

Twee patiënten met de bof

S.E.van Brummelen, E.de Vries, P.M.Schneeberger, R.S.van Binnendijk, P.Lestrade en P.C.Weaver

Twee patiënten, jonge mannen van 17 en 19 jaar, werden opgenomen met parotitis epidemica, gecombineerd met een orchitis ten gevolge van een infectie met het bofvirus. De tweede patiënt had tevens een meningitis. Uit PCR-onderzoek bleek dat beide infecties werden veroorzaakt door een bofvirus dat genetisch verwant was met een 'wild-type'-bofvirus, verantwoordelijk voor een uitbraak in Singapore. Dit type virus was ook verantwoordelijk voor een bofuitbraak in september 2004 op de Hotelschool in Den Haag. Beide patiënten waren onvolledig gevaccineerd. In de omgeving van de beide patiënten werd clustering gezien van patiënten met klinische verschijnselen van de bof. Opvallend was dat het bij een aantal patiënten met een bevestigde diagnose volledig gevaccineerde patiënten betrof. Mogelijke verklaringen voor toename van het aantal bofgevallen zijn onder meer lage vaccinatie- en immuniteitsgraad, primair en secundair vaccinfalen en opkomst van genotypisch verschillende varianten van het bofvirus.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1732-5

De bof manifesteert zich in de meeste gevallen als uni- of bilaterale zwelling van de glandula parotidea die gepaard gaat met koorts. Hippocrates beschrijft de ziekte al in de vijfde eeuw voor Christus (in het *Corpus Hippocraticum*). Hij zag als veelvoorkomende verschijningsvorm bij jonge mannen een ontsteking van de testis (orchitis). Ook meningitis als verschijnsel bij de bof werd in die tijd al beschreven.

Het klinische beeld van de bof is vrij typisch en derhalve gemakkelijk herkenbaar. Vóór de bofvaccinatie kwam de ziekte wereldwijd veel voor. Na introductie van de vaccinatie is de prevalentie sterk gedaald. De volgende ziektegeschiedenissen laten echter zien dat de bof opnieuw een actueel ziektebeeld is.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 17-jarige jongen, werd verwezen door de huisarts wegens koorts, algehele malaise en een gezwollen testikel rechts. De voorgeschiedenis vermeldde astma en ectopisch eczeem. Patiënt gebruikte geen medicatie. Anamnestisch waren er een dikke hals en dikke wangen sinds 9 dagen. Sinds 5 dagen had patiënt tevens een pijnlijk gezwollen testikel rechts. Enkele dagen vóór opname werd patiënt in

toenemende mate ziek, met daarbij koorts tot 40,3°C. Hij had 1 maal een vaccinatie tegen bof, mazelen en rode hond (BMR) gekregen op een leeftijd van 14 maanden; zijn vaccinatie was daardoor onvolledig. In de omgeving van patiënt waren meerdere gevallen met klinische verschijnselen van de bof gezien. (Een afbeelding van een patiënt met de bof werd vorig jaar in dit tijdschrift afgedrukt.¹) Bij lichamelijk onderzoek werd een zieke jongen gezien met zwelling ter plaatse van de glandula parotidea, zowel links als rechts, met tevens gezwollen submandibulaire lymfklieren. De lichaamstemperatuur was 40,5°C. Bovendien werd er een gezwollen, rode, pijnlijke testikel rechts gezien. Patiënt had geen nekstijfheid. Bij het overige lichamelijk onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden.

Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytenaantal van $13,0 \times 10^9/l$, een concentratie C-reactieve proteïne (CRP) van 77 mg/l en een verhoogde serumamylaseactiviteit van 1168 U/l (referentiewaarde: 0-100). Er waren klinisch geen aanwijzingen voor pancreatitis.

