

TOINE LAGRO-JANSSEN\*

## Kortjakje in de contramine

Onbegrepen klachten die een uiting kunnen zijn van een ernstige ziekte, vormen een uitdaging voor de huisarts om het diagnostische proces uit te diepen. Dat kan een speurtocht betekenen door een vrij onbekend medisch landschap. De volgende casusbespreking gaat over gewrichtsklachten van reumatologische aard: stap voor stap wordt de lezer deelgenoot gemaakt van de kennis die de auteur heeft vergaard op haar weg naar de definitieve diagnose. De tijd blijkt daarbij een goede gids te zijn geweest.

### Voorgeschiedenis

Een der meest boeiende aspecten van de huisartsgeneeskunde is de grote verscheidenheid naar inhoud, presentatie en beleven van de dagelijkse stroom van klachten. Een deel daarvan bestaat uit weinig alarmerende klachten die als onbegrepen de geschiedenis in zullen gaan. De huisarts is gewend met dit soort diagnostische onzekerheden om te gaan en weet zich daarbij gesteund door de epidemiologie, die leert dat veel klachten vanzelf verdwijnen. Onbegrepen klachten die een uiting kunnen zijn van een ernstige ziekte, vormen daarentegen een uitdaging het diagnostisch proces verder uit te diepen.

Yvon, 22 jaar oud, komt in november 1982 voor het eerst op het spreekuur. Het dikke dossier van haar vorige huisarts geeft de volgende informatie: er zijn opvallend veel consulten wegens vermoeidheid en vage buikkoliken, resulterend in een interne en een gynaecologische verwijzing in januari 1982. Beide specialisten kunnen geen aanknopingspunten vinden voor een organisch lijden. In maart 1982 bezoekt patiënte de uroloog wegens al jaren bestaande klachten van strangurie, dysurie, pollakisurie en krampen in de onderbuik, waarvoor herhaalde kuren sulfa en sulfotrim slechts tijdelijk baat geven. De conclusie na uitgebreid urologisch onderzoek luidt, dat de klachten terug te voeren zijn op een recidiverende urethritis. Er volgt een dilatatie van de

urethra, maar de klachten persisteren. Sinds 1981 gebruikt Yvon de pil. In verband met bijwerkingen als gewichtstoename en misselijkheid, is ze in één jaar tijd driemaal van merk veranderd. Ze gebruikt geen andere medicijnen, rookt niet en drinkt sporadisch alcohol. In oktober 1982 gaat ze op kamers wonen. Ze zit in de eindexamenklas van het avond-vwo en heeft een duidelijke kunstzinnige beroepskeus voor ogen. Na haar eerste bezoek volgt in korte tijd een vrij groot aantal consulten waarin diverse lichamelijke klachten de revue passeren. Het is moeilijk haar de klachten te laten benoemen, doordat ze geneigd is in diagnoses te denken. Veel van haar ongemakken passen bij een labiel vasovegetatief evenwicht. Post propter ervaart ze haar lichaam als onbetrouwbaar en zwak. Verandering daarvan vormt de basis van onze gesprekken en tegen februari 1983 komt er een eind aan de frequente contacten. Ze is inmiddels, uit weezin, gestopt met de pil.

### Episode 1

Op 10 mei 1983 wordt de ochtendurine van Yvon door haar hospita gebracht. Ze vertelt dat Yvon sinds 7 mei temperatuursverhoging heeft tot 40°, met keelpijn, pijnlijke gewrichten en blijvende klachten van een blaasontsteking, ondanks de sulfotrim die ze op 7 mei telefonisch van een weekendarts elders heeft gekregen. Vanochtend bedroeg de temperatuur 37,4°, terwijl alle genoemde klachten in ernst zijn afgenomen. Het urinesediment is schoon.

Op 16 mei voegt Yvon daar het volgende aan toe. De pijnklachten van de gewrichten betroffen afwisselend ellebogen, polsen, knieën en enkels. Ze dacht dat de rechterpols iets gezwollen was geweest. Tevens had ze een rode, niet pijnlijke plek op het linker onderbeen; een ronde, guldenrote, niet verheven rode plek is nog zichtbaar. Ze blijft zich snel moe voelen, heeft pijn bij het slikken en 's avonds doen polsen en schouders pijn. De temperatuur is normaal. Lichamelijk onderzoek laat een rustige keel zien, zonder vergrote lymfeklieren. Er zijn geen tekenen van een arthritis. Het aanvullend laboratoriumonderzoek is normaal: BSE: 11 mm. Leuko's:  $6,5 \times 10^9/l$  met normale diff. Creatine:  $78 \mu\text{mol/l}$  SGOT/SGPT: 29/24 U/l.

