

Ad 2. Het toevoegen van een derde antibioticum bij uitblijven van respons. De strategie bij het uitblijven van koortsdaling verdient verder klinisch onderzoek. Verschillende benaderingen worden thans toegepast: toevoeging van een derde antibioticum, vervanging van de antibiotica door een andere empirische combinatie, dan wel vervanging door amfotericine B.<sup>2</sup> Bij onze patiënten met febris e.c.i. werd bij 13 van de in totaal 19 niet op de aanvankelijke antibiotica reagerende koortsepisoden, met een derde antibioticum alsnog een reactie gezien. Wij onderschrijven niet dat dit alleen rationeel zou zijn bij de aanwezigheid van *Pseudomonas* of *Klebsiella*.

Ad 3. Patiënten met een sterke granulocytopenie lopen een hoog risico om koorts dan wel een infectie „op te lopen”. Wanneer een patiënt met neutropenie éénmaal een infectie heeft, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van een volgende infectie, die dan niet herkend dreigt te worden, omdat het persisteren van de symptomen aan de eerdere infectie wordt toegeschreven. Bij behandeling met een smal spectrum kan een tweede micro-organisme in een hoog percentage invasief worden.<sup>3</sup> De suggestie van Van der Lelie en Rietra om bij aantonen van een verwekker van de koorts de empirische therapie te laten varen en alleen gericht te behandelen, achten wij, zolang er geen klinische reactie is, riskant.

Ad 4. Ten aanzien van regelmatige „surveillance”-kweken laten wij ons niet verleiden om op grond van negatieve kweken het antibiotische spectrum te versmallen. Bij positieve kweken kiezen wij onze antibiotica zodanig dat er een goede activiteit verwacht kan worden tegen de geïsoleerde micro-organismen.

#### LITERATUUR

- 1 Klasterky J, Zinner SH. Synergistic combination of antibiotics in Gram-negative bacillary infections. *Rev. Infect Dis* 1982; 4: 294-301.
- 2 Pizzo PA, Ladisch S, Simon RM, et al. Increasing incidence of Gram-positive sepsis in cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 1978; 5: 241-4.
- 3 Klasterky J. Empiric treatment of infections in neutropenic patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 21-31.

Rotterdam, maart 1984

W.D.H. HENDRIKS  
B. LÖWENBERG  
W. SIZOO  
A. HAGENBEEK

### *Wiegedood, een niet aflatende diagnostische uitdaging*

Van Vught en Huber stellen dat slechts bij 10 à 15% van de zuigelingen die onverwachts en klinisch onverklaarbaar overlijden, een bekende ziekte vastgesteld wordt waaraan het overlijden kan worden toegeschreven.<sup>1</sup> Ook wordt onder meer de vraag gesteld wat verstaan moet worden onder een volledige obductie. Dat obductie zo volledig mogelijk moet zijn, wordt in hetzelfde nummer van het Tijdschrift ook gesteld door Geudeke en bovendien nog eens in de rubriek Vraag en Antwoord.<sup>2,3</sup>

De door Van Vught en Huber genoemde indeling volgens Arneil et al, waarin wiegedood onderscheiden wordt in vier categorieën, heeft als één van haar maatstaven de bij obductie vast te stellen aandoeningen.<sup>4</sup> Mijns inziens is het noodzakelijk bij obducties wegens wiegedood ook het volledige ruggemerg te betrekken. Towbin vond onder meer een spinaal epiduraal hematoom op cervico-thoracale niveau bij sommige zuigelingen die plotseling en onverwachts waren overleden.<sup>5,6</sup> Een verband met de maturiteit,

obstetrische stoornissen en obstetrische operaties kon hierbij niet aangetoond worden; asfyxie scheen evenwel een grotere frequentie van deze hematomen te geven. Het ruggemerg moet hierbij van de voorzijde worden benaderd om het patroon van de epidurale bloeding, die aan de achterzijde ligt, niet te verstoren.<sup>6</sup>

Misschien zal men door ook het ruggemerg te onderzoeken, een hoger percentage verklaringen vinden voor het plotseling overlijden van zuigelingen dan tot nu toe het geval is.

#### LITERATUUR

- 1 Vught AJ van, Huber J. Wiegedood, een niet aflatende diagnostische uitdaging. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 2033-6.
- 2 Geudeke M. Onderzoek en hulpverlening bij wiegedood. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 2052-4.
- 3 Anonymus. Geldt wiegedood als natuurlijke dood voor de verklaring van overlijden? (Vraag en Antwoord; vraag 53). *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 2057.
- 4 Arneil GC, Gibson AAH, McIntosh H, Brooke H, Harvie A, Patrick WJA. Post-perinatal infant mortality in Glasgow 1959-1981. *Lancet* 1982; ii: 649-51.
- 5 Towbin A. Spinal injury related to the syndrome of sudden death („cribdeath”) in infants. *Am J Clin Pathol* 1968; 49: 562-7.
- 6 Towbin A. Latent spinal cord and brain stem injury in newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 1969; 11: 54-68.

