

⁷ Hildebrand PJ, Elwood RJ, McClean E, Dundee JW. Intramuscular and oral midazolam. Some factors influencing uptake. *Anaesthesia* 1983; 38: 1220-1.

⁸ Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-43.

⁹ Anonymus. Midazolam – is antagonism justified? (Editorial). *Lancet* 1988; ii: 140-2.

¹⁰ Anonymus. Midazolam antagonism (Editorial). *Lancet* 1988; ii: 388-9.

Aanvaard op 8 mei 1989

Casuïstische mededelingen

Wederom een geval van Hantavirusinfectie in Nederland

J.J.M. LAHAÏJE, F.A.TH.W.B.H. LUSTERMANS, C. GRAVEKAMP, J. GROEN EN A.D.M.E. OSTERHAUS

INLEIDING

In 1984 werd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) voor de eerste maal melding gemaakt van gevallen van Hantavirusinfecties in Nederland.¹ Een deel van de patiënten had ernstige klinische symptomen gekregen na contact met serologisch positieve laboratorium-knaagdieren. Bij de overige patiënten kon de besmettingsbron van de ziekte niet worden opgespoord. Aangezien deze infectieziekte vooral wordt overgebracht door contact met urine en andere excreta van knaagdieren – die overigens zelf persisterend symptoomloos met deze virussen geïnfecteerd kunnen zijn^{2,4} – en de infectie regelmatig in België werd aangetoond bij patiënten met een acute nierziekte, werd door ons een sero-epidemiologisch onderzoek in Nederland uitgevoerd onder patiënten met symptomen die indicatief zijn voor Hantavirusinfectie. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door een algehele malaise met als belangrijkste symptomen koorts, hoofdpijn, myalgie, braken, abdominale pijn, oligurie met proteïnurie gevolgd door polyurie. De symptomen zijn mede afhankelijk van de betrokken virusstam. Voor serologisch onderzoek werd uitgegaan van 200 sera van patiënten, die in 1988 naar het Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT) te Amsterdam werden gestuurd voor onderzoek op antistoffen tegen leptospiren. Honderd van deze sera bevatten inderdaad antistoffen hiertegen. Deze keuze werd gemaakt omdat de symptomen van leptospirose en Hantavirusinfectie een zekere overeenkomst vertonen. Mede voor dit doel werd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) in samenwerking

SAMENVATTING

Aan de hand van een serologisch onderzoek onder Nederlandse patiënten met een vermoede leptospireninfectie, werd met behulp van een pas ontwikkelde enzyme-linked immunosorbent assay een patiënt opgespoord met een hoge antistoftiter tegen Hantaanvirus. Bij deze 27-jarige man werden geen antistoffen tegen leptospiren aangetoond. Patiënt was kort tevoren in het ziekenhuis opgenomen wegens zich snel ontwikkelende kortademigheid en wegens hoesten, gepaard gaande met hoge koorts. Er bleek een interstitiële pneumonie te bestaan. In het verdere beloop ontwikkelden zich toenemende nierfunctiestoornissen met proteïnurie en polyurie. Tevens ontstonden leverfunctiestoornissen met stollingsafwijkingen en werden trombocytopenie en anemie waargenomen. Een behandeling met erytromycine werd ingesteld voordat de pathogenetische diagnose kon worden gesteld. De patiënt genas volledig. Op grond van de klinische symptomen en de positieve uitslag van de serologische test werd de waarschijnlijkheidsdiagnose 'hantavirusinfectie' gesteld. De wenselijkheid van het uitvoeren van hantavirusserologie bij patiënten met soortgelijke symptomen wordt benadrukt.

met het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen (dr. G. van der Groen) een snelle en betrouwbare serologische 'enzyme linked immunosorbent assay' (ELISA) ontwikkeld, die geschikt is voor het snel testen van grote aantallen sera van mensen en dieren.⁵ Eén van de onderzochte sera scoorde positief in deze ELISA met de zeer hoge antistoftiter van > 2430 tegen Hantaanvirusstam 76-118, waarvan de specificiteit werd bevestigd in een 'immunofluorescence assay' (IFA) en Western Blot (G. van der Groen; persoonlijke mededeling, 1988). De betrokken patiënt bleek inderdaad kortelings een zeer ernstige ziekte te hebben doorgemaakt, waarvan de symptomen min of meer karakteristiek waren voor een ernstige infectie met een Hantavirus.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 27-jarige man, werd in september 1988 met spoed in het ziekenhuis opgenomen. Hij had sedert 2 dagen koorts ($39,5^{\circ}\text{C}$), gepaard gaand met nonproductieve hoest, ernstige kortademigheid en hoofdpijn. Sinds enkele dagen had hij ook last van diarree en lichte dysurie. Bij opname was de diarree echter weer verdwenen. De anamnese leverde ten aanzien van

De Wever Ziekenhuis, Heerlen.

