De percentages, waarbij dit het geval is, worden wisselend geschat op tien tot tachtig procent.

C. *Verwekker*. Het virus is aantoonbaar in bloed, keel, neus, conjunctivae. Men brengt het materiaal in een weefselcultuur, waarbij blijkt, dat het interfereert met een daarin geënte ECHO-11-stam.

D. *Antistoffen*. Deze zijn twee tot drie dagen

na het ontstaan van het exantheem aantoonbaar; de titers blijven stijgen tot het eind van de vierde week. Zij handhaven zich een jaar of langer op dezelfde hoogte. De complementbindende antilichamen worden later gevormd dan de neutraliserende. De laatste zijn reeds de tweede dag na het uitbreken van het exantheem aantoonbaar, terwijl de complementbindende pas vanaf de vijfde dag ontstaan. De neutraliserende antistoffen kan men nog aantonen na een infectie die geruime tijd geleden heeft plaatsgevonden, de complementbindingsreactie daarentegen, is een waardevolle methode om langs serologische weg snel een recente rubella-infectie aan te tonen, daar deze reactie snel negatief wordt.

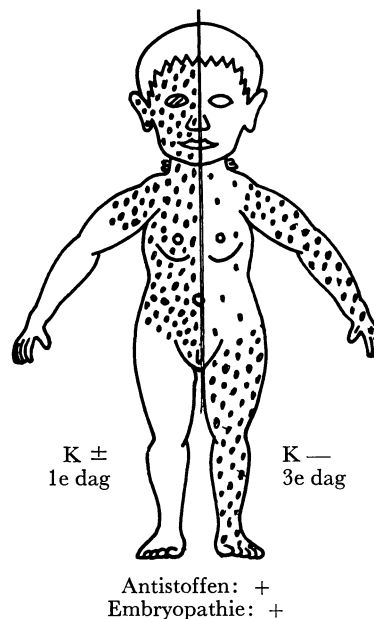
E. *Overbrenging.* Ook deze ziekte is een „airborne disease”, zij kan over een vrij grote afstand besmettend werkzaam zijn.

F. *Duur der besmettelijkheid.* Deze wordt verschillend opgegeven. Volgens *Horstman* (zie tabel 1) van vier tot 29 dagen na de besmetting, anderen geven op van zeven dagen vóór het uitbreken van het exantheem tot 21 dagen daarna.

G. *Embryopathie.* Wanneer een zwangere gedurende de eerste drie maanden wordt besmet, dan kan zij, als zij geen antistoffen bezit, de ziekte apparent of inapparent doormaken. Zij kan daarna een onbeschadigd kind ter wereld brengen. Bij tien tot twintig procent van de bedoelde gravidæ echter, wordt de vrucht wel beschadigd en komen de kinderen met het zogenaamde congenitale rubella-syndroom ter wereld. Hierbij kan men de volgende afwijkingen, afzonderlijk of in allerlei combinaties, vaststellen: adenopathie, botafwijkingen (in de metafyse van de lange botten), cataracten, congenitale hartziekten, troebele cornea, doofheid, te grote fontanel, geelzucht, glaucoom, hemolytische anemie, hepatitis, hepato-megalie, hypoplastische anemie, microcefalie, microphthalmie, myocardbeschadigingen, oesophagus-atresie, pleiocytose van het cerebrospinale vocht, praematuritas, psychomotorische achterlijkheid, retinopathie, spastische quadriparesis, splenomegalie, trombocytopenische purpura. Kinderen met het congenitale rubella-syndroom kunnen het virus minstens 10 mnd. na de geboorte blijven uitscheiden. Men kan het kweken uit bloed, rectum, beenmergpunctaat, lumbaal vocht, keelslijm, neusslijm en uit sectiemateriaal afkomstig van hersenen, longen, milt, nieren, colon en lymfeklieren. Verpleegsters, die gestationeerd werden op een afdeling waar kinderen met het congenitale rubella-syndroom werden verpleegd, bleken, indien zij tevoren geen antistoffen tegen rubella bezaten, apparent of inapparent, rubella door te maken. In beide groepen der gevoeligen steeg de titer van de antilichamen.