De bevindingen worden met Yvon besproken. Ze blijkt bang te zijn voor acuut reuma. Er zijn gelukkig genoeg redenen om patiënte wat dit betreft gerust te stellen (*kader*) en wij spreken een afwachtend beleid af.

De controle op 10 juni geeft echter geen nieuwe gezichtspunten en Yvon blijft dezelfde klachten houden. De BSE bedraagt nu 37 mm. Gezien het onduidelijke beeld en de verhoogde BSE, wordt de reumatoloog telefonisch geraadpleegd. Deze komt tot de volgende differentieële diagnose:

- artralgie;
- reactieve arthritis (*kader*).

De voorlopige diagnose wordt gesteld op een reactieve arthritis na een infectie van de urinewegen. Yvon krijgt voor een week een antiflogisticum en het advies 's avonds de temperatuur op te nemen, met het oog op virale infecties. Op de controle-afpraak na een week komt Yvon niet opdagen. In ons vak is geen nieuws meestal goed nieuws en het probleem wordt door andere bezigheden naar de achtergrond geschoven.

### Episode 2

Maandagochtend 27 juni vraagt Yvon een visite aan. Bij aankomst op haar kamer ligt ze in bed. Ze maakt geen zieke indruk. De vorige dag had ze, opnieuw in aansluiting op een blaasontsteking waarvoor ze elders in het land telefonisch sulfotrim had besteld - last gekregen van slikklachten, koorts (39-40°), een drukgevoel in de onderbuik en pijnlijke polsen, schouders, knieën en enkels.

Voor het eerst is een arthritis zichtbaar van beide polsen, enkele kleine vinger-gewrichten en de rechterschouder. De andere genoemde gewrichten zijn wel

\* Huisarts te Nijmegen.

### Acuut reuma

Acuut reuma is een ziekte die de Nederlandse huisarts tegenwoordig vermoedelijk slechts één keer in zijn praktijk zal zien. Te vaak wordt aan deze diagnose gedacht, mogelijk door het belang dat tijdens de opleiding aan deze ziekte wordt gehecht. Alvorens deze diagnose te overwegen, dient men rekening te houden met het volgende: acuut reuma doet zich voor bij jonge mensen bij wie, in aansluiting op een streptokokkeninfectie, een heftige acute arthritis optreedt van ten minste één gewricht; de arthritis wordt gekenmerkt door een vluchtig of verspringend karakter en algemene ziekteverschijnselen met hoge koorts staan op de voorgrond; de BSE is sterk verhoogd. Pas als aan deze voorwaarden wordt voldaan, heeft het zin AST-bepalingen aan te vragen.

### Artralgie

Artralgie betekent pijn in een gewricht zonder duidelijke ontstekingsverschijnselen, zoals zwelling, warmte, roodheid en functiebeperking. Hiervoor zijn diverse oorzaken aan te geven waarvan de meeste onschuldig zijn. Als belangrijkste voorbeelden kunnen dienen:

- artralgieën bij vele soorten virale infecties (griep, Mononucleosis infectiosa);
- na overbelasting, koude, trauma;
- bij overgevoelighedsreacties;
- in de menopauze.<sup>1</sup>

Soms kan een artralgie een voorbode zijn van een reumatoïde arthritis of een lupus erythematosus disseminatus (LED). Volgens de CMR-gegevens heeft een standaardpraktijk per jaar tien bekende pa-

tiënten met reumatoïde arthritis en twee nieuwe gevallen, terwijl LED zeer zelden voorkomt. Beide aandoeningen treffen meer vrouwen dan mannen.<sup>3</sup>

### Reactieve arthritis<sup>1, 4</sup>

Onder een reactieve arthritis wordt een steriele arthritis verstaan, optredend in aansluiting op een infectie elders in het lichaam. De aandoening wordt gekenmerkt door pijn, zwelling, warmte, roodheid en een beperkte functie van het gewricht. Het gaat praktisch altijd om een oligo-arthritis, met een voorkeur voor aantasting van knieën, enkels en grote teen-gewrichten.