J.J.M. Lahaije, assistent-geneeskundige; dr. F.A.Th.W.B.H. Lustermans, internist.

Koninklijk Instituut voor de Tropen, Laboratorium voor Onderzoek op Leptospiren, Amsterdam.

Mw. drs. C. Gravekamp, bioloog.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Unit Controle Virusvaccins, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

J. Groen, onderzoeksmedewerker; dr. A.D.M.E. Osterhaus, dierenarts-viroloog.

Correspondentie-adres: dr. A.D.M.E. Osterhaus.

de tractus digestivus verder geen bijzonderheden op. Vier maanden voordat patiënt klachten kreeg, verbleef hij in een hotel in Joegoslavië. Hij had een gemengd agrarisch bedrijf. Er was geen recent contact met landbouwgiften geweest.

Bij lichamelijk onderzoek werd een ernstig zieke jongeman gezien, met een lichte perifere cyanose. De huidturgor was afgenomen. De lichaamstemperatuur bedroeg 38°C, de bloeddruk 95/70 mmHg en pols 80 slagen per min (regulier, evenaardig). Over de longen bestond een sonore percussie en posterobasaal waren beiderzijds wat vochtige rhonchi hoorbaar. De harttonen waren normaal, zonder souffles. Bij het onderzoek van de buik was de lever 2 vingers onder de ribbenboog palpabel en drukgevoelig. De darmperistaltiek klonk normaal. Bij rectaal toucher werden geen afwijkingen geconstateerd. Aan de extremiteiten waren de reflexen normaal.