Gezien de sufheid van patiënt en uit bezorgdheid over eventuele verdere klinische achteruitgang werd besloten tot opname. Omdat bof werd vermoed met daarbij orchitis werd diagnostiek verricht naar het bofvirus. Antibiotica werden niet gegeven aangezien er geen aanwijzingen waren voor een bacteriële infectie. Conform de richtlijn van de Werkgroep Infectiepreventie werd de patiënt in zogenaamde 'druppelisolatie' verpleegd: een vorm van isolatie voor infectieziekten die zich verspreiden via druppels over een afstand van circa 1,5 m. De patiënt wordt daarbij verpleegd op een éénpersoonskamer, het personeel betreedt deze kamer met een mond-neusmasker op en desinfecteert na contact met de patiënt de handen.

Patiënt herstelde spontaan en volledig in een week. Bloed- en urinekweken toonden geen bacteriële verwekker.

Jeroen Bosch Ziekenhuis, Postbus 90.153, 5200 ME 's-Hertogenbosch.
Afd. Interne Geneeskunde: mw.S.E.van Brummelen, assistent-geneeskundige (thans: Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Longziekten, Utrecht); hr.P.Lestrade, internist.
Afd. Kindergeneeskunde: mw.dr.E.de Vries, kinderarts.
Regionaal Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectiepreventie: hr.dr.P.M.Schneeberger en hr.dr.P.C.Weaver, artsen-microbiologen.
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Laboratorium voor de Toetsing van het Rijksvaccinatieprogramma, Bilthoven.
Hr.dr.R.S.van Binnendijk, viroloog en immunoloog.
Correspondentieadres: hr.dr.P.C.Weaver (p.wever@jzbz.nl).

In een serummonster uit de acute fase van de ziekte werd door de afdeling Klinische Virologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht met een enzymimmunoassay (Dade Behring, Marburg, Duitsland) een titer van IgM-antistoffen tegen het bofvirus gevonden van 0,108 eenheden (op de grens van positiviteit; referentiewaarde: > 0,2: positief; 0,1-0,2: grenswaarde; < 0,1: negatief) en een ratio van IgG-antistoffen tegen met bofvirus besmette apenniercellen versus die tegen niet-besmette apenniercellen van 8,311, hetgeen wordt beschouwd als een positieve uitslag (referentiewaarde: > 1,1: positief; 0,9-1,1: grenswaarde; < 0,9: negatief). In het reconvalescentieserum 18 dagen na de eerste ziektedag was de titer van IgM-antistoffen tegen het bofvirus 0,138 eenheden (op de grens van positiviteit) en de IgG-antistoffenratio tegen het bofvirus > 50.000 passend bij een recente infectie met het bofvirus. PCR-onderzoek van zowel urine als een keeluitstrijk was eveneens positief voor bofvirus. Sequentieanalyse op basis van een fragment van het hemagglutinine-neuraminidasegen toonde aan dat het gevonden bofvirus genetisch verwant was met een 'wild-type'-bofvirus verantwoordelijk voor een uitbraak in een gevaccineerde populatie in Singapore.² Deze variant was ook verantwoordelijk voor een cluster van bof op de Hotelschool in Den Haag in september 2004 waarbij bij 320 personen klinisch de diagnose 'bof' werd gesteld.³ Er was overigens geen relatie tussen de patiënt en deze school.

Patiënt B, een 19-jarige man, werd verwezen door de huisarts wegens koorts en progressieve sufheid. De voorgeschiedenis vermeldde hepatitis A, infectie met *Giardia lamblia* en malaria, die patiënt doormaakte tijdens zijn jeugd in de tropen. Hij gebruikte geen medicatie. De heteroanamnese gaf aan dat er zwelling van de wang rechts was, lichte hoofdpijn en mogelijk koorts sinds 8 dagen. Sinds 5 dagen was er ook enige zwelling van de wang links. Op school bij patiënt waren enkele klinische bofgevallen. Patiënt had 1 BMR-vaccinatie ontvangen op een leeftijd van 14 maanden. De 2e vaccinatie had hij gemist wegens verblijf in de tropen.

