

- HOFFBRAND, A. V., S. TABAQCHAL en D. L. MOLLIN (1966) High serum folate levels in intestinal blind-loop-syndrome. *Lancet* I, 1939.
- MEULENGRACHT, E. (1929) Pernicious anemia in intestinal stricture. *Acta med. scand.* 72, 231.
- PAULK, E. A., en W. E. FARRAR (1964) Diverticulosis of the small intestine and megaloblastic anaemia. *Amer. J. Med.* 37, 473.
- SCUDAMORE, H. H., A. B. HAGEDORN, E. E. WOLLAEGER en C. A. OWEN (1958) Diverticulosis of the small intestine

- with report of two cases and studies on absorption of radioactive vitamin B<sub>12</sub>. *Gastroenterology* 34, 66.
- SEYDERHELM, R., W. LEHMAN en P. WICHELS (1924) Experimentelle intestinale pernitiöse anaemie beim Hund. *Klin. Wschr.* 3, 1439.
- WATKINSON, G., D. B. FEATHER, F. G. W. MARSON en J. A. DOSSET (1959) Massive jejunal diverticulosis with steatorrhoea and megaloblastic anaemia improved by excision of diverticula. *Brit. med. J.* II, 58.
- Maart 1967

## Malaria ovale

DOOR PROF. DR. P. J. ZUIDEMA TE AMSTERDAM

Naast de drie bekende vormen van malaria (malaria tropica, malaria tertiana en malaria quartana) komt bij de mens nog een vierde voor: malaria ovale. Deze voor een ziekte nogal vreemde naam is ontleend aan het plasmodium dat de ziekte veroorzaakt, het *Plasmodium ovale*. Men neemt aan, dat dit plasmodium voor het eerst door CRAIG in 1900 bij een patiënt op de Filippijnen werd opgemerkt; hij hield de parasiet echter niet voor een aparte species, doch voor een abnormale vorm van *P. vivax*. In 1922 vond STEPHENS dit plasmodium in het bloed van een uit Oost-Afrika gerepatrieerde militair en gaf er een nauwkeurige morfologische beschrijving van. Hij meende met een afzonderlijke species te maken te hebben, waaraan hij de naam *P. ovale* gaf. De juistheid van deze opvatting is door latere onderzoekers overtuigend aangetoond. Zo bleken de morfologische kenmerken van het plasmodium na overbrenging ervan op een nieuwe gastheer hetzij door middel van bloed, hetzij door geïnfecteerde anofelinen, niet te veranderen. Ook de primaire exo-erythrocytaire vormen hebben kenmerkende verschillen met die van andere plasmodium-species (GARNHAM e.a. 1955).

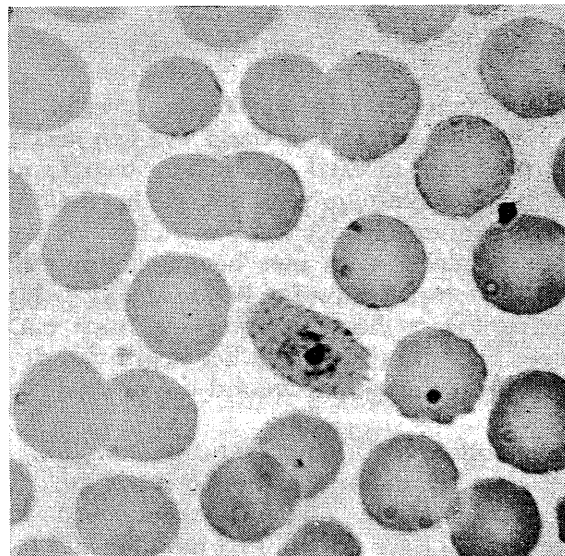
Malaria ovale wordt vooral in tropisch Afrika aangetroffen; daarbuiten is de ziekte met zekerheid slechts in een enkel geval in de Filippijnen en Australisch Nieuw-Guinea waargenomen. LACAN (1965) heeft een overzicht gegeven van de verspreiding van de infectie in Afrika. Het blijkt daaruit, dat malaria ovale vooral in West-Afrika voorkomt, met name in de hete, vochtige kustgebieden van Liberia, Ghana, Togo, Nigeria en Kameroen. In Centraal- en Oost-Afrika is malaria ovale meer haardsgewijs verspreid, in het algemeen is het daar een zeldzame aandoening. Bij de autochtone bevolking vindt men *P. ovale* het meest bij zuigelingen en jonge kinderen. De voornaamste vectoren zijn *Anopheles gambiae* en *Anopheles funestus*. In Westeuropese laboratoria gelukte de transmissie o.a. met *Anopheles maculipennis atroparvus* en met *Anopheles stephensi*.

