

Huisarts & praktijk

Op de dagelijkse praktijk van de huisarts gerichte nascholing

R. O. VAN HEUKELOM* EN I. J. A. LIE-KIAUW**

Een ingewikkeld ziektebeeld in een ingewikkeld gezin

Dat de steeds verfijnder wordende biochemische, bacteriologische en virologische technieken ons zeer ten dienste staan bij onze diagnostische arbeid, behoeft geen betoog. Dat ze ons in ogenschijnlijk eenvoudige gevallen wel eens voor raadsels kunnen plaatsen, schetst onderstaande ziektegeschiedenis.

Casus

Het gezin waaruit onze patiënt komt, heeft een vrij ingewikkelde samenstelling: de moeder, 45 jaar, woont sinds vijf jaar samen met een 60-jarige oud-mijnwerker, die een WAO-uitkering geniet en een zoon uit een vorig huwelijk heeft. Deze 22-jarige jongeman werkt wegens een Erbse paralyse van de rechter arm op de sociale werkplaats. De moeder is zelf reeds tweemaal weduwe. Uit haar eerste huwelijk heeft zij twee zoons. De oudste, 22 jaar, is verzekeringsagent en zorgt voor het grootste deel van het inkomen in het gezin. Zijn jongere broer *Piet* is 19 jaar en zit nog op school. Uit haar tweede huwelijk heeft de moeder nog drie kinderen: *Richard* is 8 jaar, *Marijke* 5 jaar en *Angelique* 4 jaar.

In de vijf jaar dat dit gezin in deze samenstelling bij elkaar woont, is een zeer sterke gezinsband ontstaan. Hierbij is de moeder duidelijk de centrale figuur en zij zorgt dat iedereen evenveel aandacht krijgt. Als relevant gegeven moet nog vermeld worden, dat dit gezin van acht personen in een armzalig kleine, vooroorlogse driekamerwoning moet wonen, die dankzij de inspanningen van de moeder een zeer propere indruk maakt. Ondanks de stapels urgentieverklaringen, door diverse instanties afgegeven, en de druk die uitgeoefend wordt door huisarts en behandelende specialisten, kan de gemeente

door het tekort aan grotere woningen geen geschikter onderkomen aanbieden.

Begin oktober 1979 consulteerde de moeder ons enige malen vanwege gastro-enteritisachtige verschijnselen van haar jongste zoon *Richard*. Toen de klachten bleven zonder verder duidelijke klinische verschijnselen, lieten wij een bloedonderzoek verrichten met als resultaat een leukopenie ($2.5 \times 10^4/L$), een eosinofilie en relatieve lymfocytose. Wij concludeerden hieruit, dat er waarschijnlijk sprake was van een virale infectie. Een week later was het bloedbeeld al weer verbeterd, waarop de moeder werd gerustgesteld. Bij de moeder werd overigens eenzelfde bloedbeeld gevonden, toen zij kort daarop begon te klagen over algemene malaise, misselijkheid etcetera.

Eveneens begin oktober bezocht *Piet* enige malen de polikliniek van de keel-, neus- en oorarts in verband met een persisterende sinusitis maxillaris. Medio november onderging hij daarvoor een Caldwell-Luc operatie.

Vier weken later verscheen de moeder met haar zoons *Richard* en *Piet* op het spreekuur. Beiden toonden een lichte icterus met een licht vergrote, pijnlijke lever. Er bestond een zeer duidelijke bilirubinurie. De diagnose hepatitis infectiosa leek nu zeer voor de hand te liggen, te meer daar bij het jongste patiëntje een intensief contact had bestaan met een reeds eerder vastgesteld geval van hepatitis infectiosa in onze praktijk. Beide patiënten werden thuis zo goed mogelijk verpleegd en de jongste was na een week al weer zo goed als hersteld.

Ook het oudste meisje *Marijke* maakte in die periode een korte icterische fase door.

