

Uw Diagnose?

S. Kooij, M. van der Welle, M. van den Berge

(Tijdschr Infect 2012;7:73)

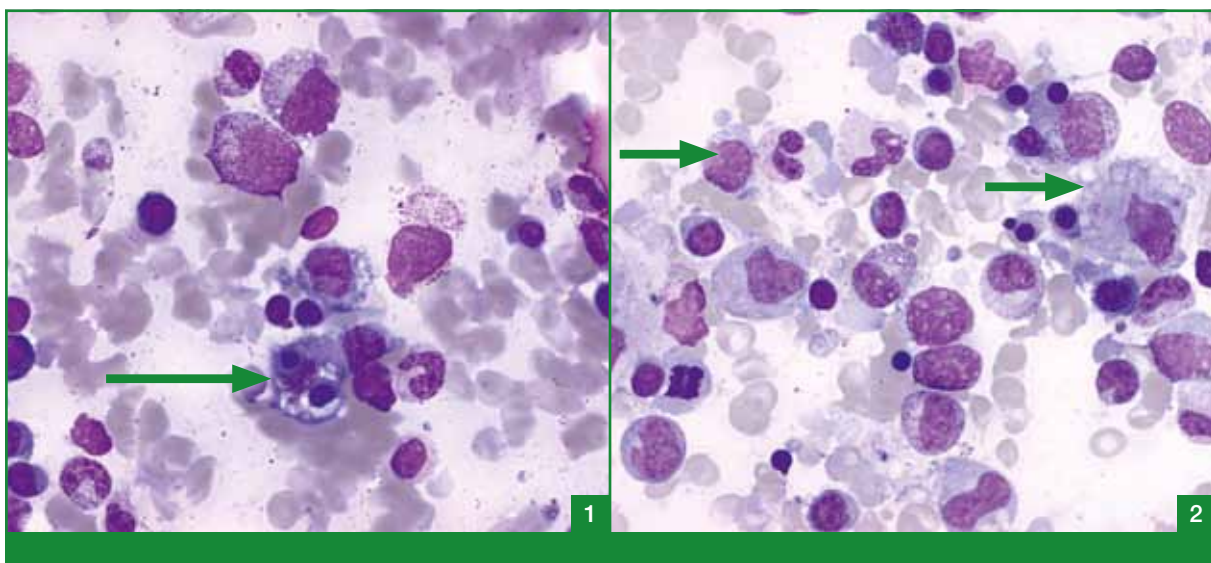
Ziektegeschiedenis

Een 21-jarige vrouw werd opgenomen met koorts en een erythemateuze huiduitslag, die ontstaan is nadat zij amoxicilline had gekregen van de huisarts vanwege aanhoudende koorts. Bij lichamelijk onderzoek had zij een gegeneraliseerde huiduitslag, maar geen lymfadenopathie. De diagnose Epstein-Barr-virus (EBV) werd gesteld op basis van atypische lymfocyten en een positieve test voor IgM tegen EBV. In de volgende twee weken hield de koorts aan en ontstond een pancytopenie. Het laboratoriumonderzoek toonde aan: Hb -5,0-mmol/l (7,5-10), leucocyten $2,0 \times 10^9/l$

(4,0-10,0), trombocyten $88 \times 10^9/l$ (150-400), ASAT-334 u/l (5-40) ALAT-269 u/l (5-45), ferritine 17.400 $\mu\text{g/l}$ (25-350), fibrinogeen 1,1 g/l (2,0-5,0), triglyceriden 2,7 mmol/l (0,5-2,2), s-IL2-receptor 11.000 U/ml (max 450), EBV-dna $5,5 \times 10^4$ c/ml. Een echo van de buik toonde een splenomegalie van 14 centimeter aan. Een beenmergpunctie werd gedaan (zie *Figuur 1 en 2*).

Kunt u met deze gegevens een diagnose stellen?

Antwoord van de vraagstelling op pagina 77.



Figuur 1: Beenmerguitstrijk May-Grunwald-Giemsa-kleuring. Macrofaag met twee erythroblasten kernen.

Figuur 2: Beenmerguitstrijk May-Grunwald-Giemsa-kleuring. Veel macrofagen in het beenmerguitstrijk.