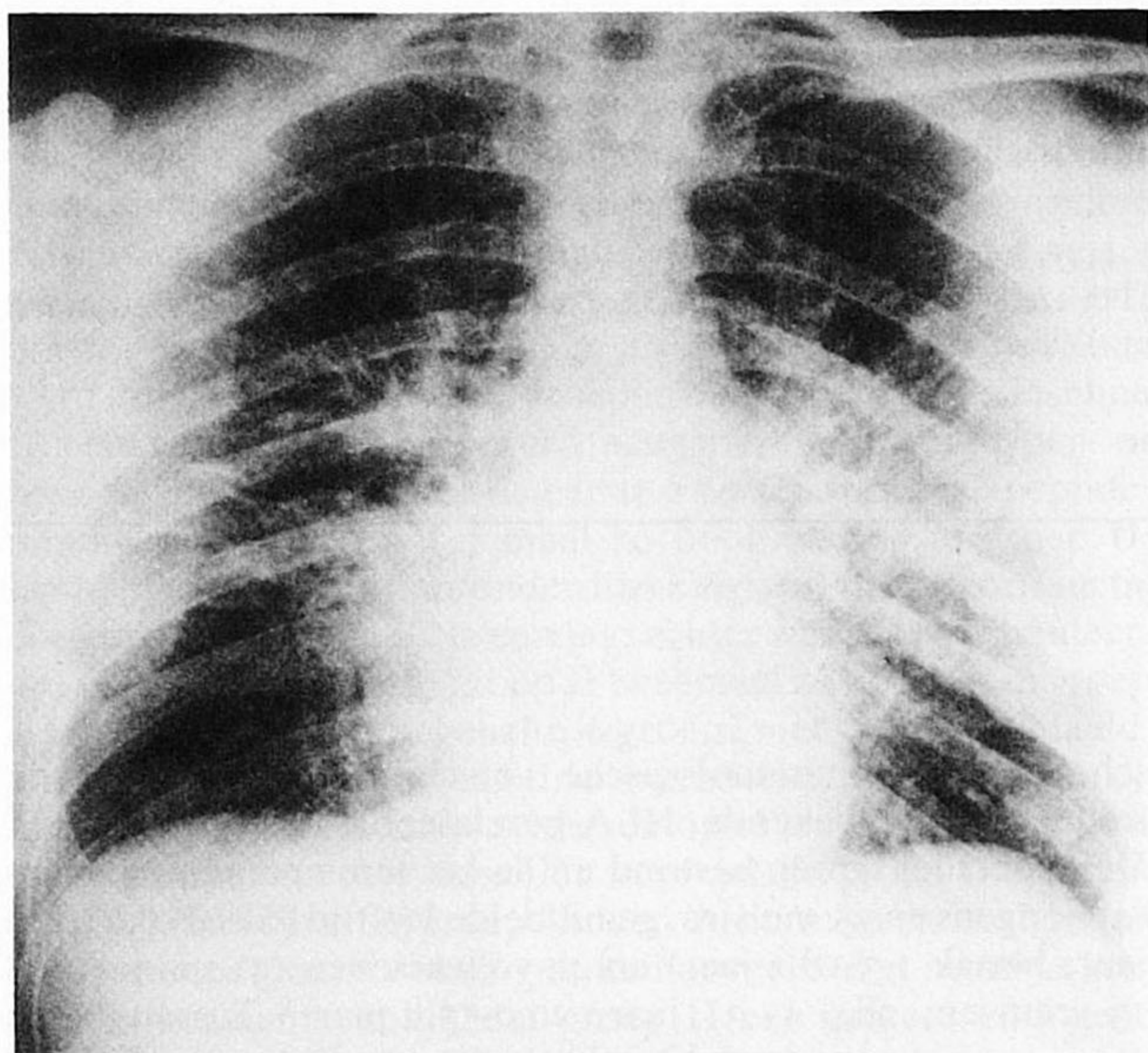
Bij laboratoriumonderzoek van het bloed werden de volgende waarden gemeten: BSE 1 mm na 1 uur; Hb-gehalte 12,9 mmol/l; Ht-waarde 0,58; trombocytenaantal $43 \times 10^9/l$; leukocytenaantal $14 \times 10^9/l$, met in de differentiatie 1% metamyelocyten, 10% staafkernige en 46% segmentkernige cellen, 15% lymfocyten, 3% atypische lymfocyten en 7% monocyten; natriumgehalte 135 mmol/l; kaliumgehalte 4,8 mmol/l; ureumgehalte 10,6 mmol/l; creatinegehalte 121 $\mu\text{mol/l}$; bilirubinegehalte 8,3 mmol/l; alkalische-fosfatasegehalte 47 U/l; γ -GT-gehalte 32 U/l; GOT-gehalte 58 U/l; GPT-gehalte 98 U/l; LDH-gehalte 669 U/l.

In de urine werden geen afwijkingen gevonden.

Analyse van het arteriële bloedgas gaf de volgende waarden te zien: pH 7,41; Pco_2 4,5 kPa; standaard- HCO_3^- 22,5 mmol/l; actueel- HCO_3^- 22,7 mmol/l; base excess -1,7; Po_2 6,5 kPa; zuurstofverzadiging 85%.

Op de thoraxfoto (figuur) werd over beide longvelden, uitgaande van de hili, een versterkte streperige en vlekkelijke tekening gezien, met gedeeltelijke obliteratie van de hartcontour. Het beeld paste bij een interstitiële pneumonie. Een echogram van het abdomen toonde geen afwijkingen van lever en nieren aan.

Patiënt werd behandeld met zuurstof per neussonde, oplopend tot 6 l/min, waardoor beademing uiteindelijk niet nodig was. Hij kreeg tot 6 liter vocht per dag intraveneus toegediend,



Patiënt A. Thoraxfoto, genomen direct na ziekenhuisopname wegens het vermoeden van Hantavirusinfectie; er zijn aanwijzingen voor interstitiële pneumonie.