Piet echter ontwikkelde ernstige leverfunctiestoornissen. Hij bleef een sterke icterus houden. Hierdoor rees bij ons twijfel omtrent de diagnose hepatitis infectiosa. De verbazing was groot toen *Piet* inderdaad een positieve reactie op het Hepatitis-B-surface antigeen (HBs Ag) bleek te hebben. Een besmetting in het ziekenhuis was onwaarschijnlijk, omdat er geen bloedtransfusie bij de operatie was gegeven; ook zou de incubatieperiode dan niet kloppen. Patiënt heeft nimmer drugs gebruikt en geen homoseksuele contacten gehad. In de zomer van 1979 is hij voor het laatst buiten Nederland geweest, in Spanje. Ook geneesmiddelengebruik kan worden uitgesloten als oorzaak van dit hepatitisbeeld.

De twee jongere patiëntjes die een hepatitis hadden doorgemaakt, waren beiden HBs-Ag-negatief, zodat we duidelijk in de diagnostische problemen zaten. Waren hier twee typen hepatitis in één gezin tegelijkertijd uitgebroken, of had *Piet* een dubbelinfectie opgelopen? Dit laatste zou wellicht het ernstige en langdurige karakter van zijn hepatitis kunnen verklaren.

In overleg met het Virologische Laboratorium van de G.G. & G.D. te Rotterdam (Hoofd Dr. Schaap) werd verder immunologisch onderzoek uitgevoerd (*schema*). Uit de uitslagen bleek dat we te maken hadden met twee soorten hepatitis in één gezin. Het bleek ook dat *Piet* hoge titers IgM-anti-HAV had ontwikkeld, zodat bij hem blijkbaar zowel besmetting met hepatitis-A als met hepatitis-B virus had plaatsgevonden. Daar ook moeder en haar oudste zoon *Henny* in deze periode langdurige algemene malaiseklachten hadden, namen wij aan dat zij een anicterische hepatitis B doormaakten. Met deze constructie van het ziektebeeld waren wij volledig tevreden gesteld en wij verpleegden de patiënt, na overleg met de internist, verder thuis.

Toen de patiënt na twaalf weken bedrust nog steeds sterk icterisch was, toenemend vermagerde en de toestand thuis dreigde te decompenseren, werd besloten hem op te laten nemen, vooral ook voor nader onderzoek van de lever.

• *Laboratoriumonderzoek bij opname.* Bij algemeen onderzoek van de urine werd geen eiwit aangetoond, de reductie was negatief, het urobilinegehalte en ook het bilirubinegehalte was positief, het sediment toonde geen afwijkingen.

* Huisarts te Luntenen, destijds werkzaam bij R. Pickard, huisarts te Dordrecht.

** Arts, afdeling Interne Geneeskunde van het Diakonessenhuis Refaja te Dordrecht; hoofd Dr. B. P. Hazenberg.

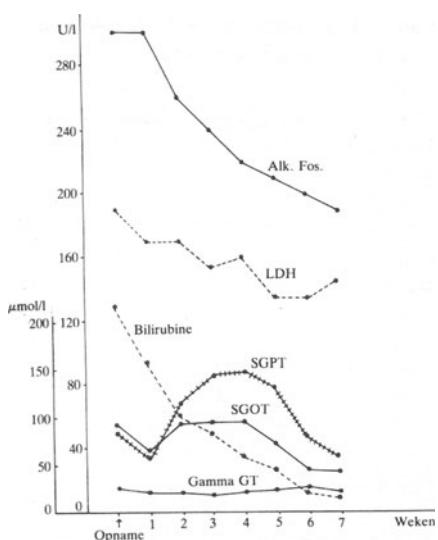
Schema. De uitslagen van het immunologisch onderzoek.

Gezinsleden	HBs Ag	anti-HBs	IgM-anti-HAV	Herpes simplex	Cytomegalie	Paul Bunnel
J. K. 60 jaar	-	-	-	-	-	10
P. K. 22 jaar	-	-	-	-	-	10
Mevrouw S.-L. 45 jaar	+	?	-	-	-	-
H. S. 22 jaar	+	?	-	-	-	-
Piet S. 19 jaar	+	-	+	-	-	-
Richard L. 8 jaar	-	-	+	-	-	10
Marijke L. 5 jaar	-	-	+	-	-	10
A. L. 4 jaar	?	?	?	?	?	?