Auteur: mw. drs S. Kooij, coassistent, afdeling Interne Geneeskunde, mw. M. van der Welle, hemato-morfologisch analist, afdeling Laboratorium Klinische Chemie en Hematologie, dhr. drs M. van den Berge, internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Admiraal de Ruyterziekenhuis.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs M. van den Berge, internist-infectioloog, Admiraal de Ruyterziekenhuis, afdeling Interne Geneeskunde, postbus 106, 4460 BB Goes, tel.: 06 225 967 46, e-mailadres: m.vandenberge@adrz.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 01 augustus 2011, geaccepteerd 08 december 2011.

Antwoord van de vraagstelling op pagina 73

Het beenmergonderzoek laat een hypercellulair beenmerg zien waarin een sterke toename is van macrofagen. Een deel van deze macrofagen heeft erythroblasten gefagocyteerd. Dit beeld past bij een hemofagocytair syndroom. Gezien de klinische en laboratorium bevindingen en de uitslag van het beenmerg, werd de EBV-diagnose geassocieerd hemofagocytair syndroom gesteld en werd de patiënte gedurende zeven dagen behandeld met prednison 1 mg/kg oraal en aciclovir driemaal 5 mg/kg intraveneus. Hierop daalde de koorts en herstelde de pancytopenie binnen enkele dagen. De prednison werd afgebouwd. Na het afbouwen van de prednison heeft zij geen recidief gekregen. Hemofagocytair syndroom wordt gekenmerkt door pathologische immunosuppressie en kan zich manifesteren als koorts, leverfalen, beenmergafwijkingen, huidafwijkingen, longafwijkingen en neurologische verschijnselen. De diagnose hemofagocytair syndroom wordt gesteld indien er een genetische analyse consistent is met de diagnose of als er vijf van de acht criteria aanwezig zijn (zie Tabel 1).¹

Het primaire hemofagocytair syndroom is een genetische ziekte die zich op jonge leeftijd presenteert en indien onbehandeld vaak fataal is. Er zijn verschillende genetische afwijkingen beschreven. Het secundaire hemofagocytair syndroom is geassocieerd met infecties, maligniteiten en auto-immuunziekten. Soms is er geen goed onderscheid te maken omdat ook het primaire hemofagocytair syndroom uitlokt kan worden door infecties. Een EBV-infectie is de meest voorkomende infectie die geassocieerd is met het hemofagocytair

syndroom. Vaak heeft dit een ernstig beloop waarbij agressieve therapie met etoposide, cyclosporine en dexamethason aanbevolen wordt. Bij primaire en bij sommige gevallen van secundaire hemofagocytair syndroom is beenmergtransplantatie noodzakelijk. Recentelijk is een mooi overzicht gepubliceerd over de klinische verschijnselen en de behandeling van het hemofagocytair syndroom.² Omdat het ziektebeloop bij deze patiënt gering was, is er in dit geval voor een minder agressieve behandeling gekozen met prednison en aciclovir zoals eerder beschreven bij EBV-gerelateerd hemofagocytair syndroom.³

Referenties

- Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood cancer* 2007;48(1):124-31.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118(4):4041-52.
- Van Laar JA, Buysse CM, Vossen AC, et al. Epstein-Barr viral load assessment in immunocompetent patients with fulminant infectious mononucleosis. *Arch Intern Med.* 2002;162:837-9

Tabel 1. Diagnostische criteria voor hemofagocytair syndroom

koorts
splenomegalie
cytopenie in twee of drie cellijnen - hemoglobine <6,0 mmol/l - trombocyten <100 x 10 ⁹ /l - neutrofiële granulocyten <1 x 10 ⁹ /l
hypertriglyceridemie en/of hypofibrinogenemie - nuchter triglyceride >3mmol/l - fibrinogeen <1,5g/l
hemofagocytosis in het beenmerg, de milt of de lymfklieren waarbij geen aanwijzingen voor maligniteit
een verlaagde of afwezige activiteit van de NK-cellen
ferritine gehalte ≥500µg/l
'soluble-interleukine 2-receptor' (sIL-2R) ≥2.400 U/ml