Kinderen met het syndroom hebben in hun bloed antistoffen tegen rubella-virus. Men kan echter niet aantonen of deze afkomstig zijn van de moeder, dan wel worden veroorzaakt door de aanwe

Figuur 4. Rubella
Incubatieperiode:
(14-) 17 (-21) dagen
Virusisolatie: +
Preventie: gammaglobuline: —, vaccinatie: +



Tabel 1. De tijdsfactor bij de symptomatologie en diagnostiek van rubella.

	Dag na de besmetting														
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Koorts						—	—	—	—	—					
Exantheem					—	—	—	—	—	—					
Lymfekliergroting	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Virus in:															
bloed						—	—	—	—	—					
keel						—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
faeces						—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
urine								—	—						
Neutraliserend antilichaam						—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

zigheid van het rubella-virus in het kind. Pas na zes maanden zijn deze stoffen, gericht tegen het virus dat het kind uitscheidde, door de zuigeling zelf gevormd.

H. *Preventie.* Vroeger meende men, dat met γ -globuline, eventueel met het hyperimmune anti-rubella- γ -globuline, rode hond kon worden vóór-komen. Op den duur is echter gebleken, dat dit een schijnpreventie is. Ten eerste hebben veel meer mensen aan al dan niet herkenbare rubella

geleden, dan zij zelf weten; zij zijn dus in feite immuun zonder een rubella-anamnese te bezitten. In de tweede plaats verlopen vele gevallen zonder exantheem, zodat men de werkzaamheid van het γ -globuline alleen kan bewijzen, indien er zich geen neutraliserende antistoffen zouden vormen. Als men op deze wijze de preventieve werking onderzoekt, blijkt bij experimenteel geïnfecteerde personen, dat zich toch antistoffen vormen. Hoogstens wordt de viremie bekort. γ -Globuline kan dus niet de besmetting van gevoelige geëxponeerde personen en evenmin het ontstaan van het rubella-defecten-syndroom bij het foetus voorkómen. Vruchtbeschadiging kan dus toch doorgang vinden, zodat men de ouders ten onrechte heeft gerustgesteld. Het geven van het zogenaamde hyperimmuun-anti-rubella- γ -globuline wordt eveneens ont-raden, daar dit de besmetting evenmin kan belet-ten. Vaccinatie met levend vaccin is thans mogelijk.

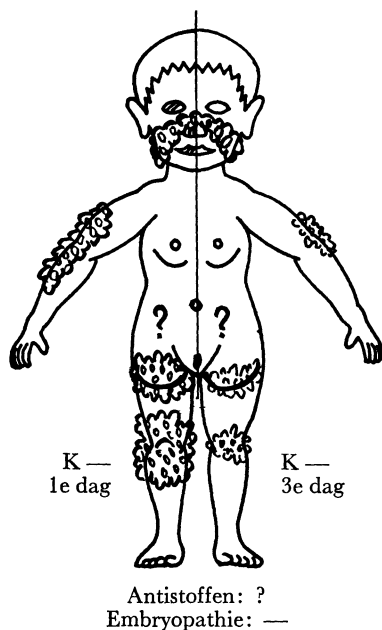
5. *Erythema infectiosum* („vijfde ziekte”) (figuur 5).

A. *Symptomatie*. De lokalisatie van het samenvloeiende exantheem is op de tekening aangegeven, hetgeen noodzakelijk maakte de nates aan de voorkant te tekenen. Op de romp kunnen allerlei exanthenen voorkomen, die op tal van andere exanthematische ziekten lijken (hetgeen met een vraagteken is aangegeven).

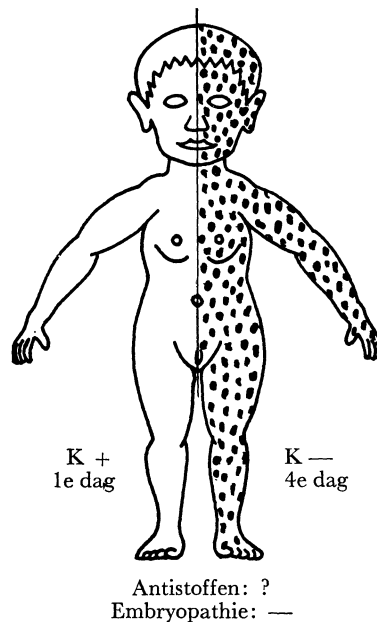
B. *Vóórkomen*. De ziekte treedt op bij kinderen en jonge volwassenen.