De bezinkingssnelheid was 55 mm na 1 uur, bij de laatste controle 8 mm. Het bloedbeeld en de uitkomst van het stollingsonderzoek waren normaal, evenals nierfunctie, electrolyten en totaal eiwitgehalte (72 g/l). Het Gammaglobulinegehalte bleek verlaagd: 8.8 procent. Kwantitatief was het IgG-gehalte ook verlaagd: 5.4 g/l.

In *figuur 1* is het beloop van de leverfuncties weergegeven. Het hepatitis-B-surface antigeen (HBs Ag) was bij herhaling positief, het antilichaam tegen HBs Ag, het anti-HBs, bleef bij herhaling negatief, het antilichaam tegen het hepatitis-B-core antigeen (HBc Ag), het anti-HBc, was positief, evenals het antilichaam tegen het hepatitis-A virus, het anti-HAV. In het begin van de ziekte was reeds aangetoond dat het

Figuur 1. Het beloop van de leverfuncties van Piet.



Normale waarden:
Alk. Fos. 60 - 170 U/l.
SGOT tot 18 U/l.
SGPT tot 22 U/l.
Gamma GT ♂ tot 28 U/l.
♀ tot 18 U/l.
Bilirubine totaal tot 17 μmol/l.

IgM-anti-HAV positief was; dit duidt op een actieve infectie.

Bij echografisch onderzoek bleek de lever een normale grootte te hebben, met normale structuur. Er waren geen aanwijzingen voor intrahepatisch verwijde galwegen. De galblaas had een normale wand, er waren geen aanwijzingen voor galstenen, de ductus choledochus was niet verwijd. Bij scintigrafisch onderzoek bleek de lever vergroot; de activiteitsverdeling was echter homogeen. Ook de milt was vergroot.

Tweemaal werd een leverbiopsie verricht. Het histologisch beeld van het eerste biopt werd beschreven als leverweefsel met intacte architectuur en zeer veel „ground glass”-cellen, passend bij

een hepatitis-B dragerschap (*foto*); er was voorts een sterke pericentrale cholestase, zoals gezien wordt bij een geneesmiddelen-intoxicatie. Na zes weken werd de biopsie herhaald; toen werd nog maar een geringe cholestase gevonden, de „ground glass”-cellen waren nog steeds aanwezig.

Piet bleek dus drager van het hepatitis-B virus. Klaarblijkelijk heeft zich in de periode van het eerste huwelijk van moeder een hepatitis-B infectie voorgedaan.

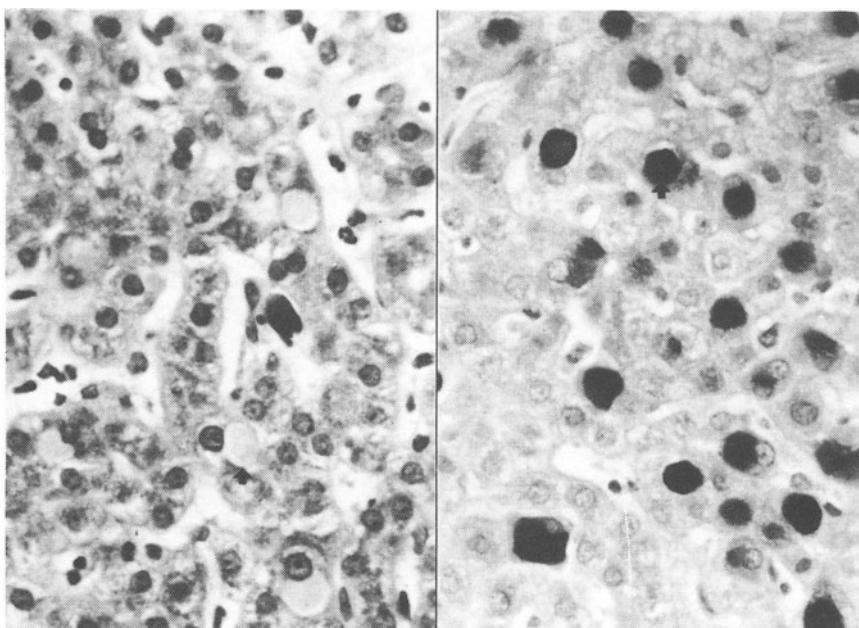
• *Behandeling en beloop.* De therapie bestond uitsluitend uit bedrust. Geleidelijk werd de patiënt minder icterisch, de sterke moeheid verminderde en de urine en faeces kregen weer een normale kleur. De leverfuncties bleken betrekkelijk traag te verbeteren; bij ontslag uit de kliniek waren ze nog licht gestoord.