afwisselend NaCl 0,9% met glucose 5% en isotone Ringeroplossing. Wegens het vermoeden van een legionella-infectie werd begonnen met de intraveneuze toediening van 4 dd 1 gram erytromycine. Tevens werd hij behandeld met in hoge dosering intraveneus toegediende corticosteroiden en theofylline. Door misselijkheid en braken was het gedurende enkele dagen noodzakelijk patiënt parenteraal te voeden. In de daarop volgende dagen nam de nierfunctie verder af, waardoor een creatinegehalte van maximaal 257 $\mu\text{mol/l}$ en een proteïnurie van 2,8 g/24 uur ontstonden. Aanvankelijk bestond er oligurie, die na 2 dagen overging in polyurie met op de achtste dag een maximale urineproductie van bijna 9 liter per uur. Het urinesediment was steeds normaal. Tevens ontwikkelden zich een ernstige leverfunctiestoornis met als hoogste waarden van SGOT 238 U/l en van SGPT 218 U/l. Daarbij bestonden stollingsafwijkingen: de bloedingstijd was verlengd tot 8,30 min en de protrombintijd tot 27,4 s (normaal 11-15 s). Het Hb-gehalte daalde tot 6,0 mmol/l, hoewel er macroscopisch geen bloedingen waren en evenmin aanwijzingen voor hemolyse. Een sternumpunctaat liet een normale megakaryopoëse en een actieve erytropoëse zien.

Kweken van sputum, tracheavocht, liquor cerebrospinalis en urine toonden geen groei van bacteriën. De kleuring volgens Ziehl-Neelsen van het sputum had een negatief resultaat, evenals de bepalingen van de koude-agglutinaties.

Vanaf de zevende dag trad er een herstel in. De klachten van algehele malaise namen af, de kortademigheid verdween, evenals de afwijkingen op de thoraxfoto. De lever- en nierfuncties herstelden zich geheel. Het trombocytenaantal steeg en het Hb-gehalte stabiliseerde zich. Drie weken na opname verliet patiënt zonder klachten het ziekenhuis.

Inmiddels was uitgebreid serologisch onderzoek gedaan op respiratoire virussen, *Legionella pneumophila*, *Brucella*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, hepatitisvirus en cytomegalovirus, met negatief resultaat. Voor onderzoek op leptospirose werd serum opgestuurd naar het KIT in Amsterdam. Ook dit resultaat was negatief.

CONCLUSIE

Uit de beschrijving van het ziektebeeld, dat wellicht met uitzondering van de interstitiële pneumonie, karakteristiek mag worden geacht voor een ernstig verlopende infectie met een lid van het genus Hantavirus, en de zeer hoge ELISA-titer tegen Hantaanvirus – hetgeen in Nederland bij gezonde individuen buiten de risicogroepen niet wordt waargenomen (Osterhaus en Groen; persoonlijke mededeling, 1989) – mag worden geconcludeerd dat de beschreven ziekteverschijnselen zeer waarschijnlijk door een acute Hantavirusinfectie werden veroorzaakt. Alhoewel direct of indirect contact met wilde knaagdieren niet kon worden aangetoond, bleken bij navraag wilde muizen en ratten op het bedrijf waar de patiënt werkzaam was in ruime mate voor te komen. Gezien de lange periode tussen het bezoek aan Joegoslavië en het zich voordoen van de ziekteverschijnselen (4 maanden), lijkt een verband hiertussen zeer onwaarschijnlijk. Serologisch en virologisch onderzoek van in en rondom het bedrijf te vangen wilde knaagdieren zou uitkomst hebben kunnen brengen.

Uit deze mededeling moge wederom¹ blijken dat serologisch onderzoek ter aantoning van Hantavirus-specifieke antistoffen, zoals die door het RIVM routinematig wordt

uitgevoerd, van grote diagnostische waarde kan zijn bij patiënten met symptomen als hier beschreven bij wie contact met knaagdieren niet kan worden uitgesloten.

SUMMARY

Another case of Hantavirusinfection in the Netherlands. – In a serological survey among Dutch patients suspected of leptospirosis, using a recently developed enzyme-linked immunosorbent assay, a patient was traced with a high antibody titre to Hantaanvirus. No anti-leptospira antibodies were detected in this 27-year-old man. Shortly before he had been admitted to the hospital with progressive dyspnoea and coughing, accompanied with high fever. An interstitial pneumonia was diagnosed. He subsequently developed a progressive renal failure with proteinuria and polyuria. Later a liver failure accompanied with thrombocytopenia, anaemia and coagulation disturbances occurred. Before an aetiological diagnosis was made, the patient was treated with erythromycin. The patient eventually recovered completely. Based on the clinical symptoms and the positive serology, it was concluded that the disease diagnosed

had probably been caused by a Hantavirus infection. The diagnostic value of Hantavirus serology in patients with similar symptoms is stressed.