De naam *P. ovale* suggereert een ovale vorm van de parasiet. Dit is echter niet het geval. De groeiende en volwassen trofozoiten zijn rond; ze gelijken wat vorm en grootte betreft op *P. malariae*. De parasiet-bevattende erythrocyten tonen echter overeenkomstige afwijkingen als bij een infectie met *P. vivax*; ze zijn

### Samenvatting:

Malaria ovale komt vooral in de warme, vochtige kustgebieden van West-Afrika voor. De ziekte verloopt meestal als een lichte vorm van malaria tertiana; spontaan herstel is regel. In de laatste jaren zijn een aantal importgevallen van malaria ovale in Europa, Amerika en Canada beschreven, alle afkomstig van Westafrikaanse landen. De aanval ontwikkelt zich dikwijls pas vele maanden na het verlaten van het endemische gebied.

Beschrijving van drie patiënten met malaria ovale, geïnfecteerd in resp. Gabon, Ghana en Kameroen.



groter dan niet-geïnfecteerde erythrocyten en bevatten reeds in een vroeg stadium van de besmetting stippels van Schüffner. Men drukt het wel zó uit, dat *P. ovale* doet denken aan een „quartana-parasiet in een tertiana-erythrocyt”. In een dun uitstrijkpreparaat, vooral wanneer dit snel wordt gedroogd, toont een deel der met *P. ovale* geïnfecteerde erythrocyten bovendien nog twee veranderingen, die bij *P. vivax*-infecties niet voorkomen: een ovale vorm en rafelige uiteinden (zie de figuur). Aan deze ovale vorm dankt de parasiet zijn naam. De ovale vorm en de rafelige uiteinden van de geïnfecteerde erythrocyten zijn kunstproducten, doch daarom voor de diagnose van niet minder belang (SHUTE en MARYON 1954). Voor een verdere be-

TABEL I. IMPORTGEVALLEN VAN MALARIA OVALE IN EUROPA, AMERIKA EN CANADA

<i>Auteurs</i>	<i>Endemisch gebied</i>	<i>Profylaxe</i>	<i>Verblijfsperiode</i>	<i>Begin der ziekte</i>	<i>Tijd na verlaten endemisch gebied</i>
TRAGER en MOST 1963 (Amerika), 2 patiënten	Nigeria Togo	chloroquine chloroquine	sept. '58-maart '59 juni '61-sept. '61	nov. 1962 mei 1963	44 mnd. 20 mnd.
MILLER e.a. 1965 (Canada), 2 patiënten, vrijwel overeenkomstig beloop.	Guinee en Senegal	chloroquine	juni '63-sept. '63	juli 1964	10 mnd. (ernstig ziek)
CHIN en CONTACOS 1966 (Amerika)	Ghana en Togo	chloroquine	sept. '61-juli '63	okt. 1964	15 mnd.
LUPAȘCO e.a. 1966 (Roemenië)	Guinee	chloroquine	okt. '63-juli '65	dec. 1965	5 mnd. (ernstig ziek)
NEMIROVSKAJA e.a. 1965 (Rusland), ontleend aan LACAN	10 patiënten (6 Russen, 4 Afrikanen) in Moskou, allen geïnfecteerd in West-Afrika.				

schrijving van de morfologische kenmerken van *P. ovale* verwijs ik naar de leerboeken der parasitologie (b.v. SWELLENGREBEL en STERMAN 1961).

Bij met *Plasmodium ovale* geïnfecteerde vrijwilligers bleek de incubatieperiode van malaria ovale ongeveer 14 dagen te bedragen. Een enkele keer is ze echter veel langer; zo vonden SHUTE en MARYON (l.c.) bij 38 patiënten met door sporozoïten overgebrachte malaria ovale éénmaal een incubatieperiode van 85 dagen.

