

Epidemiologische en virologische aspecten van infecties door herpes virus hominis*

DOOR DR. J. VERSTEEG

Het herpes virus hominis (vroeger ook herpes simplex geheten) is de verwekker van een verscheidenheid van infecties bij de mens: stomatitis, herpes febrilis, herpes keratitis, herpes encephalitis en herpes genitalis.

De koortsuitslag rond de mond is de meest bekende laesie die door het herpes virus hominis wordt veroorzaakt. De aandoening komt vaak voor en lijkt meer een cosmetisch dan een medisch probleem waardoor de schijn is gewekt dat het virus zeer onschuldig zou zijn. Recente onderzoeken uit kliniek en laboratorium hebben echter het tegendeel bewezen.

Meer dan vijftig jaar geleden werd gepoogd het agens van de herpes simplex te isoleren. In 1919 gelukte het aan Löwenstein cornea's van konijnen te infecteren met materiaal uit herpes labialis blaasjes alsook met materiaal uit herpes keratitis. De konijne-ogen vertoonden een duidelijke keratoconjunctivitis. In de loop der jaren bleek isolatie van het virus op andere wijze beter en nauwkeuriger te kunnen geschieden.

Tegenwoordig wordt het virus uit klinisch materiaal gekweekt door dit, na behandeling met antibiotica om de bacteriële contaminaties te verwijderen, te enten op pasgeboren muizen, in een weefselkweek en op de chorioallantoïs membraan van het bebroede kippeï. In al deze systemen kan het herpes virus zich intracellulair vermenigvuldigen, waarbij het dan aanleiding geeft tot typische verschijnselen. De zuigelingenmuizen krijgen na enkele tot meer dagen een duidelijke encefalitis, waarbij in de hersenen grote hoeveelheden virus worden gevonden.

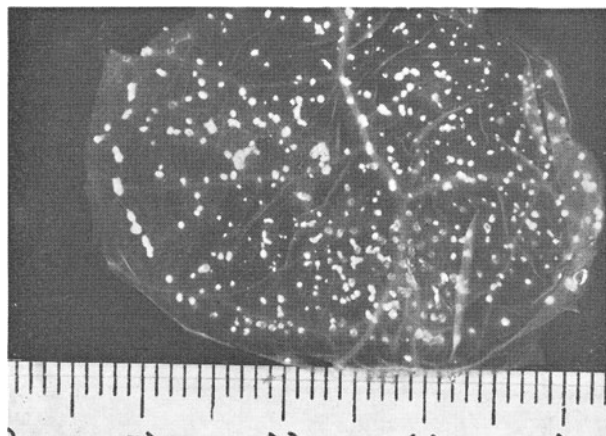
In de weefselkweek gaan de cellen die uitgestrekt langs de glaswand groeiden, zich onder invloed van de infectie afronden. Deze cytopathologische veranderingen zijn verder speciaal gekenmerkt door het ontstaan van specifieke kerninvalsels. Op de chorioallantoïsmembraan van het bebroede kippeï ontstaan drie dagen na de infectie kleine witte pokjes (*figuur 1*), die zich dui-

Samenvatting. Virologische en epidemiologische onderzoeken in de laatste jaren hebben aangetoond dat bij de mens twee soorten herpes virus hominis voorkomen, een oraal type (vroeger herpes simplex geheten) en een genitaal type, dat een echte geslachtsziekte veroorzaakt. De correlatie van laatstgenoemde infectie met het cervixcarcinoom en met congenitale misvormingen maakt preventie en bestrijding noodzakelijk.

delijk onderscheiden van laesies door andere virussen veroorzaakt.

Met behulp van de immunofluorescentietechniek kan in patiëntenmateriaal direct de aanwezigheid van herpes virus worden aangetoond. Deze methode is echter arbeidsintensief en relatief duur, vandaar dat zij alleen wordt toegepast wanneer het zo snel mogelijk aantonen van het virus noodzakelijk

Figuur 1. De hier afgebelde chorioallantoïs membraan van het bebroede kippeï vertoont kleine witte pokachtige laesies, die worden veroorzaakt door infectie met het herpes virus hominis type 1, dat drie dagen tevoren werd geënt. Laat men het virus zeven dagen groeien dan veranderen de laesies niet van grootte.



* Voordracht, gehouden tijdens de Boerhaave-cursus: Recente ontwikkelingen in de dermatovenereologie, 23-24 april 1971, Leiden.

is, wat in de praktijk uitsluitend bij herpes encephalitis het geval is.

Met de verschillende boven geschetste methoden is de aanwezigheid van het herpes virus in een laesie met zekerheid aan te tonen en tot voor enkele jaren was hiermede de diagnose gesteld. Men meende op te merken, dat het herpes virus een enkele soort betrof, die over de gehele wereld de mensheid besmette. De epidemiologie leek simpel, het virus is te vinden in het speeksel van dragers. Door contact met het speeksel kan een ander individu, vaak kinderen op jonge leeftijd, worden besmet. Een dergelijke eerste besmetting uit zich in de vorm van een stomatitis aphthosa, die gepaard gaat met koorts en klierzwellen. De genezing is spontaan en er ontstaat een evenwicht tussen virus en gastheer. Ondanks de vorming van antistoffen blijft het virus levenslang aanwezig.