Sinds 1 dag vóór opname klaagde patiënt over een pijnlijk gezwollen testikel rechts en over toenemende hoofdpijn. Tevens kreeg hij hoge koorts en werd hij progressief suf. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een zieke, transpirerende, suffe jongeman. De huidturgor was matig en de urineproductie was verminderd. De tensie was 120/60 mmHg, de pols 92/min en de lichaamstemperatuur 38,5°C. Er bestond een dubbelzijdige, pijnlijke parotiszwelling, rechts meer dan links. Patiënt had nekstijfheid, maar geen bewustzijnsvermindering of focale motorische uitval. De rechter testikel was gezwollen, pijnlijk en rood, waarbij in de lies lymfklieren palpabel waren. Verder lichamelijk onderzoek bracht geen afwijkingen aan het licht. Het klinische beeld paste bij de bof, met een dubbelzijdige parotitis, een orchitis en een meningitis.

Laboratoriumonderzoek toonde, behoudens een leukocytenaantal van $12,0 \times 10^9/l$, een CRP-waarde van 113 mg/l en een amylaseactiviteit van 164 U/l, geen afwijkingen. Gezien de aanwijzingen voor meningitis werd een lumbaalpunctie verricht. De liquor was helder, met $7 \times 10^6/l$ erythrocyten en $126 \times 10^6/l$ kernhoudende cellen (referentiewaarde: 0-5), een relatieve lymfocytose van 93% en een niet-afwijkende glucose- en eiwitconcentratie, hetgeen past bij een niet-bacteriële meningitis. Patiënt werd in druppelisolatie verpleegd en behandeld met een infuus van NaCl 0,9% 4 l en paracetamol tegen de hoofdpijn en de koorts. Hij herstelde volledig in een week. Bloedkweken en urinekweken toonden geen bacteriën. In serum afgenomen tijdens de acute fase werd een titer van IgM-antistoffen tegen bofvirus gevonden van 0,172 eenheden (op de grens van positiviteit) en een IgG-antistoffenratio tegen het bofvirus van 28.774; een positieve uitslag. In het reconvalescentieserum 6 weken na de eerste ziektedag was de IgM-titer 0,411 eenheden (positief) en was de IgG-antistoffenratio tegen het bofvirus > 50.000, passend bij een recente infectie met bofvirus. De PCR van zowel de liquor als de keeluitstrijk was positief voor het bofvirus; de PCR van de urine was negatief. Sequentieanalyse toonde ook bij deze patiënt dat het ging om het Singapore-type bofvirus. Ook hier was er geen relatie met de school in Den Haag.

Epidemiologie. In totaal verifieerde de Gemeentelijke Gezondheidsdienst Hart voor Brabant 37 meldingen van klinische bof afkomstig uit het werkgebied. In eerste instantie betrof dit spontane meldingen. Deze spontane meldingen waren aanleiding voor de GGD om in april 2005 een schrijven te doen uitgaan naar de regionale huisartsen met het verzoek om mogelijke clusters van de bof te melden. Aangezien er voor de bof geen meldingsplicht geldt, zou er een onderschatting kunnen zijn van de werkelijke incidentie. Bij 14 patiënten was het mogelijk diagnostiek in te zetten, waardoor de diagnose bij 7 patiënten werd bevestigd. De gemiddelde leeftijd van de 7 patiënten met een positieve uitslag was 19 jaar. Een interessante bevinding was dat 4 van de 7 patiënten bij wie de diagnose bevestigd kon worden volledig tegen BMR gevaccineerd waren. De andere 3 patiënten – onder wie de 2 patiënten die wij in dit artikel beschrijven – hadden alleen de eerste BMR-vaccinatie ontvangen.

BESCHOUWING

De bof, ofwel parotitis epidemica, is een virale infectie die gepaard gaat met pijnlijke, vaak asymmetrische, zwelling van de glandula parotidea. Het bofvirus is een enkelstrengs-RNA-virus en behoort tot de familie der paramyxovirussen. Transmissie vindt plaats via aerogene verspreiding in de vorm van druppeltjes en treft voornamelijk kinderen en adolescenten.⁴ Voor zover bekend is alleen de mens gastheer.