Klinisch verloopt malaria ovale meestal als een lichte vorm van malaria tertiana. Na een gering aantal koortstoppen, meestal zes tot tien, treedt spontaan herstel in. Bij sommige patiënten is het beloop ernstiger; zo kunnen de koortstoppen zich dagelijks voordoen en gepaard gaan met hevige koude rillingen, waarbij de temperatuur tot boven de 41° stijgt, alsmede met zware hoofdpijnen (GARNHAM e.a. l.c.). Sommige patiënten klagen in het begin van de ziekte over hevige spierpijnen, vooral in de lendenstreek (MILLER e.a. 1965).

Uit het onderzoek van GARNHAM e.a. (l.c.) is gebleken, dat bij malaria ovale, evenals bij malaria tertiana en malaria quartana, recidieven kunnen voorkomen. Bij twee vrijwilligers met door sporozoïten overgebrachte malaria ovale ontstond een eerste recidief 103 resp. 98 dagen na de primaire aanval; een tweede recidief volgde na 68 resp. 101 dagen.

In de laatste jaren zijn een aantal importgevallen van malaria ovale in Europa, Amerika en Canada

beschreven (tabel I), alle afkomstig uit Westafrikaanse landen. Zoals uit tabel I blijkt, ontstond de ziekte bij deze patiënten pas vele maanden na het verlaten van West-Afrika.

Een dergelijke lange latente periode kan op verschillende oorzaken berusten:

1. Het zou kunnen zijn, dat de aanval van malaria ovale een primaire aanval is met een lange incubatieperiode.

2. Waarschijnlijker is, dat de aanval van malaria ovale bij deze patiënten een recidief is. Doordat zij tijdens hun verblijf in West-Afrika een malaria-prophylacticum hadden gebruikt (waardoor het ontstaan van klinische verschijnselen van een primaire aanval wordt voorkomen), is dit recidief toch hun eerste malaria-aanval; men spreekt dan van een uitgestelde eerste aanval („delayed primary attack”).

In 1965 en 1966 werden drie patiënten met malaria ovale in Amsterdam bestudeerd (tabel II).

Patiënt A, een 23-jarige technicus, verbleef van 1962 tot juli 1964 in Gabon. Als malaria-prophylacticum gebruikte hij dagelijks één tablet chloroquine (Nivaquine); na terugkomst in Nederland zette hij de profylaxe nog drie weken voort. Gedurende zijn verblijf in Gabon zou hij drie keer een koortsaanval gehad hebben; hij nam dan enige tijd wat meer Nivaquine, waarna herstel volgde.

In november 1964 en op 3 januari 1965 had hij een koude rilling. De huisarts gaf hem hiervoor gedurende enkele dagen kinine, waarmee de koorts verdween.

Op 11 januari 1965 werd hij voor deze koortsaanvallen op het Consultatiebureau voor Tropische Ziekten nader onderzocht. Bij lichamelijk onderzoek werden geen af-

TABEL II. DRIE IMPORTGEVALLEN VAN MALARIA OVALE IN NEDERLAND (1965 en 1966)

<i>Patiënt</i>	<i>Endemisch gebied</i>	<i>Profylaxe</i>	<i>Verblijfsperiode</i>	<i>Begin der ziekte</i>	<i>Tijd na verlaten endemisch gebied</i>
A	Gabon	chloroquine	1962-juli 1964	nov. 1964	4 mnd.
B	Ghana	chloroquine	jan. '64-30 mei '65	20 okt. '65	4½ mnd.
C	Kameroen	proguanil, daarna chloroquine	aug. '65-16 april 1966	17 juni '66	2 mnd.

wijkingen gevonden, met name geen voelbare milt. De bezinkingssnelheid bedroeg 21 mm na een uur; leukocyten  $6400/\text{mm}^3$ , waarvan 12 pct eosinofielen. In het dikke-druppelpreparaat werden geen malariaparasieten gevonden. Het bloed bevatte microfilaria's van *Acanthocheilonema persians*; bovendien werden in „skin-snips” microfilaria's van *Acanthocheilonema streptocerca* aangetroffen. De eosinofilie was uit deze filaria-infecties wel verklaard.