Later kunnen erupties in de vorm van herpes febrilis optreden onder speciale omstandigheden zoals bij koorts, trauma, zonlicht, menstruatie en stress. Andere lokalisaties zouden vanuit de primaire haard ontstaan, zoals herpes keratitis, encefalitis en mogelijk herpes proenitalis. Hoewel sinds het einde van de vorige eeuw vele auteurs meenden te kunnen bewijzen dat het herpes proenitalis affect venerisch werd verspreid, was er geen enkele aanleiding aan te nemen dat het een ander virus betrof dan dat van de zogenaamde herpes simplex.

In 1967 toonden *Parker en Banatvala* echter aan, dat het „orale” en het „genitale” herpes virus twee verschillende virussen zijn. De wijze waarop het stamverschil in het laboratorium werd aange-

Figuur 2. Op deze chorioallantoïes membraan werd zeven dagen tevoren het genitale type II van het herpes virus hominis geënt. Na drie dagen waren de laesies ongeveer zo groot als op de eerste foto. Na een week echter zijn de pokjes groot en oedemateus, wat kenmerkend is voor dit type virus.



toond was uiterst simpel. Zij incubeerden de met virus besmette eieren gedurende zeven dagen, waarbij bleek dat het „orale” virus (type I) de bekende kleine pokjes (*figuur 1*) en het „genitale” (type II) zeer grote oedemateuze laesies veroorzaakte (*figuur 2*). Een daaraan aansluitend epidemiologisch onderzoek wees uit, dat type I virus inderdaad zich tot het gebied rond de mond beperkte, terwijl type II infecties duidelijk waren gecorreleerd met geslachtsverkeer.

De beide virus-typen zijn ook antigeen verschillend, waardoor het mogelijk is met behulp van speciale neutralisatietechnieken in menselijk serum de aanwezige antistoffen tegen herpes virus hominis type I en II te onderscheiden. Hierdoor is het mogelijk met behulp van serologisch onderzoek na te gaan hoe beide virus typen over de verschillende leeftijdsgroepen zijn verdeeld. Het blijkt, dat de antistoffen tegen het orale type I reeds bij de leeftijdsgroep van nul tot vier jaar aantoonbaar zijn. Antistoftiters tegen het genitale type II verschijnen voor het eerst in de leeftijdsgroep van de dertien- tot zestienjarigen, wat overeenkomt met de leeftijd waarop de eerste experimenten op seksueel gebied plaatsvonden. Het is merkwaardig dat, hoewel beide typen antigeen vrij sterk verwant zijn, infectie met het ene type geen bescherming geeft tegen het andere, gezien het grote aantal gevallen waarin antistoffen tegen beide typen aanwezig zijn.

Bij een onderzoek van *Nahmias en medewerkers* bleek, dat infecties met het herpes virus hominis type II de meest voorkomende genitale laesies veroorzaakten bij vrouwen die de kliniek voor venerische ziekten bezochten. Bij mannen kwamen deze infecties op de tweede plaats na syfilis. Van de gevallen van venerische herpes bleek 25 tot 50 procent in de teenage leeftijd voor te komen.

Een bijzondere betekenis kreeg deze „nieuwe” geslachtsziekte toen *Rauls en medewerkers* in 1968 aantoonde, dat bij patiënten met invasief cervixcarcinoom significant meer antistoffen tegen type II voorkwamen dan bij controlegroepen zonder carcinoom en bij controlegroepen met andere maligniteiten. Ondertussen had *Naib* aangetoond, dat bij vrouwen met genitale herpes in 7 procent carcinoom in situ voorkwam tegen 0,6 procent bij vrouwen zonder genitale herpes.

Hiermede zijn sterke epidemiologische bewijzen geleverd voor de carcinogene of cocarcinogene rol, die het herpes virus hominis type II kan spelen. Er is echter meer onderzoek nodig om de relatie tussen dit herpes virus en het cervixcarcinoom absoluut te bewijzen. Mogelijk zal de chronische aanwezigheid van het virus een bevorderende factor zijn. Ook bij het type I zou dit een rol kunnen spelen. Reeds in 1957 publiceerde *Wyburn Mason*

een aantal waarnemingen van maligne huidveranderingen op de lippen die na herpes virus infecties rond de mond waren ontstaan.

Een andere complicatie van genitale infectie is de besmetting van het kind voor of tijdens de geboorte. Hierover zijn betrekkelijk weinig publicaties verschenen; er mag worden aangenomen dat deze prenatale en perinatale infecties geen zeldzaamheid zijn. *South en medewerkers* beschreven een typisch geval van ernstige congenitale misvormingen door een type II infectie in utero. *Torphy en medewerkers* vermeldden vier gevallen van type II infectie ontstaan gedurende de prenatale periode.