C. De *verwekker* is onbekend.

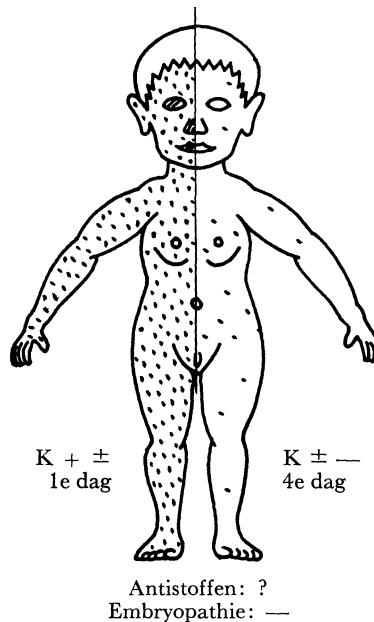
Figuur 5. *Erythema infectiosum*
Incubatieperiode:
(4-) 7 (-10-17) dagen
Virusisolatie: ?
Preventie: ?



Figuur 6. *Exanthema subitum*
Incubatieperiode: ?
Virusisolatie: ?
Preventie: ?



Figuur 7. „7e ziekte”
Incubatieperiode: 17 dagen
Virusisolatie: ?
Preventie: ?



D. Van *antistoffen* is niets bekend.

E. *Overbrenging*. Deze geschiedt waarschijnlijk door de lucht.

F. *Duur van de besmettelijkheid*. Deze bedraagt waarschijnlijk een week.

G. *Embryopathie*. Schadelijke invloeden op de ongeboren vrucht werden nooit vastgesteld.

6. *Exanthema subitum* (figuur 6).

A. *Symptomatologie*. De ziekte is gekenmerkt door drie dagen hoge koorts, waarna een gegeneraliseerd kleinvlekkig exantheem ontstaat.

B. *Vóórkomen*. De aandoening wordt uitsluitend gezien bij kinderen onder het vierde levensjaar.

C. *Verwekker*. Deze is onbekend.

D. *Antistoffen*. Deze zijn onbekend.

E. *Overbrenging*. Ook deze is onbekend.

F. *Duur van de besmettelijkheid*: onbekend.

7. „Zevende ziekte” (figuur 7).

A. *Symptomatologie*. Het syndroom is gekenmerkt door een zeer fijn puntvormig rose-rood exantheem over het gehele lichaam.

B. *Vóórkomen*. De laatste jaren wordt de ziekte nog maar sporadisch waargenomen en wel bij kinderen boven de zes maanden en bij jonge volwassenen.