De patiënt werd verzocht geen kinine meer te nemen en terug te komen, zodra hij weer koorts mocht krijgen. In de avond van 25 januari werd hij opnieuw ziek, met koorts en hoofdpijn. Bij onderzoek op 26 januari werden in het dikke-druppelpreparaat malariaparasieten gevonden, die in de uitstrijkpreparaten als *P. ovale* werden herkend. De parasitemie was matig: per 500 leukocyten werden 41 parasieten geteld. Het preparaat bevatte overwegend ringen en oudere trofozoïten, geen gametocyten.

De behandeling bestond uit een kuur met chloroquinedifosfaat (Resochin), in totaal 14 tabletten à 0,250 g, gevolgd door een primaquinekuur (in totaal 15 tabletten à 15 mg). De patiënt heeft daarna het Consultatiebureau niet meer bezocht.

Bij deze patiënt deed de eerste koortsaanval zich in Nederland voor, dus ongeveer vier maanden na het verlaten van Gabon. Het is niet uit te maken of dit een uitgestelde eerste aanval is geweest, dan wel een recidief.

Men zou verwachten, dat malaria ovale in de hete, vochtige gebieden van Gabon dikwijls zou voorkomen. Volgens LACAN is dit niet het geval; *P. ovale* wordt in Gabon zelden gezien.

Patiënt B, een 35-jarige geoloog, verbleef van januari 1964 tot 30 mei 1965 in Ghana. Als malariaprofylacticum gebruikte hij 2 tabletten Nivaquine per week. Vier dagen voor zijn vertrek uit Ghana werd hij ziek met koorts, overgeven en diarree; hij nam hiervoor 14 tabletten Nivaquine in 3 dagen, waarna hij herstelde. Op 30 mei 1965 arriveerde hij in Amsterdam.

Op 5 augustus 1965 werd hij op het Consultatiebureau voor Tropische Ziekten onderzocht; er werden geen afwijkingen gevonden. De bezinkingssnelheid bedroeg 3 mm na één uur; leukocyten  $7900/\text{mm}^3$ , met normale differentiatie; geen malariaparasieten in een dikke-druppelpreparaat. Op 20 oktober 1965 werd de patiënt ziek met koorts en bronchitis. De huisarts behandelde hem met antibiotica; de bronchitis herstelde, doch de koorts bleef. Om de 48 uur kreeg de patiënt een koude rilling, waarbij de temperatuur soms tot boven de  $40^\circ$  steeg. Toch had de patiënt geen hoofdpijn en hij voelde zich weinig ziek. Hoewel hij zelf de mogelijkheid van malaria opperde, werd hij pas na 9 koude rillingen naar het Consultatiebureau verwezen. Bij het onderzoek op 8 november maakte de patiënt geen zieke indruk. De milt kon bij diep zuchten gemakkelijk worden gevoeld. In het dikke-druppelpreparaat werden malariaparasieten gevonden, 19 per 500 leukocyten; in uitstrijkpreparaten bleken dit trofozoïten van *P. ovale* te zijn; ook werden enkele microgametocyten gezien. De behandeling was dezelfde als bij patiënt A, en ook het herstel verliep even vlot.

Bij deze patiënt ontstond de aanval van malaria ovale ongeveer  $4\frac{1}{2}$  maand na terugkomst in Nederland. Ook bij hem is niet te zeggen of dit een recidief dan wel een uitgestelde eerste aanval is geweest.

Patiënt C, 29 jaar oud, werkte van augustus 1965 tot 16 april 1966 in Kameroen. Als malaria-profylacticum

gebruikte zij eerst dagelijks 2 tabletten proguanil (Paludrine), later wekelijks 2 tabletten chloroquinedifosfaat (Aralen); na haar terugkomst in Nederland heeft zij dit nog twee weken voortgezet. In oktober 1965 had de patiënte gedurende enkele dagen een koortsende ziekte; het onderzoek op malaria zou toen negatief geweest zijn. Hiervan herstelde zij niet geheel; de temperatuur bleef licht verhoogd en de patiënte bleef zich vermoeid gevoelen. Aangezien hiervoor in Kameroen geen oorzaak werd gevonden, keerde zij met vervroegd verlof naar Nederland terug.