Overdracht van het bofvirus begint enkele dagen voor een klinisch evidente parotitis en houdt ongeveer 9 dagen aan. De incubatieperiode bij parotitis epidemica is 15-24 dagen.⁵ Het natuurlijke beloop van de ziekte is meestal gematigd en zelflimiterend. Complicaties komen echter voor en zijn lang niet altijd onschuldig.

Complicaties. Een veelvoorkomende verschijningsvorm van de bof bij mannen is orchitis, die ontstaat bij 20-30% van de patiënten. Bij ongeveer 13% van de patiënten met bilaterale orchitis ontstaat infertiliteit. In de regel gaat het echter om enkelzijdige orchitis, die niet leidt tot infertiliteit.⁴ Enkele onderzoekers beweren dat het doormaken van orchitis de kans verhoogt op het ontstaan van testiscarcinoom.⁶ Tot op heden is hiervoor echter onvoldoende bewijs geleverd.

Bij vrouwelijke patiënten kan oöforitis ontstaan. Die is meestal ook enkelzijdig en leidt zeer zelden tot infertiliteit. Wel is bij zwangeren de kans op een spontane abortus iets hoger.

Gehoorverlies of doofheid veroorzaakt door cochleoneuritis komt regelmatig voor. Andere verschijningsvormen zijn pancreatitis, myocarditis, mastitis, meningitis en encefalitis.

Meningitis of encefalitis komt bij ongeveer 4-6% van de patiënten voor en kan in een enkel geval permanente cerebrale schade tot gevolg hebben zoals cognitieve stoornissen en gedragsproblemen.^{7, 8}

Diagnose. Differentiaaldiagnostisch moet men bij parotiszwellings in een periode waarin de bof niet endemisch voorkomt, denken aan speekselstenen, virale verwekkers zoals coxsackie A-virus, influenzavirus en para-influenzavirus en aan een maligniteit. Bofvirusdiagnostiek kan worden verricht middels serologisch onderzoek, PCR en viruskweek. Valkuil bij de serologische diagnostiek van een mogelijke bofinfectie bij gevaccineerden is dat de IgM-respons niet altijd aantoonbaar is. De diagnose 'bof' kan daardoor niet worden verworpen op basis van het niet kunnen aantonen van een IgM-respons. Het bofvirus kan met PCR-onderzoek worden aangetoond in een keeluitstrijk, speeksel, urine en liquor. Uit deze materialen kan het bofvirus ook worden gekweekt door enting op een cellijn van tertiaire apenniercellen.

Vaccinatie. Sinds 1987 is de bofvaccinatie, als onderdeel van de BMR-vaccinatie, opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma. Vóór 1987 kreeg ongeveer 95% van de bevolking de bof, meestal beneden de leeftijd van 10 jaar. Jaarlijks leidde de ziekte tot naar schatting 400-450 ziekenhuisopnamen, meestal vanwege meningitis.⁸ Na de introductie van de BMR-vaccinatie daalde het aantal ziekenhuisopnamen vanwege de bof snel. In 1999 is vanwege de sterk teruggelopen incidentie en morbiditeit de meldingsplicht voor de bof afgeschaft. Het aantal ziekenhuisopnamen was de laatste jaren 2-5 per jaar.⁹⁻¹¹

In Nederland wordt het bofvaccin 2 maal toegediend in de vorm van het BMR-vaccin. In dit vaccin wordt de sterk verzwakte jeryl-lynn-vaccinavirusstam gebruikt. De 1e dosis wordt toegediend bij een leeftijd van 14 maanden, de 2e bij een leeftijd van 9 jaar. Dit zorgt in principe voor levenslange immuniteit tegen het virus. Primair vaccinfalen komt echter voor. Dit houdt in dat het vaccin niet aanslaat en de gewenste immunologische reactie uitblijft. De effectiviteit van volledige bofvaccinatie wordt geschat op 91-96%. Aangenomen wordt dat een vaccinatiegraad van 90-95% voor beide doses van het BMR-vaccin voldoende groepsimmuniteit biedt tegen de ziekte.⁷