Eigenschappen van het virus

Een nadere analyse van het hepatitis-A virus wordt in hoge mate beperkt doordat geschikte kweektechnieken nog ontbreken.

In 1973 hebben *Feinstone et al.* het virus aangetoond in de faeces van een aantal proefpersonen: 27 nm grote, kubische partikels. Karakterisering van het virus is nog maar ten dele gelukt. Volgens

Foto links. Hepatitis A. Necrotische parenchymcel en verspreid ontstekingscellen. Tevens drie „ground glass” cellen (pijl) met stapeling van hepatitis-B-oppervlakte antigeen in het cytoplasma. HE 160 ×. Foto rechts. Hepatitis-B-virusdrager. Positieve reactie van de „ground glass” cellen (pijl) in de orceïne kleuring. Orceïne 160 ×. (Met dank aan A. S. M. Jacobs, patholoog-anatoom, Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Dordrecht.)



sommigen betreft het een RNA-virus en zou het gelijken op een enterovirus, anderen vinden een virusgenoom, bestaande uit DNA en gelijkend op de parvovirussen. Het hepatitis-A virus is weinig gevoelig voor fysische invloeden en resistent tegen verwarming (60° gedurende 20 uur) en tegen vele chemische desinfectantia. Het behandelen van materiaal afkomstig van een aan virushepatitis lijdende patiënt eist dus grote voorzichtigheid.

Blumberg *et al.* ontdekten in 1965 het Australië antigeen. Later werd de relatie gelegd tussen dit antigeen en een door besmet serum overdraagbare vorm van hepatitis. Ook voor het hepatitis-B virus bestaan nog geen geschikte kweektechnieken.

Door elektronenmicroscopische en immunologische studies van serum en leverweefsel is het hepatitis-B virus nader gekarakteriseerd. In het serum van hepatitis-B patiënten worden drie structuren aangetroffen: ronde structuren, 20 nm in diameter; strengvormige structuren (condensaten van de ronde structuren) met verschillende lengten, maar met een diameter van 20 nm; en ronde partikels met een diameter van 40 nm, die bestaan uit een kern omgeven door een dubbele mantel. Dit laatste partikel wordt beschouwd als het hepatitis-B virus en wordt ook wel Dane particle genoemd. Het vroeger gevonden Australië antigeen is een antigeen uit de mantel van het virus. Men spreekt tegenwoordig van het hepatitis-B-surface antigeen (HBs Ag).

Van het HBs Ag zijn vier subtypen bekend: het voorkomen van deze subtypen is geografisch bepaald. Ook in de kern van het hepatitis-B virus is een antigeen aantoonbaar, het hepatitis-B-core antigeen (HBc Ag). De bijbehorende antilichamen worden anti-HBc genoemd. Het HBc Ag komt niet in het serum voor; met immunofluorescentietechnieken kan dit aangetoond worden in de levercellen. Verder bevat de viruskern DNA, met DNA-polymerase activiteit. Door in het serum de DNA-polymerase activiteit te meten, krijgt men een indruk van de hoeveelheid viruspartikels en de mate van multiplicatie van het virus.