Na zes weken tot een half jaar treedt spontaan herstel op. Vooral jongvolwassenen worden getroffen.

Een reactieve arthritis kan optreden na darminfecties met *Shigella* Sonnei, *Yersinia enterocolitica* en *Campylobacter*. Tevens kan deze arthritis voorkomen na een urethritis en andere urineweginfecties; welke bacterieën daarbij een rol spelen, is echter niet duidelijk. Het meer bekende syndroom van Reiter - urethritis, conjunctivitis en arthritis - maakt deel uit van de groep reactieve arthritiden.

Over de epidemiologie is weinig bekend. Waarschijnlijk ziet vooral de huisarts deze voorbijgaande arthritiden. De CMR meldt onder de diagnose „andere vormen van arthritis” (exclusief reumatoïde arthritis, arthros, jicht en bursitis) vier nieuwe patiënten per jaar in een standaardpraktijk.<sup>3</sup> Voor alle duidelijkheid zij opgemerkt dat dit aantal niet gelijk staat aan het aantal reactieve arthritiden.

stijf, maar minder uitgesproken pijnlijk en vertonen geen tekenen van een arthritis. Het verdere lichamelijk onderzoek leidt tot de volgende bevindingen: rode farynxbogen en een stuivergrote, rode, niet verheven, pijnloze plek op het rechter bovenbeen.

In overleg met de reumatoloog wordt 4 dd 25 mg indometacine voorgeschreven en wordt een poliklinische afspraak gemaakt voor 29 juni. Met een vervelend gevoel vervolg ik mijn visiteronde. Als dit het begin is van een reumatoïde arthritis, kan Yvon haar toekomstige beroep wel vergeten.

Op 29 juni belt een enthousiaste reumatoloog. In de anamnese is hem de relatie opgevallen tussen het ontstaan van het ziektebeeld en het innemen van de eerste twee capsules sulfotrim. Hij denkt aan een door sulfotrim veroorzaakt reumatologisch ziektebeeld.

Het aangevraagde laboratoriumonderzoek zal zijn vermoeden bevestigen: Bloedonderzoek: BSE 21 mm, HB 8,1,

leuko's  $3,0 \times 10^9$  met diff: eos 3, bao 1, segm. 75, lymfo's 17, mono 4. Trombocyten, creatinine, SGOT, SGPT, spierenzymen zijn normaal. Urinesediment: ga. Glucose en eiwit in urine zijn negatief. Serologisch onderzoek levert op: reumareacties: Rose test, RA-test, APF: negatief; ANF positief met een LECAL-test klasse 5a positief. Antistoffen tegen DNA immunofluorescentie: positief. Antistoffen paratyphus, tyfus, *Yersinia*, lues: negatief.

Gezien de arthritis en artralgieën, de piekende temperatuur, de huidafwijking, de leukopenie, de positieve ANF en de aanwezigheid van antistoffen tegen DNA, past dit beeld bij een (door medicijnen veroorzaakte) lupus erythematosus disseminatus.

### Vervolg

Yvon krijgt het advies de inname van sulfotrim te staken en door te gaan met indometacine. In de loop van de volgende week verdwijnen de klachten. De

bijwerking wordt gemeld aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen. Bloedonderzoek drie maanden later laat een normale BSE en een normaal aantal leuko's + diff zien. De ANF is positief gebleven.

Ruim een jaar later zijn geen recidieven van haar klachten opgetreden. Overigens heeft zij ook geen „sedimentair” aantoonbare cystitis meer gehad.

### Beschouwing

Alle tijdsfactoren hebben in dit verhaal hun eigen betekenis: het tijdstip van ontstaan, de tijdsduur tussen het medicijngebruik en de ziekteverschijnselen, de verergering van het ziektebeeld na herhaalde blootstelling aan het geneesmiddel en tenslotte het wegblijven van de klachten bij het verstrijken van de tijd, als bewijs van de juiste diagnose. Het kennen van de voorgeschiedenis van de patiënte heeft in zoverre belemmerend gewerkt, dat zij niet meer van voren af aan haar verhaal heeft kunnen vertellen. Naar de mening van de reumatoloog gaf ze hem een uitstekende weergave van de opeenvolging van de gebeurtenissen. Twee weten niet alleen meer dan een, maar horen ook meer. Mogelijk speelt een rol dat ik zelf geen enkel recept sulfotrim heb voorgeschreven. De mictieklachten ontstonden immers én in het weekend én buiten de stad.