Mogelijke verklaringen voor een toename van het aantal bofgevallen zijn onder meer lage vaccinatie- en immuniteitsgraad, primair of secundair vaccinfalen en opkomst van genotypisch verschillende varianten van het bofvirus. Een grote Nederlandse populatiestudie liet medio jaren negentig van de vorige eeuw zien dat de seroprevalentie van antistoffen tegen bof onder volwassenen meer dan 96% bedroeg; de seroprevalentie in de gevaccineerde leeftijdsgroepen lag iets lager, maar werd voldoende geacht om groepsimmuniteit te onderhouden.^{10, 12} In Nederland werd in 2003 een vaccinatiegraad van 95,2% geconstateerd voor de BMR-vaccinatie op een leeftijd van 14 maanden en een vaccinatiegraad van 96% voor de schoolgaande kinderen. De norm van de Wereldgezondheidsorganisatie van 90% werd in alle provincies gehaald, met uitzondering van Zeeland: daar was de BMR-vaccinatiegraad 88,9% bij schoolgaande kinderen. Opgemerkt moet worden dat de BMR-vaccinatiegraad de laatste jaren in geringe mate daalt.¹³

Er is een recente uitbraak van bof in Engeland en Wales: in 2003 werden in beide gebieden 4204 gevallen gemeld van bof en in 2004 16.436. In de eerste 17 weken van 2005 werden reeds meer dan 28.000 gevallen gemeld. Het betrof met name tieners en adolescenten. De oorzaak voor deze toename is dat er een groot geboortecohort is (geboren vóór 1988) dat geen of slechts 1 BMR-vaccinatie heeft gehad, terwijl ze niet blootgesteld zijn aan circulatie van het bofvirus zoals oudere cohorten (www.hpa.org.uk/hpa/news/articles/press_releases/2005/050204_mumps.htm).¹⁴

Secundair vaccinfalen houdt in dat de door vaccin geïnduceerde immuniteit en daarmee de bescherming tegen ziekte na verloop van tijd afneemt. Secundair vaccinfalen neemt toe als circulatie van een ziekteverwekker in een populatie is gestopt.

Genotypen. Op basis van recente inzichten kan het bofvirus worden onderverdeeld in genotype A tot en met L.¹⁵ De jeryl-lynn-vaccinastam is een genotype A-bofvirus. De exacte genotypering van het virus dat de bof veroorzaakte bij onze 2 patiënten is niet bekend, maar wel is duidelijk dat de stam niet behoort tot het genotype A. Nader onderzoek en adequate surveillance van de bof moeten uitwijzen of de jeryl-lynn-vaccinastam voldoende bescherming biedt tegen geno-

typisch verschillende varianten van het bofvirus. Daarbij is het belangrijk dat van de infectieziekten waartegen het BMR-vaccin is gericht, de bof als enige niet meer meldingsplichtig is; mazelen is een meldingsplichtige ziekte uit groep B, rodehond uit groep C. Bewaking berust nu op de overzichten 'Meldingen virologische ziekteverwekkers' door de leden van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (maandelijks gepubliceerd in het *Infectieziekten Bulletin*) en op spontane meldingen bij de GGD. Op grond van de recente ontwikkelingen is het wellicht verstandig de meldingsplicht voor bof opnieuw in te voeren.

CONCLUSIE

Sinds 1987 is de bofvaccinatie, als onderdeel van de BMR-vaccinatie, opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. Na de introductie van deze vaccinatie is de incidentie van de bof sterk gedaald in Nederland. De laatste jaren lijkt er echter weer een stijging te zijn van het aantal bofgevallen, waarbij ook volledig gevaccineerden worden getroffen. Mogelijke verklaringen voor toename van het aantal bofgevallen zijn onder meer de lage vaccinatie- en immuniteitsgraad, primair of secundair vaccinfalen en de opkomst van genotypisch verschillende varianten van het bofvirus. Nader onderzoek en adequate surveillance moeten uitwijzen of de huidig gebruikte vaccinstam voldoende bescherming biedt tegen genotypisch verschillende varianten van het bofvirus.