LITERATUUR

- ¹ Osterhaus ADME, Spijkers I, Steenis G van, Groen G van der. Hantavirusinfecties in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 2461-2.
- ² LeDuc JW. Epidemiology of Hantaan and related viruses. Lab Anim Sci 1987; 37: 413-8.
- ³ Groen G van der, Piot P, Desmyter J, et al. Sero-epidemiology of Hantaan related virus infections in Belgian populations. Lancet 1983; ii: 1493-4.
- ⁴ Sommer A-I, Traavik T, Mehl R, Berdal BP, Dalrymple J. Hemorrhagic fever with renal syndrome (Nephropathia epidemica) in Norway: sero-epidemiology 1981-1985. Scand J Infect Dis 1988; 20: 267-74.
- ⁵ Groen J, Groen G van der, Hoofd G, Osterhaus A. Comparison of immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays for the serology of hantavirus infections. J Virol Methods 1989; 23: 195-203.

Aanvaard op 10 april 1989

Vraag en antwoord

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

Verbeterd vroegtijdige varicokèle-operatie de fertiliteitskansen?

VRAAG 20. Dient bij jonge mannen met onbewezen fertiliteit bij wie bij toeval een varicokèle wordt vastgesteld, deze afwijking gecorrigeerd te worden om de toekomstige fertiliteitskansen optimaal te doen zijn, of kan gewacht worden tot zich fertiliteitsproblemen voordoen?

ANTWOORD. Nog altijd is het verband tussen het optreden van een varicokèle en subfertiliteit niet aangetoond. In een overzichtsartikel wordt vermeld dat van meer dan 20.000 onvruchtbare mannen slechts 11,7% een varicokèle had.¹ Omgekeerd heeft 50% van de mannen met een varicokèle een volkomen normaal spermatogram. De afwijkingen in de semenanalyse, die bij mannen met een varicokèle gevonden worden, betreffen meestal een zg. oligo-astheno-spermie, d.w.z. te weinig sperma-

tozoën, te weinig beweeglijkheid en te veel afwijkende vormen. Na (chirurgische) behandeling van de varicokèle worden als regel slechts geringe verbeteringen in de semenanalyse gezien die soms echter net voldoende zijn om een zwangerschap te bewerkstelligen. In het licht van het bovenstaande ben ik nog altijd van mening dat profylactische behandeling van een varicokèle (om fertiliteitsstoornissen te voorkomen) niet geïndiceerd is. Beter is het te wachten tot zich fertiliteitsstoornissen voordoen. Alsdan kan behandeling van een eventuele varicokèle als één van de mogelijkheden tot verbetering van de fertiliteit overwogen worden.

Een uitzondering kan gemaakt worden voor de, overigens zeer zeldzame, zeer grote varicokèles die door hun omvang praktische, c.q. cosmetische bezwaren geven.

LITERATUUR

- ¹ Vere White A de, ed. Aspects of male fertility. Chapter 3. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982.

Referaten

Inwendige geneeskunde

De juveniele versus de volwassen vorm van type I-diabetes mellitus

Type I-diabetes mellitus toont qua incidentie een bimodale verdeling: één piek in de periode tot en met de puberteit, en één in het vijfde decennium. De volwassen vorm is tot nu toe nog maar matig gedefinieerd. Doel van het onderzoek van Karjalainen et al. was om patiënten met type I-diabetes op het moment van diagnosestelling te beoordelen naar zowel klinische, biochemi-

sche en (auto)immunologische verschijnselen, als naar de frequenties van bekende, HLA-gerelateerde risico-antigenen.¹ De onderzoeksgroep bestond uit 82 kinderen en adolescenten (47 jongens en 35 meisjes; gemiddelde leeftijd (SEM) 9,6 (0,5) jaar; bereik 1,3-18,2 jaar) en 44 volwassenen (31 mannen en 13 vrouwen; 28,0 (1,3) jaar; 20,0-55,8 jaar). Tussen beide groepen was geen verschil in sekse aanwezig. Een groot deel van de patiënten met de volwassen vorm van type I-diabetes mellitus viel overigens niet in de tweede incidentiepiek. Dat de volwassen groep insuline-afhankelijk was, bleek uit een glucagontest,