

# Alleen bloedonderzoek

Moeheid, lichte koorts, keelpijn en opgezette klieren zijn kenmerkend voor de ziekte van Pfeiffer, maar kunnen ook andere oorzaken hebben. Alleen bloedonderzoek biedt zekerheid. "Daarvoor zijn tegenwoordig uiterst gevoelige en specifieke tests beschikbaar," weet dr. Fer Vlassembler, arts microbioloog in het Medisch Centrum Alkmaar, "maar de kunst is om uit de testresultaten zoveel mogelijk informatie te halen."

**E**en tienermeisje komt na haar vakantie in Spanje bij de dokter met klachten over moeheid en verschijnselen van geelzucht. Een hepatitisinfectie? Dat is de voor de hand liggende diagnose, en daar wordt zij in eerste instantie op onderzocht. Maar het laboratorium voor medische microbiologie van het Medisch Centrum Alkmaar (MCA) vindt als testuitslag: hepatitis A negatief en eveneens hepatitis B negatief. Dan wordt haar bloed onderzocht op Pfeiffer, en 'bingo': het lab meet een positieve EBV. EBV staat voor Epstein-Barr virus, veroorzaker van de ziekte van Pfeiffer. Vlassembler: "Ook al toont de patiënt niet het klassieke Pfeifferbeeld, onze test geeft wel degelijk aan dat het meisje geïnfecteerd is met EBV. Een EBV-infectie kan gepaard gaan met leverstoornissen en mogelijk leiden tot geelzucht." Koorts, opgezette klieren, keelpijn en huiduitslag zijn de meest voor-

komende klachten bij *kissing disease* of klierkoorts zoals de ziekte van Pfeiffer ook wel wordt genoemd. Het virus houdt zich onder andere op in de speekselklieren en wordt in veel gevallen verspreid door zoenen. Maar besmetting kan ook gemakkelijk plaatsvinden, net als bij een simpele verkoudheid, via druppeltjes speeksel. De meeste mensen worden als kind besmet waarbij de infectie in het algemeen zonder symptomen verloopt. Een adolescent daarentegen kan behoorlijk ziek worden van een EBV-infectie.

Terugkerende koortslip  
Het EBV behoort tot de familie van herpesvirussen, waarvan herpes simplex 1 (koortslip) en herpes simplex 2 (geslachtsziekte) wel het bekendst zijn. Wat alle herpesvirussen gemeen hebben is dat ze na een infectie nooit meer verdwijnen uit het lichaam; ze blijven latent aanwezig. Zodra de weerstand afneemt, bijvoorbeeld door stress of vermoeidheid, kan het virus weer actief worden. De terugkerende koortslip is hier een bekend voorbeeld van. Re-activatie van het EBV-virus komt ook voor, maar wordt zo snel onderdrukt dat het gelukkig niet opnieuw Pfeiffer veroorzaakt. "De ziekte van Pfeiffer krijg je hoogstens een keer in je leven," stelt Vlassembler gerust. Direct na infectie nestelt het Pfeiffervirus zich in de B-lymfocyten, die als gastheer fungeren. "Door het virus slaan de B-lymfocyten op hol, waardoor ze in het wilde weg de zogenaamde heterofiele antilichamen aanmaken," licht Vlassembler toe. "Deze antilichamen

doen niets met het virus, ze zijn slechts een bijproduct van de infectie. Door de virusinfectie nemen de T-lymfocyten atypische vormen aan die onder de microscoop herkenbaar zijn. Een afwijkend microscopisch bloedbeeld is dus al een eerste indicatie voor Pfeiffer."