Aan dit artikel werd bijgedragen door het team Infectieziektebestrijding van de Gemeentelijke Gezondheidsdienst Hart voor Brabant en door H.G.Kohl, onderzoeksmedewerker in het Laboratorium voor de Toetsing van het Rijksvaccinatieprogramma in het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 april 2006

Literatuur

- 1 Brand PLP. Diagnose in beeld (248). Een meisje met gezwollen wangen. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005;149:2221.
- 2 Lim CS, Chan KP, Goh KT, Chow VT. Hemagglutinin-neuraminidase sequence and phylogenetic analyses of mumps virus isolates from a vaccinated population in Singapore. *J Med Virol*. 2003;70:287-92.

- 3 Brockhoff HJ, Sonder GJB. Bof op een internationale school. *Infectieziekten Bulletin*. 2005;16:54-5.
- 4 Leinikki P. Mumps. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, editors. *Principles and practice of clinical virology*. 4th ed. Chichester: Wiley; 2004. p. 459-66.
- 5 Richardson M, Elliman D, Maguire H, Simpson J, Nicoll A. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:380-91.
- 6 Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testicular cancer and antecedent diseases. *Br J Cancer*. 1987;55:97-103.
- 7 Melker HE de, Hahné SJM, Boer IM de. The national immunisation programme in the Netherlands: current status and future developments. RIVM-rapport nr 210021002/2005. Bilthoven: RIVM; 2005.
- 8 Veen J van der. Vaccinatie tegen bof en rubella; het advies van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1984;128:1150-2.
- 9 Abbink F, Greeff SC, Hof S van den, Melker HE de. Het rijksvaccinatieprogramma in Nederland: het vóórkomen van de doelziekten (1997-2002). RIVM-rapport nr 210021001/2004. Bilthoven: RIVM; 2004.
- 10 Hof S van den, Conyn-van Spaendonck MAE, Melker HE de, Geubbels ELPE, Suijkerbuijk AWM, Talsma E. The effect of vaccination, the incidence of the target diseases. RIVM-rapport nr 213676008/1998. Bilthoven: RIVM; 1998.
- 11 Hirasing RA, Schaapveld K. Vaccinatie tegen bof succesvol. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1993;137:1498-500.
- 12 Hof S van den, Beaumont MT, Berbers GA, Melker HE de. Antibodies against mumps in the Netherlands as assessed by indirect ELISA and virus neutralization assay. *Epidemiol Infect*. 2003;131:703-9.
- 13 Kingma JH. Vaccinatietoestand Nederland per 1 januari 2003. IGZ-rapport 2004. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2004.
- 14 Savage E, Ramsay M, White J, Beard S, Lawson H, Hunjan R, et al. Mumps outbreaks across England and Wales in 2004: observational study. *BMJ*. 2005;330:1119-20.
- 15 Jin L, Rima B, Brown D, Örvell C, Tecle T, Afzal M, et al. Proposal for genetic characterisation of wild-type mumps strains: preliminary standardisation of the nomenclature. *Arch Virol*. 2005;150:1903-9.

Abstract

Two patients with mumps. – Two patients, men aged 17 and 19 years respectively, were admitted with parotitis epidemica and orchitis caused by mumps. The second patient also had meningitis. PCR analysis revealed that, in both cases, the causative agent was a mumps virus that was genetically related to a wild-type virus responsible for an outbreak in Singapore. This viral strain was also responsible for a mumps outbreak at Hotel School The Hague in September 2004. Both patients were not fully vaccinated. Both patients were from regions in which clustering of patients with clinical signs of mumps has been seen. Interestingly, a number of patients with confirmed mumps had been fully vaccinated. Possible explanations for the increase in mumps cases include low vaccination and immunity levels, primary and secondary vaccine failure and the emergence of genetically disparate mumps viruses. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:1732-5