Groningen, februari 1984

J. D. VAN DE LINDE

Collega Van de Linde stelt nog eens de vraag aan de orde wat verstaan dient te worden onder een *volledige* obductie bij het zo gewenste onderzoek van wiegedood. Hij refereert aan een onderzoek van Towbin, die bij 6 van 8 kinderen die plotseling en onverwachts waren overleden, een spinaal epiduraal hematoom vond op cervicaal niveau, en hierin een belangrijke oorzakelijke aanwijzing zag over hun dood: een indicatie dat ruggemerg en andere spinale structuren onderworpen waren geweest aan een trauma.<sup>1</sup> Harris en Adelson vonden hetzelfde bij onderzoek van 19 kinderen,<sup>2</sup> maar geen enkel teken van trauma, en zij menen dat het ging om een sterke stuwings, met diapedese van erythrocyten, in het gebied van de plexus venosus intervertebralis internus. Deze stuwings was het duidelijkst ter plaatse van de foramina intervertebralia, waar de V. intervertebrales communiceren met genoemde plexus. Deze venen monden uit in de V. vertebrales, die weer in verbinding staan met de V. anonymae. Het klepsysteem in dit gehele gebied is minimaal ontwikkeld; stuwings in de rechter helft van het hart beïnvloedt daardoor rechtstreeks de vullingstoestand van de veneuze vertebrale plexus. Zij menen dan ook dat het cervicale epidurale „hematoom” niets anders is dan uiting van de terminaal veranderde viscerale hemodynamiek, zoals die zich ook presenteert in longoedeem en viscerale petechiën, bekende bevindingen bij wiegedood.

Het protocol dat naar onze mening bij iedere obductie van een kind gevolgd zou moeten worden, voorziet in een onderzoek van het cervicale ruggemerg, maar dit vindt van dorsaal uit plaats, ter voorkoming van mutilatie en uit oogpunt van tijdsbesparing. In tegenstelling tot Towbin, zijn wij van mening dat ook op deze wijze een epiduraal cervicaal hematoom kan worden vastgesteld.

Van de Linde wijst terecht op één van de vele in de loop der jaren beschreven vermoedelijke oorzaken van wiegedood. Wellicht kan in ons land echter beter de nadruk worden gelegd op de noodzaak van een zo compleet mogelijke obductie in het algemeen. In Nederland wordt postmortaal onderzoek immers slechts verricht bij ongeveer 40% van de kinderen die op dergelijke wijze overlijden en een gering gedeelte van deze obducties wordt verricht door

een patholoog-anatoom met speciale kennis van kinderziekten. Bacteriologisch, virologisch en biochemisch onderzoek vinden slechts incidenteel plaats. Bij een „volledige” obductie behoort in ieder geval hersensectie. Bij het macroscopische onderzoek dient zorgvuldig op elke bijzonderheid gelet te worden; in dit verband moge nog eens gewezen worden op de eventuele aanwezigheid van een aberrante A. subclavia dextra (A. lusoria). In het microscopische onderzoek dienen alle organen te worden betrokken; het verdient vooral aanbeveling te letten op zg. hypoxemische weefselmarkers, die een aanwijzing kunnen zijn van tijdens de slaap doorgemaakte hypoxemische perioden. „We need to investigate cot deaths at a research level”, merkte Emery op.<sup>3</sup>

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Towbin A. Spinal injury related to the syndrome of sudden death („crib-death”) in infants. Am J Clin Pathol 1968; 49: 562-7.
- <sup>2</sup> Harris LS, Adelson L. „Spinal injury” and sudden infant death. Am J Clin Pathol 1969; 52: 289-95.
- <sup>3</sup> Emery JL. The necropsy and cot death. Br Med J 1983; 287: 77-8.

Amsterdam, maart 1984

M. GEUDEKE  
J.J. VAN DER HARTEN

### *Hemofilie, draagsterschap en prenatale diagnose*

Gaarne maken wij een aanvullende kanttekening bij het Commentaar van prof. dr. J.J. Sixma.<sup>1</sup> Daarin wijst hij terecht op de ontwikkeling van nieuwe moleculair-biologische technieken voor het aantonen of uitsluiten van draagsterschap en voor de prenatale diagnose van hemofilie. Uit zijn uitleg zou men kunnen begrijpen dat de huidige methoden niet geschikt zijn voor toepassing bij families waar de hemofilie berust op een punt-mutatie. In werkelijkheid valt dit mee, omdat gebruik kan worden gemaakt van restrictie-fragment-lengte-polymorfisme.<sup>2</sup>