Vervolgens zullen specifieke antilichamen het virus onderdrukken en is het lichaam beschermd tegen een eventuele nieuwe EBV-infectie. In eerste instantie maakt het afweersysteem antilichamen aan van de klasse M (IgM) en deze binden de strijd aan met het virus. Het virus trekt zich na verloop van tijd terug waardoor de aanmaak van deze 'acute' antilichamen stopt. Als reactie op het 'slapend'

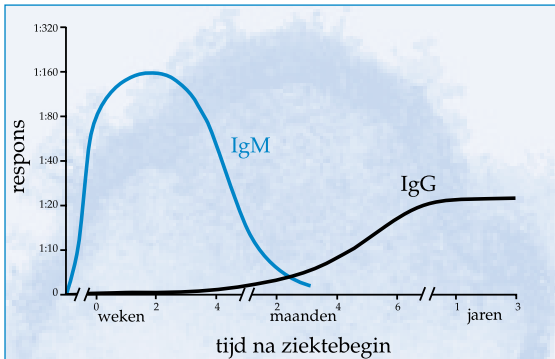
Hogere kosten, maar ook hogere betrouwbaarheid en gevoeligheid

virus blijft het lichaam antistoffen produceren, maar die zijn van de klasse G (IgG) en blijven langer - soms zelfs jaren - aanwezig. Vlassembler vervolgt: "In dit latente stadium zijn de ziekteverschijnselen verdwenen en is er een evenwicht bereikt tussen het virus en het afweersysteem. Als dit evenwicht verstoord wordt, kan het virus weer de kop opsteken."

Immunoassay verslaat Paul-Bunnell  
Antistoffen in het bloed verraden de aanwezigheid van het EBV-virus en het soort antilichaam zegt iets over de activiteit van het virus.

	IgM EBV	IgG EBV	IgM CMV	IgG CMV	
Ziekte van Pfeiffer	+	-	-	-	Omdat een infectie met het cytomegalovirus (CMV) ook Pfeiffer-achtige klachten veroorzaakt, kan op basis van het klinisch beeld van de patiënt de verkeerde diagnose gesteld worden. Een gecombineerde test op de aanwezigheid van EBV- én CMV-antilichamen geeft uitsluitsel.
Geen Pfeiffer, wel EBV infectie in verleden	-	+	-	-	
Acute infectie met CMV, maar geen Pfeiffer	-	-/+	+	-	

# biedt zekerheid



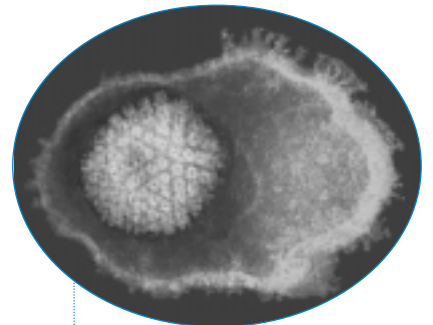
De curves vertonen het verloop van de bloedspiegels IgM- en IgG-antilichamen tegen het EBV virus. Na een EBV-infectie reageert het immuunsysteem met de aanmaak van IgM-antilichamen: actieve fase. Na verloop van tijd worden alleen antilichamen van het type IgG geproduceerd: latente fase. De test onderscheidt deze twee soorten antilichamen en dat biedt extra informatie over de activiteit van het virus. Detectie van IgM in het bloed duidt op een actief virus en een recente infectie. Als de test geen IgM meet en wel IgG is duidelijk dat de patiënt wel ooit geïnfecteerd is geweest met EBV, maar dat het virus op dit moment niet actief is. Er moet dan naar een andere verklaring voor het ziektebeeld worden gezocht.

Behoren ze tot de klasse IgM dan gaat het om een actief EBV-virus, behoren ze tot de klasse IgG dan is het virus wel aanwezig, maar latent en dus niet actief. Moderne bloedtests zijn gebaseerd op het aantonen van deze specifieke antistoffen tegen EBV. Maar Vlaspolder wil eerst iets zeggen over de klassieke Pfeiffer-test, de zogenaamde Paul-Bunnell, genoemd naar de uitvinders die in de jaren dertig deze test introduceerden. "Paul en Bunnell ontdekten dat de heterofiele antilichamen, het bijproduct van de EBV-infectie, samenklonteren met rode bloedcellen afkomstig uit schapen. Voeg dus wat serum van de patiënt samen met schapenbloed en kijk wat er gebeurt," legt Vlaspolder uit. "Een eenvoudige en goedkope test, maar niet gevoelig en niet specifiek." In de jaren zestig en zeventig werden de zogenaamde immunofluorescentie-tests ontwikkeld, waarbij gebruik wordt gemaakt van de

specifieke antigeen-antilichaam reactie. Als in het bloed de antilichamen aanwezig zijn, is de reactie positief en dat wordt zichtbaar gemaakt door middel van de fluorescentie-microscop. Zijn er geen antilichamen in het bloed, is de reactie negatief en is er geen fluorescentie.