Tenslotte wordt het e-antigeen of HBe Ag in relatie met hepatitis B beschreven, hoewel dit antigeen geen deel uitmaakt van het virus. Aantoonbaar HBe Ag wijst, evenals een hoge DNA-polymerase activiteit, op virusmultiplicatie. Blijft tijdens een hepatitis-B infectie, het HBe Ag tien weken na het begin van de ziekte aantoonbaar, dan zou dit pre-

disponeren voor chroniciteit. Antilichamenvorming tegen het HBe Ag (anti-HBe) zou correleren met een betere prognose.

Ook het hepatitis-B virus is zeer resistent tegen allerlei fysische invloeden. Men zij dus voorzichtig met alle materiaal afkomstig van patiënten, niet alleen met het bloed.

Diagnostiek

Voor de diagnose van hepatitis A is het aantonen van een titerstijging van het anti-HAV in het serum van belang. Een eenmalige titerbepaling van het anti-HAV heeft nauwelijks betekenis, omdat men na een infectie zeer vele jaren een positieve titer blijft houden. Tegenwoordig kan men het IgM-anti-HAV in het serum aantonen. Aanwezigheid van het IgM-anti-HAV duidt op een actieve infectie. Met deze methode kan men een infectie van hepatitis-A virus vroegtijdig vaststellen (*Møller and Mathiesen*). De belangrijkste serologische „markers” voor de hepatitis B zijn het HBs Ag en anti-HBs, het anti-HBc, het HBe Ag en anti-HBe (*figuur 2*).

Epidemiologie

In Nederland is aangifte van hepatitis A sinds 1951 verplicht. Omdat de ziekte vaak subklinisch of anicterisch verloopt, worden niet alle hepatitisgevallen bekend. De cijfers die beschikbaar zijn, geven derhalve geen betrouwbare indruk. Vooral jonge, schoolgaande kinderen in de leeftijd van 5-9 jaar worden door de ziekte getroffen, vervolgens een groep kinderen tussen 10 en 14 jaar. Wat de geografische verspreiding be-

treft, is aangetoond dat in de gebieden rond de Middellandse Zee meer gevallen van hepatitis A voorkomen dan bijvoorbeeld in West-Europa.

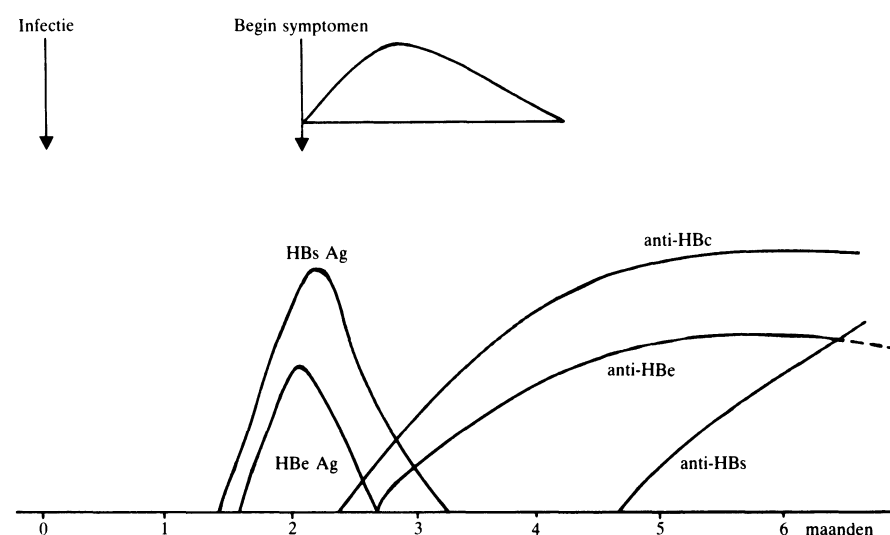
Infectie met het hepatitis-A virus kan meestal verklaard worden door contactbesmetting. Hygiënisch-sanitaire omstandigheden zijn daarom belangrijk. Daarnaast zijn er ook epidemieën beschreven, die zich meer explosief gedragen. Er is dan een gemeenschappelijke bron bijvoorbeeld besmet rioolwater, waardoor voor consumptie bestemde schaaldieren zoals mosselen het virus overbrengen.