Al deze bevindingen maken het noodzakelijk ons standpunt ten opzichte van de herpes progenitalis te herzien. Thans is bekend dat wij hebben te doen met een geslachtsziekte die ernstige gevolgen met zich kan brengen. Een effectieve bestrijding door behandeling van de dragers zal echter pas mogelijk

zijn zodra de chemotherapie van virusinfecties zich voldoende heeft ontwikkeld.

Summary. Epidemiological and virological aspects of infections caused by human herpes virus. Virological and epidemiological studies in the past few years have demonstrated that two types of human herpes virus occur in man: an oral type (causing what used to be called herpes simplex) and a genital type, which causes true venereal disease. The correlation between the latter infection and carcinoma of the cervix uteri as well as congenital malformations, indicates the necessity of prevention and control.

Naib, Z.M. (1966) *Acta cytol.* 10, 126.

Nahmias, A. J., W. R. Dowdle, Z. M. Naib (1969) *Brit. J. vener. Dis.* 45, 294.

Parker, J. D. J. en J. E. Banatvala (1967) *Brit. J. vener. Dis.* 43, 212.

Rawls, W. E., W. A. F. Tompkins, M. E. Fugueroa en J. L. Melnick, (1968) *Science* 161, 1255.

South, M. A., A. F. Wayne, A. F. Tompkins, C. R. Morris en W. E. Rawls (1969) *J. Pediat.* 75, 13.

Torphy, D. E., C. G. Ray, R. Mc Alister en J. N. H. Du (1970) *J. Pediat.* 76, 405.

Wyburn Mason, B. (1957) *Brit. med. J.* II, 615.

Een knobbel in de borst*

DOOR S. J. VAN COEVORDEN, CHIRURG TE AMSTERDAM

Wanneer een patiënte een knobbel in haar borst bemerkt, is dit voor haar iets alarmerends. Vaak is de angst hierover dermate groot dat zij het aanvankelijk verzwijgt; het komt helaas nog maar al te vaak voor dat hierdoor kostbare tijd verloren gaat.

Het is de taak van huisarts en specialist om in de eerste plaats de acute noodsituatie waarin patiënte verkeert, op te vangen. Dit zal minder moeilijk zijn wanneer men in staat is de afwijking adequaat te beoordelen. In vele gevallen is het mogelijk patiënte vrij exacte informatie over haar aandoening te geven. Op een dergelijk moment is zij niet gebaat met een vaag antwoord, omdat dit haar nog meer kan verontrusten. Het is onze ervaring, dat zowel een gunstig als een ongunstig antwoord kalmerend kan werken, omdat op dat moment een spannende onzekerheid wordt weggenomen. De bedoeling van dit betoog is een aantal factoren te bespreken, die ons in staat stellen een zo juist mogelijke mening te vormen omtrent de aard van de te beoordelen afwijking.

Anamnese. De anamnese levert een aantal aanknopingspunten op, die ons nu eens in de goedaardige, dan weer in de kwaadaardige richting doen denken. De vraag hoe lang de aandoening bestaat

wordt meestal niet juist beantwoord, daarom vormt dit gegeven een onbetrouwbaar criterium. Er zijn vrouwen met grote carcinomen die beweren dat zij pas drie weken geleden iets hebben bemerkt. Gelukkig kan men stellen, dat in de tegenwoordige tijd steeds meer vrouwen spoediger de hulp van de arts inroepen. Waarschijnlijk werkt ook de voorlichting (in de damesbladen en wat dies meer zij) gunstig.

Pijn is een kenmerk, dat bij de differentiatie tussen goed- en kwaadaardigheid uitstekend kan worden gebruikt. Patiënten met veel pijn in de borsten hebben zelden carcinoom, vooral wanneer de pijn wisselend is en er verband bestaat met de menstruele cyclus. Ook voor de aandoeningen die met de cyclus in grootte wisselen, geldt dat zij vaak benigne zijn. Niet zelden verdwijnen pijnlijke knobbels in één of beide borsten nadat de menstruatie is begonnen.

De familie-anamnese kan van belang zijn. Er zijn families waarin het mammacarcinoom vaak voorkomt; ook wanneer bij een patiënte met een belaste familie niets verdachts wordt gevonden, moet zij worden beschouwd te behoren tot een „high risk” groep. Ook de leeftijd kan een aanwijzing geven. De „piek” van het mammacarcinoom ligt tussen 45 en 55 jaar. Tumoren bij zeer jonge vrouwen zullen meestal benigne zijn, hoewel ook bij jonge vrouwen maligne processen kunnen voorkomen.

* Voordracht, gehouden tijdens de cursus voor huisartsen „Maligne aandoeningen”, Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam, oktober 1970.