Verkoorte productinformatie VFNED (januari 2012). **Samenstelling:** VFNED 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten bevatten respectievelijk 50 mg en 200 mg voriconazol. VFNED 1 L.V., poeder voor oplossing voor infusie, bevat 200 mg voriconazol per flacon, overeenkomend met een 10 mg/ml oplossing na reconstitutie. VFNED 40mg/ml poeder voor orale suspensie bevat per ml 40 mg voriconazol. **Indicaties:** Behandeling van invasieve aspergillose, candidemie bij niet-neutropenische patiënten, fluconazol-resistente ernstige invasieve *Candida*-infecties, ernstige schimmelinfecties, veroorzaakt door *Scedosporium* spp en *Fusarium* spp. VFNED dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties. **Farmacotherapeutische groep:** Antimicrotica voor systemisch gebruik; triazolinderivaten; ATC code: J02A C03. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; gelijktijdige toediening van de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, en van rilpivriine, carbamazepine, fenobarbital, ergotamine-alkaloiden (ergotamine, dihydro-ergotamine), ritonavir (in een dosering van tweemaal daags 400 mg en hoger) en sirolimus; gelijktijdig gebruik van voriconazol en sintriazinol. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Voorzichtigheid bij toediening aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen. Sommige azolen, met inbegrip van voriconazol, zijn geassocieerd met een verlenging van het QT-interval. Er deden zich zeldzame gevallen voor van torsade de pointes bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren vertoonden en die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend kregen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentieel pro-arritmische factoren. Elektrolytstoornissen dienen voor aanvang van de behandeling met VFNED te worden gecontroleerd en gecorrigeerd. Ernstige hepatische reacties, die meestal reversibel zijn na staken van de VFNED toediening, kunnen optreden. Controle van de leverfunctie dient zowel bij volwassenen en zowel bij samengang van de behandeling als bij patiënten met abnormale leverfunctiewaarden routinematig tijdens de behandeling te worden uitgevoerd. Er zijn meldingen geweest van langdurige ongewenste voorvallen met betrekking tot het zicht, inclusief troebel zicht, optische neuritis en papilloedem. Acute nierfalen kan voorkomen, daarom is een controle van de nierfunctie noodzakelijk. Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met VFNED. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen. Patiënten ontwikkelen zelden exfoliatieve huidreacties tijdens VFNED behandeling. Bij uitbreiding van deze reacties dient VFNED toediening te worden gestopt. Daarnaast is VFNED geassocieerd met fototoxiciteit en pseudoephorie. Bij patiënten met fototoxiciteit en bijkomende risicofactoren werd plevelelcelcarcinoom van de huid gemeld. Stopzetting van de behandeling met VFNED moet dan overwogen worden. Patiënten dienen tijdens de behandeling intensief op langdurige blootstelling aan direct zonlicht te mijden en zo nodig maatregelen te nemen zoals beschermende kleding en zonnecrème. Onder de leeftijd van twee jaar zijn de veiligheid en effectiviteit van VFNED niet aangetoond. Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen. Bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of rifabutine wordt een zorgvuldige controle van de fenytoïnespiegels of volledige bloedceltelling (bij rifabutine) aanbevolen. Een frequente controle op methadongelateerde ongewenste voorvallen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisvermindering van methadon kan noodzakelijk zijn. Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil viervoudig verlengd wordt wanneer alfentanil gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend en aangezien het gelijktijdig gebruik van voriconazol met fentanyl resulteert in een verlaging van de gemiddelde AUC 0-∞ van fentanyl, kan het nodig zijn de opioïdegerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademaling). Verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Het kan nodig zijn de opioïdegerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren. De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol resulteert in een significante verhoging van de Cmax en AUC's van voriconazol bij gezonde proefpersonen. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen als voriconazol opvolgend na fluconazol wordt gebruikt. Gelijktijdige toediening van voriconazol en lage dosis ritonavir (tweemaal daags 100 mg) dient vermeden te worden, tenzij de risico/batenanalyse het rechtvaardigt. Wanneer voriconazol gelijktijdig met efavirenz wordt toegediend, dient de dosis voriconazol te worden verhoogd tot 400 mg om de 12 uur en dient de dosis van efavirenz te worden verlaagd tot 300 mg om de 24 uur. Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus moet niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat voriconazol de concentratie everolimus significant verhoogt. De tabletten bevatten lactose en mogen niet gebruikt worden bij Lapp-lactase deficiënte of glucose-galactose-malabsorptie patiënten. De orale suspensie bevat saccharose en mag niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van fructose-intolerantie, sucrose-isomaltase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie. **Bijwerkingen:** De meest gerapporteerde, zeer vaak voorkomende bijwerkingen (>=1/10) zijn: perifeer oedeem, hoofdpijn, visusstoornis (inclusief troebel zicht, chromosopie en fotofobie), buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag en pyrexie. Verder zijn vaak (>=1/100, <1/10) waargenomen: verhoogde leverfunctiewaarden (met inbegrip van ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, gamma-GT, LDH, bilirubine), verhoogde bloedcreatininespiegel, pancytopenie, beenmergdepressie, leukopenie, trombocytopenie, purpura, anemie, duizeligheid, verwardheid, tremor, agitatie, paresthesie, acute respiratoire distress-syndroom, longoedeem, ademnod, thoraxpijn, acute nierfalen, hematurie, exfoliatieve dermatitis, aangezichtsoedeem, lichtovergevoeligheidsreactie, macula-papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, cheilitis, pruritus, alopecia, erythem, rugpijn, hypoglykemie, hypokaliëmie, gastro-enteritis, griepachtige symptomen, hypotensie, hypotensie, tromboflebitis, flebitis, reactie/ontsteking op de injectieplaats, rillingen, asthenie, sinusitis, geelzucht, cholestaatische geelzucht, depressie, angst, hallucinaties. Soms (>=1/1000, <1/100) zijn waargenomen: verlengd gecorrigeerd QT interval op het electrocardiogram, verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterolspiegel, ventrikelfibrillatie, ventriculaire aritmie, syncope, supraventriculaire aritmie, supraventriculaire tachycardie, tachycardie, bradycardie, diffuse intravasculaire coagulatie, agranulocytose, lymfadenopathie, eosinofilie, hersenoedeem, ataxie, diplopie, vertigo, hyposthesie, papilloedem, oogzwaaivoornis (inclusief optische neuritis), myasthenus, scleritis, blefaritis, pancreatitis, peritonitis, duodenitis, gingivitis, glossitis, gezwollen tong, dyspepsie, constipatie, nefritis, proctitis, syndroom van Stevens-Johnson, angioneurotisch oedeem, allergische dermatitis, urticaria, genesingsmiddelenovergevoeligheid, psoriasis, artritis, bijpijnschorsinsufficiëntie, anafylactische reactie, overgevoeligheid, leverfalen, hepatitis, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis. Zelden (>=1/10.000, <1/1.000) komen voor: torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, volledig atrioventriculaire blok, bundelblok, nodaal ritme, convulsie, ecefalopathie, syndroom van Guillain-Barré, extrapyramidale symptomen, perifere neuropathie, slapeloosheid tijdens infusie, retinaal bloeding, optische atrofie, oogdraaien, comatose toestand, hypoaacus, tinnitus, dysgeusie, tubulaire necrose van de nier, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, discoidale lupus erythematosus, pseudoephorie, hypermetropie, hypothyroïdie, pseudomembraneuze colitis, lymfangitis, hepatisch coma, insomnie. **Afleveringsstatus:** U.R. **Verpakking en Registratienummer:** VFNED, filmomhulde tabletten 50 mg: EU/1/02/212/006 (30 stuks), filmomhulde tabletten 200 mg: EU/1/02/212/018 (30 stuks) VFNED, poeder voor oplossing voor infusie 200 mg: EU/1/02/212/025 (1 injectieflacon) VFNED, poeder voor orale suspensie: EU/1/02/212/026 (1 flacon). **Vergoeding en prijszwaarte:** VFNED, filmomhulde tabletten en poeder voor orale suspensie worden volledig vergoed binnen het GVS. VFNED 1 L.V. wordt vergoed volgens de Besliswijze dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tabel. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (63346363).** De volledige productinformatie (SPC van 14 december 2011) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

Referenties:

- Herbrecht R, et al. *New Engl J Med* 2002;347:408-415 2. SmPC Vfned januari 2012