Bij onderzoek op 4 mei werden geen afwijkingen gevonden. Een uitgebreid laboratoriumonderzoek gaf uitsluitend normale uitkomsten. De bezinkingssnelheid was 6 mm na een uur. In een dikke-druppelpreparaat werden geen malariaplasmodia gevonden. Van 31 mei tot 7 juni werd zij voor observatie in een ziekenhuis opgenomen; de temperatuur bleek inderdaad subfebril (op zijn hoogst  $37,8^\circ \text{C}$ ) te zijn; ook nu werd voor deze lichte verhoging geen oorzaak gevonden, ook niet door verschillende geraadpleegde specialisten.

Op 17 juni deelde haar huisarts telefonisch mede, dat de patiënte op 16 juni een hoge koortstop (temperatuur tot  $39,9^\circ \text{C}$ ) had gehad; in het bloed waren malariaparasieten gevonden. Geadviseerd werd, haar een kuur met Quiniplex (kinine + primaquine) te geven en de bloedpreparaten op te zenden. Daar de temperatuur na enkele dagen nog hoog was, werd de patiënte op 21 juni opnieuw in het ziekenhuis opgenomen. Bij nauwkeurige studie van de bloeduitstrijken werd de parasiet als *P. ovale* herkend. De temperatuur daalde spoedig, doch bleef, ook na beëindiging van de Quiniplexkuur, subfebril. Bij ontslag op 8 juli werd de patiënte geadviseerd, de temperatuur niet meer op te nemen en lichte arbeid te verrichten. Bij een na-onderzoek op 15 september vertelde de patiënte, geen klachten en geen verhoging meer te hebben (hoogste temperatuur tijdens controle gedurende enkele dagen  $37,2^\circ \text{C}$ ).

De langdurige subfebrile temperatuur bij deze patiënte was waarschijnlijk onafhankelijk van de *P. ovale*-infectie; immers in het dikke-druppelpreparaat werden op 4 mei geen malariaplasmodia aangetroffen en na een volledige Quiniplexkuur werd de temperatuur niet geheel normaal.

Het is opmerkelijk dat men in de laatste jaren in Europa, Amerika en Canada zoveel importgevallen van malaria ovale heeft waargenomen. Ten dele zal dit wel toegeschreven mogen worden aan grotere bekendheid met dit plasmodium.

In de meeste gevallen zal een patiënt met malaria ovale het eerst door de huisarts worden gezien. De arts moet dus weten dat de diagnose vivax-malaria niet op het koortsbeloop te stellen is; een anderdaagse koorts kan behalve op malaria tertiana ook op malaria ovale berusten. Van belang is waar de patiënt geweest is; malaria ovale wordt meestal uit West-Afrika geïmporteerd, malaria tertiana daarentegen komt in West-Afrika niet voor. In een dikke-druppelpreparaat is *P. ovale* moeilijk van *P. vivax* te onderscheiden; het is dus gewenst, ook steeds uitstrijkpreparaten te maken.

De behandeling is dezelfde als bij malaria tertiana. In 1964 heb ik deze in dit *Tijdschrift* besproken. Men kan dus kiezen tussen een kuur met chloroquinedifosfaat (Resochin, in totaal 10 tabletten à 0,250 g) of een kininekuur (driemaal daags 2 tabletten chinini

sulfas à 0,2 g, doorgaan totdat de patiënt vijf dagen koortsvrij is geweest). Ter voorkoming van recidieven moet een primaquinekuur volgen (dagelijks 1 tablet primaquinebase à 15 mg gedurende 14 dagen). Eenvoudiger is een Quiniplexkuur. Eén tablet Quiniplex bevat 150 mg chinini sulfas en 2,5 mg primaquinebase. Men geeft hiervan gedurende 14 dagen driemaal daags 2 tabletten.

Nog enkele opmerkingen over malariaprofylaxe. De ervaring leert, dat deze dikwijls onjuist wordt toegepast; zo beëindigden de patiënten A en C de profylaxe te spoedig. Men behoort met de profylaxe één week voor aankomst in het malariagebied te beginnen en deze tot zes weken na het verlaten ervan voort te zetten. Op deze wijze wordt het ontstaan van klinische verschijnselen van een primaire aanval van malaria verhinderd en (wat vooral belangrijk is) een aanval van malaria tropica definitief voorkomen. Bij de andere vormen van malaria kunnen zich nog wel recidieven ontwikkelen; bij malaria tertiana meestal in de eerste maanden of jaren na terugkomst van de patiënt uit het malariagebied; bij malaria quartana soms nog na vele jaren.