C. *Verwekker*. Deze is onbekend.

D. *Antistoffen*. Deze zijn onbekend.

E. *Overbrenging*. Van de wijze van overbrenging is ook niet veel aan het licht gekomen.

F. *Duur van de besmettelijkheid*. Deze is onbekend.

G. *Embryopathie*. Bij vrij grote epidemieën werd dit bijverschijnsel niet waargenomen.

- 1 Minkenhof, J. E. (1952) Ned. T. Geneesk. 96, 1191.
- 2 Façe Schaeffer, L. (1957) Ned. T. Geneesk. 101, 114, 415, 717, 1036, 1255, 1454, 1831.
- 3 R.I. Med. J. (1963) 46, 10, 546.
Publ. Hlth. (1963) 78, 1, 37.
Fulginiti, V. A. en C. H. Kempe (1963) Amer. J. Dis. Child. 106, 450.
- 4 Ryba, M., M. Bradacova, A. Kottova en J. Voklicky (1965) Z. Ärztl. Fortbild. (Jena), 59, 965.
- 5 Bauer, D. J., L. St. Vincent, C. H. Kempe en A. W. Downie (1963), Lancet 7306, 494.
- 6 Sever, J. L., R. J. Huebner, G. A. Castellano, P. S. Sarma, A. Fabiyi, G. M. Schiff, en C. L. Cusuman (1965), Science 148, 385.
Avery, G. B., G. G. R. Monif, J. L. Sever en S. L. Leikin (1965) Amer. J. Dis. Child. 110, 444.
Cooper, L. Z., S. Krugman (1966) Pediatrics, 37, 335.
Dudgeon, J. A. (1965) Develop. Med. Child. Neurol. 7, 196.
Green, R. H., M. R. Balsamo, J. P. Giles, S. Krugman en G. S. Mirick (1965), Amer. J. Dis. Child. 110, 348.
Horstman, D. M. (1965) Calif. Med. 102, 397.
Minkenhof, J. E. (1966) Ned. T. Geneesk. 101, 1318.
Philips, C. A., J. L. Melnick, M. D. Yow, M. Bayatpour en M. Burkhardt (1965) J. Amer. med. Ass. 193, 1027.
Schiff, G. M., M. S. Dine, G. I. Ossenbeck en W. K. Schubert (1965) Clin. Res. 13, 298.
Schiff, G. M. en I. J. Light (1965) Clin. Res. 13, 416.
Sever, J. L., K. B. Nelson, en M. R. Gilkeson (1965) Amer. J. Dis. Child. 110, 395.
Zie verder alle niet genoemde artikelen uit de oktober-aflering 1965 van de Amer. J. Dis. Child.
Med.-Farm. Med. (1965): 592, 638, 710; (1966): 728, 729, 790.
Parkman, P. D., P. E. Philips, R.L.
Kirschstein en H. M. Meyer (1965) J. Immun., 95, 743.
Parkman, P. D., H. M. Meyer, R. L.
Kirschstein en H. E. Hopps (1966) New. Eng. J. Med., 275, 569.
Meyer, H. M., P. D. Parkman en P. C. Panos (1966) New Eng. J. Med. 275, 575.
(1966) Lancet, 2, 1061.

Enkele opmerkingen over de epidemiologie van darminfecties*

DOOR DR. J. HUISMAN**

Inleiding. De epidemiologie van besmettelijke darmziekten ondergaat de laatste jaren, althans in West-Europa en de Verenigde Staten van Noord-Amerika, een duidelijke wijziging. Zo is de morbiditeit van buiktyfus ook in Nederland tot een lage waarde gedaald, terwijl de morbiditeit en daarmee helaas de absolute mortaliteit van de zogenaamde „andere” salmonellosen toeneemt. Minder verandering treedt op bij de bacillaire dysenterie. Hoewel een daling in de frequentie te constateren valt, blijven shigellosen met name in kindertehuizen, crèches en zomerkampen een groot probleem

vormen. Verder valt te vermelden dat voedselvergiftigingen veroorzaakt door stafylokokken en clostridia in West-Europa eveneens op relatief grote schaal voorkomen. Hoewel het verband tussen virussen en diarree voor de hand ligt en ook uit de dierenwereld voorbeelden van ernstige enteritiden door virussen bekend zijn, blijft wat de mens betreft, het aantreffen van virussen in de ontlasting bij patiënten met diarree etiologisch een nog niet opgelost probleem: van een groot aantal gevallen van acute gastro-enteritis blijft de oorzaak nog onbekend.

Is er een aantal factoren op te noemen die dit veranderde patroon mede kan verklaren? Wat betreft buiktyfus lijkt dit zeker het geval. Door de gestegen welvaart is een aantal belangrijke oorzaken voor explosies van buiktyfus weggefallen: verbeterde waterleidingen, goede afvalwaterver-

* Naar een voordracht gehouden op de studiedag Infectieziekten in de algemene praktijk, november 1964 Commissie van de Artsencursus Rotterdam.

** Hoofd Afdeling Besmettelijke Ziekten, Hygiëne en Quarantaine van de G.G. en G.D. van Rotterdam (Directeur Dr. L. Burema).