Om aan te tonen of het DNA van de te onderzoeken persoon het hemofilie-gen bevat, wordt het DNA geïsoleerd, bij mogelijke draagsters uit leukocyten en bij ongeborenen uit chorionvlokken.<sup>3</sup> De volgende stap bestaat uit het toevoegen van een restrictie-enzym dat de DNA-molecule op specifieke plaatsen in stukjes knipt. De verschillende stukjes worden daarna gescheiden op grond van lengte. Deze stukjes worden dan samengevoegd met de 'probe', een lengte-cDNA dat radioactief gemerkt is en identiek is aan een gedeelte van het gen voor factor IX (in de toekomst ook factor VIII). Op deze manier wordt het factor IX-gen gemerkt. Essentieel voor de methode is dat het genetisch is bepaald op welke plaatsen zo'n restrictie-enzym de DNA-molecule knipt. Als gevolg hiervan zal het uitgeknipte stukje DNA dat het factor IX-gen bevat en met de probe is gemerkt, langer of korter kunnen zijn. Het restrictie-enzym dat op dit moment in Leiden wordt gebruikt, geeft twee mogelijke fragmentlengten: kort (k) of lang (l). Bij het te onderzoeken individu wordt dan op grond van deze lengten vastgesteld of het een hemofilie-gen draagt of niet.<sup>4</sup> Veertig procent van de vrouwen is heterozygoot (kl) bij gebruik van het restrictie-enzym dat ons nu ten dienste staat. Dat wil zeggen dat dit onderzoek geen oplossing biedt bij 60% van de moeders. Door echter meer dan één restrictie-enzym te gebruiken, zal het percentage heterozygote moeders sterk kunnen worden verhoogd.

Wij verwachten dat langs deze weg een diagnose met een grote mate van zekerheid vaak kan worden gesteld, ook indien de hemofilie berust op een punt-mutatie.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Sixma JJ. Hemofilie, draagsterschap en prenatale diagnose. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 360-2.
- <sup>2</sup> Ruddle FH. A new era in mammalian gene mapping: somatic cell genetics and recombinant DNA methodologies. Nature 1981; 294: 115-20.
- <sup>3</sup> Kazy Z, Rozovsky IS, Bakharev VA. Chorion biopsy in early pregnancy: A method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. Prenatal Diagn 1982; 2: 39-45.
- <sup>4</sup> Gianelli F, Choo KH, Winship PR, et al. Characterisation and use of an intragenic polymorphic marker for detection of carriers of haemophilia B (factor IX deficiency). Lancet 1984; i: 239-41.

Leiden, april 1984

E. BRIËT  
A. BRÖCKER-VRIENDS  
J.J.P. VAN DE KAMP  
J.J. VELTKAMP  
P. PEARSON

### *Een familie met hereditair angio-oedeem (C1-esteraseremmerdeficiëntie)*

Houwen et al. wijzen er terecht op dat bij patiënten met aanvalsgewijs optredende lokale oedemen gedacht moet worden aan C1-esteraseremmerdeficiëntie, te meer daar dergelijke aanvallen dodelijk kunnen verlopen en er tegenwoordig een doelmatige behandeling bestaat.<sup>1</sup> Het beschreven pathofysiologische mechanisme doet echter tekort aan de huidige inzichten omtrent deze ziekte. Zoals de auteurs ook beschrijven, verklaart het model niet waarom de ziekte in aanvallen verloopt, terwijl bij patiënten continue activatie van de klassieke weg van het complement-systeem kenmerkend is, wat zich uit in bij voortdurende verlaagde gehalten van de complement-factoren C2 en C4.

De hypothese dat een kinine-achtig peptide, afgesplitst van C2, verantwoordelijk zou zijn voor de verschijnselen bij patiënten met hereditair angio-oedeem (HAO) stoelt vooral op proefnemingen van Donaldson et al.,<sup>2,3</sup> die echter niet konden worden bevestigd door anderen.<sup>4,5</sup> Deze laatste maken het veel aannemelijker dat bradykinine, een vasoactief peptide dat door kallikreïne afgesplitst wordt van het hoog-moleculaire kininogeen, de ziekteverschijnselen verwekt. In overeenstemming hiermee is de waarneming dat tijdens de aanvallen van HAO spiegels van prekallikreïne en hoog-moleculair kininogeen verlaagd zijn.<sup>6</sup> Dat deze eiwitten betrokken zijn bij de pathofysiologie van HAO is logisch, gezien het feit dat C1-esteraseremmer niet alleen een remmer is van geactiveerde C1, maar onder meer ook de belangrijkste remmer van geactiveerde Hageman-factor, en een van de belangrijkste remmers van kallikreïne, welke beide eiwitten evenals hoog-moleculair kininogeen een onderdeel vormen van het contact-activatie-systeem. Ook dit systeem wordt onvoldoende geremd bij gebrek aan functionele C1-esteraseremmer en dit zal dan ook bij het geringste trauma tot de vorming van bradykinine leiden.

De voortdurende verlaagde C4- en C2-spiegels ontstaan waarschijnlijk doordat bij C1-esteraseremmergehalten beneden de 25% van het normale gehalte (normaal voor niet-behandelde patiënten met HAO) er een autoactivatie van C1 optreedt, wat tot een voortdurende activatie van C4 en C2 leidt.<sup>7</sup> Anderzijds bestaat ook de mogelijkheid dat het complement-systeem secundair geactiveerd wordt door het contact-activatie-systeem, in het bijzonder door geactiveerde Hageman-factor.

Het moge duidelijk zijn dat de C1-esteraseremmer een belangrijke regulator is in de homeostase en dat zijn functie niet alleen beperkt is tot het reguleren van de activatie van C1.