De transmissie van het hepatitis-B virus gaat voornamelijk parenteraal; het antigeen is echter ook aangetoond in speeksel, semen en zweet van hepatitis-B dragers. Er zijn grote geografische verschillen; zo zou de ziekte in Ghana vijfmaal zo vaak voorkomen als in Nederland. Onder bepaalde groepen van de bevolking zou een verhoogd dragerschap bestaan, zoals bij gebruikers van verdovende middelen (besmette injectiespuit) en bij mannelijke homoseksuelen. Opvallend is dat een immunologische deficiëntie gepaard gaat met een verlengd dragerschap.

Preventie

Preventie van hepatitis A kan geschieden met menselijk gammaglobuline. Er bestaat een redelijke kans op succes mits de immuunglobulinen op het juiste moment worden toegediend. De werking houdt ongeveer zes maanden aan. Het immuunglobuline wordt aanbevolen aan personen die voornemens zijn gebieden te bezoeken waar de ziekte endemisch voorkomt.

Figuur 2. Het beloop van de „markers” van hepatitis B tijdens een acute infectie. Bron: Frösner.



Een bericht van Dr. A. P. Oliemans over het eerste nationale congres over vroegtijdige onderkenning van ontwikkelingsstoornissen (VTO).

Op 29 april 1981 vond het eerste nationale congres over vroegtijdige onderkenning van ontwikkelingsstoornissen plaats. Bij die gelegenheid hield de Landelijke Commissie VTO haar voorlopig eindrapport ten doop.

Reeds in 1979 is door de Landelijke Commissie een eerste rapport gepubliceerd; voor het grote publiek verscheen daarvan een bijzonder leesbare versie van de hand van *Jea Kiers*, Samen werken aan samenwerken. Het rapport van 1981 verschilt in grote lijnen weinig van dat van 1979; het is iets uitgebreider, ook al omdat het tevens de opsporing bij oudere kinderen bespreekt. De populaire versie van *Jea Kiers* kan voor een nadere oriëntatie van VTO bijzonder worden aanbevolen.

Onder VTO wordt verstaan het signaleren, opsporen en onderkennen, maar ook het verwijzen en begeleiden van ouders en kinderen met lichamelijke en/of psychische ontwikkelingsstoornissen. Daartoe beveelt de commissie enige veranderingen aan in de gezondheidszorg, zoals attitudeverandering onder alle hulpverleners (vooral die uit de eerste lijn) en beter onderzoek – met name door de consultatiebureaus – door screening, periodiek systematisch onderzoek en gericht onderzoek. Het gaat hierbij om onderzoek van kinderen van 0-3 en van 3-7 jaar, respectievelijk door zuigelingen- en kleuterbureaus en de schoolarts.

In het rapport wordt ervan uitgegaan dat 5-10 procent der borelingen (dat zijn circa 10.000 gevallen bij circa 170.000 geboorten per jaar) een ontwikkelingsstoornis zullen gaan vertonen. Door de instelling van veertig à zeventenveertig over Nederland verspreide, regionale, multidisciplinaire samenwerkingsverbanden zouden patiënten en hun familieleden, begeleiders en verwijzers, maar ook de curatieve werkers een centraal punt van samenwerking, oriëntatie en coördinatie hebben, met per regio ongeveer 250 gevallen per jaar. Overigens zijn er nu reeds enige samenwerkingsverbanden als hier beschreven. De commissie pleit dan ook niet voor iets nieuws, maar voor uitbreiding en groei

De preventie van hepatitis B is een moeilijker probleem. Gammaglobuline (immuunserumglobuline: IG) kan een posttransfusie-hepatitis B niet voorkomen. Als de besmettingsroute niet parenteraal is en de besmettingsdosis klein is of als de ziekte endemisch voorkomt, dan is preventie van hepatitis B met IG wel mogelijk. De beschermende werking van het IG berust voornamelijk op het anti-HBs, dat in verschillende IG-preparaten voorkomt, maar is zeker niet effectief genoeg. HBIG (hepatitis-B immuunglobuline) is geïndiceerd bij besmetting via injectie-naald of door intensief contact met een HBs-Ag-positieve patiënt. Het HBIG is effectiever dan het IG, maar de beschermende werking is niet absoluut. Geadviseerd wordt in gevallen met acute besmetting binnen tweemaal 24 uur te immuniseren met HBIG 0,04 ml/kg lichaamsgewicht (titer 1:500.000 in de passieve hemagglutinatie) en wel tweemaal, met een maand tussenpoos. De bescherming houdt vier maanden aan. Een optimale bescherming van „high risk” groepen wordt verkregen door het HBIG om de vier maanden toe te dienen. De risico's van reacties op deze passieve immunisatie dienen echter in het oog gehouden te worden.