In de afgelopen decennia is dit detectieprincipe nog veel verder verfijnd en zijn de zogenaamde EIA (enzym linked immuno assay) ontwikkeld. Van dit type tests maakt het Medisch Centrum Alkmaar gebruik voor het aantonen van Pfeiffer: "We kunnen hiermee ook onderscheid maken tussen de 'actieve' (IgM) en de 'latente' (IgG) antilichamen. Een hele grote vooruitgang dus, zowel qua gevoeligheid, als qua betrouwbaarheid ten opzichte van de Paul-Bunnell test." Dat de meeste huisartsen nog altijd een Paul-Bunnell aanvragen als zij bij een patiënt Pfeiffer vermoeden komt volgens Vlaspolder ten dele door onbekendheid met de moderne tests, maar ook omdat een EIA relatief duur is. Maar over dat laatste is hij stellig: "De hogere kosten worden ruimschoots gecompenseerd door de hoge betrouwbaarheid van de test en de veel specifiekere informatie die de immuno-assay oplevert. Bovendien is de kans op 'fout positief' of 'fout negatief' klein." Om te benadrukken hoe belangrijk de betrouwbaarheid van een test is, haalt hij nog een voorbeeld aan: "Vroeger dacht men bij een patiënt met een afwijkend bloedbeeld en een negatieve Paul-Bunnell test bijvoorbeeld aan leukemie. Zo'n patiënt moest dan het hele medische circuit in om zich op van alles en nog wat te laten onderzoeken. En dat is toch wel erg belastend, zowel psychisch als lichamelijk. Zeker als later blijkt dat het toch 'gewoon' een EBV-infectie was, die in eerste instantie door de test ten onrechte over het hoofd was gezien."

Geautomatiseerde test Vlaspolder is zo tevreden over de EIA dat hij de klassieke Pfeiffer-tests zelfs heeft afgeschaft. "Als een huisarts bij ons een Paul-Bunnell aanvraagt, krijgt hij automatisch een EIA, en dus veel meer informatie," zegt hij. Het laboratorium in Alkmaar gaat zelfs nog een stapje verder bij de Pfeiffer diagnostiek en test behalve op EBV ook op een ander lid van de herpesvirusfamilie, het cytomegalovirus (CMV): "Omdat een CMV-infectie ook kan leiden tot Pfeiffer-achtige klachten, nemen wij tegenwoordig bij EBV standaard ook diens broertje 'CMV' mee." Hij herinnert zich nog de volgende uitslag bij bloedonderzoek van een patiënt met een typisch Pfeifferbeeld: "De EBV-test was negatief, zowel voor de IgM als de IgG antilichamen. De patiënt had dus geen Pfeiffer, hij had de ziekte zelfs nog nooit gehad. Doordat we ook de CMV-test gedaan hadden, konden we zien dat de IgM positief was voor CMV. Dát verklaarde de Pfeiffer-achtige ziekteverschijnselen."



Een cel geïnfecteerd met een herpesvirus.

De hedendaagse tests bieden een prima hulpmiddel bij de diagnostiek van Pfeiffer," zo concludeert Vlaspolder. "Het enige nadeel is dat ze handmatig uitgevoerd moeten worden en daardoor tamelijk tijdrovend zijn, maar daar moet in het huidige computer- en robottijdperk toch wel iets aan te doen zijn." Hij verwacht dat binnenkort de eerste geautomatiseerde EBV-test op de markt komt. ●

Karin van Haren

Met dank aan Dr. F. Vlaspolder, arts-microbioloog, Medisch Centrum Alkmaar