Ook daar is achteraf een verklaring voor. De blaasontsteking trad op na de coïtus met een vriend die elders woonde en die zij in het weekend bezocht. Waarschijnlijk heeft zich niet eens een cystitis voorgedaan.<sup>6</sup> Geen der week-endartsen maakte een urinesediment. Yvon werkte dit ook in de hand door haar telefonische mededeling dat ze weer een blaasontstekening had en dat sulfotrim zo goed hielp.

Later zie ik op de patiëntenkaart dat Yvon in december 1982 ook over pijnlijke gewrichten geklaagd heeft, in aansluiting op een in het weekend verkregen recept sulfotrim. De heftigheid van de reactie neemt duidelijk toe met het aantal keren dat zij aan het geneesmiddel is blootgesteld. De dosering was alle keren gelijk, zodat sensibilisatie ten opzichte van het geneesmiddel moet zijn ontstaan.

Het meest bekend is het optreden van LED na gebruik van procainamide en hydralazine. Daarbij speelt een erfelijke aanleg tot vertraagde acetylering van deze geneesmiddelen in de lever een rol.<sup>4, 5</sup> Het beeld treedt vooral op na een

langdurige periode van gebruik van het medicament en het verloop is milder dan de idiopathische vorm. Na het staken van de medicatie treedt volledig herstel op, hoewel de ANF jarenlang positief kan blijven.

Sulfotrim bestaat uit sulfa en trimetoprim. Slechts enkele gevallen zijn beschreven van door sulfonamiden geïnduceerde LED; van de trimetoprim-component in de sulfotrim is deze bijwerking – blijkens een mondelinge mededeling van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen – niet gerapporteerd. Lupus erythematosus disseminatus verloopt soms als een symptoom-arm ziektebeeld, waarin koorts, een lange anamnese van geneesmiddelen-overgevoeligheid en vage gewrichtsklachten een rol kunnen spelen, voordat andere verschijnselen zich openbaren.<sup>4</sup> Het is moeilijk na te gaan of de overgevoelheidsreactie in zo'n geval uitsluitend wordt opgewekt door het geneesmiddel, of ook door het begin van de ziekte.

Het belang van een goede anamnese wordt met deze casus onderstreept. De sleutel tot de juiste, hoewel zelden voorkomende oplossing lag verborgen in de anamnese. Bijwerkingen van geneesmiddelen zijn daarentegen geen zeldzame verschijnselen; alert blijven op bijwerkingen, ook nieuwe of onbekende, blijft geboden.

#### Dankbetuiging

Met dank aan D. J. de Rooy, reumatoloog, voor zijn adviezen, en Johan Schellekens, die mij wederom aanmoedigde tot schrijven.

<sup>1</sup> Van der Korst JK. De diagnostiek van reumatische aandoeningen in de huisartspraktijk. Arnhem: Ciba-Geigy, 1979.

<sup>2</sup> Cats A, Van de Putte LBA. Reumatische ziekten. In Den Ottolander GJH, red. Interne geneeskunde. 7e dr. Utrecht, Antwerpen: Bohn, Scheltema & Holkema, 1983.

<sup>3</sup> Voorn ThB. Chronische ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1983.

<sup>4</sup> Mason M, Currey H. Klinische reumatologie. Leiden: Stafleu, 1973.

<sup>5</sup> Kolstee HJV. Een patiënt met lupus erythematosus disseminatus veroorzaakt door het gebruik van carbamazepine. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 35: 1588-90.

<sup>6</sup> Baselier PJAM. Acute bacteriële urineweginfecties in de huisartspraktijk [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1983.