Uiteraard zoekt men naar de mogelijkheid van actieve immunisatie. In Nederland is men thans bezig met het uittesten van een hepatitis-B vaccin. De eerste resultaten zijn bemoedigend, maar de tijd is nog niet rijp voor toepassing op grotere schaal.

Samenvatting. Uitgangspunt is de casus van een patiënt met icterus, afkomstig uit een gezin waarin zowel hepatitis A als hepatitis B voorkomt. Uit het onderzoek bleek dat de patiënt drager was van het hepatitis-B virus en een actieve hepatitis A doormaakte.

Het hepatitis-A virus is nog slechts gedeeltelijk gekarakteriseerd. Meestal is er sprake van contactbesmetting. Preventie, zij het onvolledig, is mogelijk met menselijke immunoglobuline. Het hepatitis-B virus is veel beter gekarakteriseerd. De transmissie geschiedt voornamelijk parenteraal; het antigeen is echter ook aangetoond in speeksel, semen en zweet van hepatitis-B dragers. De preventie tegen hepatitis B bestaat nu nog uit het toedienen van immunoglobuline of hepatitis-B immunoglobuline, beide onvoldoende effectief. Gezien de bemoedigende resultaten met het hepatitis-B vaccin lijkt actieve immunisatie echter binnenkort mogelijk.

Summary. A complicated syndrome in a complicated family. This paper proceeds from the case of a patient with jaundice originating from a family in which both hepatitis A and hepatitis B existed. The study revealed that the patient was a hepatitis B virus carrier and suffered from active hepatitis A. The hepatitis A virus has been only partly characterized. Contact infection is most common. Prevention, albeit incomplete, is possible with human immunoglobulin. The hepatitis B virus has been much more fully characterized. Transmission is mainly parenteral, but the antigen has also been demonstrated in saliva, semen and sweat of hepatitis B carriers. Prevention of hepatitis B has so far consisted of administration of immunoglobulin or hepatitis B immunoglobulin; both are insufficiently effective. In view of encouraging results obtained with hepatitis B vaccine, however, active immunization seems possible in the near future.

Blumberg, B. S., H. J. Alter and S. Visnich. A „new” antigen in leukemia sera. (1965) *J. Amer. med. Ass.* **191**, 541.

Feinstone, S. M., A. Z. Kapikain and R. H. Purcell. Hepatitis A: detection by immune elektronmicroscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. (1973) *Science* **182**, 1026-1028.

Frösner, G. G. Detection of HBe Ag and anti-HBe in acute Hepatitis B by a sensitive radioimmunoassay. (1978) *J. med. Virology* **3**, 67-76.

Møller, A. M. and L. R. Mathiesen. Detection of immunoglobulin M antibodies to Hepatitis A virus by enzyme-linked immunosorbent assay. (1979) *J. clin. Microbiol.* **10**, 628-632.

Nota bene

Het toenemende gebruik van lawaai producerende toestellen maakt de invoering van het recht op stilte noodzakelijk. (Stelling bij: A. Feenstra. De bloeitijd en het verval van de Ommelander adel (1600-1800). *Diss. Groningen*, 1981.)

Het is een betreurenswaardig feit dat het in de wetenschappelijke wereld meer gewaardeerd wordt wat men geschreven heeft, dan wat men heeft gelezen. (Stelling bij: H. L. Journée. Computeranalyse van electromyogrammen van pathologische tremoren en model van tremorgenese. *Diss. Groningen*, 1981.)