De in gebruik zijnde malaria-prophylactica en de dosering voor de verschillende leeftijdsgroepen werden in bovengenoemd artikel eveneens besproken.

#### Summary:

*Ovale malaria.* — *Ovale malaria* occurs mortly in the hot and humid coastal areas of West Africa. Clinically *ovale malaria* usually runs a mild tertian course; spontaneous recovery is the rule. In recent years a number of cases have been diagnosed in Europe, the United States and Canada,

all of them originating from West Africa. Frequently the attack develops many months after the patient has left the endemic area.

Three cases of *ovale malaria* are presented; the infection had been acquired in Gabon, Ghana, and the Cameroons.

#### Literatuur:

- CHIN, W. en P. G. CONTAGOS (1966) A recently isolated West African strain of *Plasmodium ovale*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **15**, 1.
- GARNHAM, P. C. C., R. S. BRAY, W. COOPER, R. LAINSON, F. I. AWAD en J. WILLIAMSON (1955) The pre-erythrocytic stage of *Plasmodium ovale*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **49**, 158.
- LACAN, A. (1965) *Plasmodium ovale*, Stephens, 1922, sa distribution en Afrique. bl. 525. World Health Organization/Mal.
- LUPASCO, GH., A. BOSSIE-AGAVRILOAEI, I. LENGHEL en M. SMOLINSKI (1966) Sur un cas de paludisme à *Plasmodium ovale* provenant de Guinée, bl. 551. World Health Organization/Mal.
- MILLER, M. J., D. M. MARCUS en D. G. CAMERON (1965) Latent infections with *Plasmodium ovale malaria*. *Canad. med. Ass. J.* **92**, 1241.
- SHUTE, P. G. en M. MARYON (1954) Observations on *Plasmodium ovale*. *Proc. Vth Congr. trop. Med. Mal.* 2e vol., bl. 44.
- SWELLENGREBEL, N. H. en M. M. STERMAN (1961) *Animal parasites in man*, bl. 111. Princeton, N.J. (V.S.).
- TRAGER, W. en H. MOST (1963) A long-delayed primary attack of *ovale malaria*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* **12**, 837.
- ZUIDEMA, P. J. (1964) Malaria, diagnostiek en behandeling. *Ned. T. Geneesk.* **108**, 2038.

Maart 1967

## Gegeneraliseerde cryptococcosis met huidulceratie bij een Indiase VROUW

### KLINISCH, MYCOLOGISCH EN EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

DOOR DR. A. H. KLOKKE\*, HUIDARTS

Cryptococcosis is een kosmopolitisch voorkomende mycose van mens en dier, veroorzaakt door *Cryptococcus neoformans*. Dit micro-organisme behoort tot de gisten die zich alleen vermeerderen door vorming van blastosporen. Een kenmerk van de gisten van het genus *Cryptococcus*, waartoe ook niet-pathogene soorten behoren, is de aanwezigheid van een mucoïde kapsel rondom de gistcel. Onderzoek van de fysiologische en biochemische eigenschappen van een geïsoleerde cryptococcus-stam stelt in staat *C. neoformans* te onderscheiden van de niet-pathogene soorten, terwijl het vaststellen

*Uit de afdelingen Microbiologie en Dermatologie van het Christian Medical College Hospital te Vellore (Zuid-India) en het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Leiden.*

\*Tegenwoordig adres: Universiteitskliniek voor Huidziekten, Utrecht.

#### Samenvatting:

De beschrijving van een Indiase patiënte met cerebrale cryptococcosis met huid- en botlaesies, die genezen werd met amphotericine B, is aanleiding om te wijzen op factoren die de kans op een gelegenheidsinfectie met *Cryptococcus neoformans* verhogen. Epidemiologisch onderzoek in de omgeving van de patiënte en van twee andere patiënten met cryptococcosis, afkomstig uit hetzelfde district in Zuid-India, leverde geen resultaat op.

van de pathogeniteit voor muizen voldoende is om de cryptococcus-stam tot *C. neoformans* te rekenen.

In Nederland is het klinisch beeld naar aanleiding van elf gepubliceerde gevallen beschreven (zie de tabel). De ziekte is meestal gelokaliseerd in de hersenen