#### AIDS

*„I think your solution is just, but why think? Why not try to experiment“?*

*John Hunter\*\* (1728-1793), in een brief aan Edward Jenner, augustus 1775.*

Het AIDS-probleem wordt er – na de ontdekking van het HTLV<sub>3</sub>-virus – niet eenvoudiger op. Het blijkt dat het HTLV<sub>3</sub>-virus niet steeds dezelfde antigenen eigenschappen heeft. Dit wordt voorlopig verklaard door aan te nemen dat de enveloppe van het virus, afkomstig van de (geïnfecteerde) cel, niet steeds dezelfde samenstelling heeft. Koortsachtig zoekt men thans naar serologische methodieken om een al of niet actieve infectie met HTLV<sub>3</sub> op te sporen. Het is zonneklaar dat een betrouwbare, specifieke én sensitieve test voor de bloedbanken van grote betekenis kan zijn: op deze wijze kunnen zij een veiliger produkt aanbieden. De interpretatie van een positief of negatief testresultaat is echter (nog) niet mogelijk. Betekent positieve serologie ook besmettelijkheid of wijst „slechts“ op een „vroeger“ doorgemaakte infectie (zoals bij mazelen of rubella)? Wat is de kans om bij een positief testresultaat een voorstadium van AIDS te ontwikkelen en wat is de kans dat een voorstadium van AIDS overgaat in „echte“ AIDS? Er zijn kortom veel vragen waar wij het antwoord nog schuldig op moeten blijven. Het allerbelangrijkste is echter dat de sensitiviteit en specificiteit van de (binnenkort?) op de markt te verwachten „test-kits“ nog onvoldoende vaststaan. Het gebruik ervan moet dan ook sterk worden ontraden totdat dit beter is onderzocht. Ook hier geldt als bij Hunter: eerst onderzoek, dan pas toepassing (iets wat Jenner overigens ook deed).

#### Cryptosporidiose

Vroeger meende men dat cryptosporidiose zeldzaam was en alleen voorkwam

\* Ontleend aan Epidemiologisch Bulletin 1984; 18(6), samengesteld door Prof. dr. J. Huisman, hoofd afdeling Infectieziekten en Hygiëne van de GGD Rotterdam.

\*\* John Hunter, beroemd Engels medicus, kreeg na auto-inoculatie met druiperpus lues. Hij concludeerde daaruit dat lues en gonorrhoe verschillende uitingen van dezelfde ziekte waren; hij had de pech materiaal van een dubbelinfectie te gebruiken.

bij personen die in nauw contact met landbouwhuisdieren leefden. Het was bekend dat Cryptosporidium een oorzaak was van diarree, vooral bij kalveren. Het frequent voorkomen van cryptosporidiose bij AIDS-patiënten vestigde evenwel de aandacht op deze parasiet en maakte het aannemelijk dat Cryptosporidium toch waarschijnlijk meer in de populatie voorkomt dan werd gedacht. De aanwijzingen daarvoor stapelen zich inmiddels op. Onlangs werd Cryptosporidium als verwekker van reizigersdiarree aangewezen, thans volgen de publikaties over het voorkomen van cryptosporidiose bij de mens elkaar snel op. In Engeland werd een dubbel-epidemie beschreven van Campylobacter en Cryptosporidium. In Californië rapporteerde men een epidemie van cryptosporidiose in een crèche.

Het is nu duidelijk dat ook immunologisch ongestoorde personen cryptosporidiose – zich uitend als gastro-enteritis – kunnen acquireren. Op welke wijze de infectie tot stand komt, is niet altijd duidelijk. Cryptosporidiose kan ongetwijfeld worden verkregen door rechtstreeks contact met nutsdieren, maar besmetting van faecaal besmet voedsel (vlees, ongepasteuriseerde melk) of drinkwater behoort eveneens tot de mogelijkheden. Ook kan de mogelijkheid van directe interhumane transmissie niet worden uitgesloten.

#### Virologische diagnostiek van herpes genitalis bij zwangeren\*\*\*

Het kan gewenst of soms noodzakelijk (bij gravidiae) zijn om aan te tonen dat er bij een patiënt een infectie met Herpes simplex-virus (HSV) bestaat. Over de te volgen methode – virusisolatie en/of serologisch onderzoek – blijkt veel onzekerheid bij de practici te bestaan. Daarover volgen hier enkele aanwijzingen.

Centraal bij de diagnostiek van HSV-infecties staat de virusisolatie door middel van weefselweek: een zeer gevoelige en betrouwbare methode. Hiertoe wordt met een gewone wattendrager blaasjesvocht of krabsel in speciaal virotransportmedium (verkrijgbaar op het Virologisch Laboratorium van de GGD) geplaatst. Het te onderzoeken

\*\*\* Door Dr. A. M. Dumas van het Virologisch Laboratorium van de Rotterdamse GGD.