

De inzichten in het voorkomen van intra-uteriene infecties veranderen de laatste jaren erg snel; een aantal jaren geleden vermoedden we ook niet dat congenitale cytomegalie zo vaak voorkwam. In tabel 1 van ons artikel zijn de diverse infecties in volgorde van frequentie gerangschikt. Transplacentaire herpes simplex-virusinfectie is tot op heden inderdaad niet bewezen, hoewel er een aantal zeer goed gedocumenteerde gevallen beschreven zijn van moeders met herpes-aandoeningen, uit wie kinderen geboren werden met microcefalie, microftalmie, intracranieële calcificaties en huidaandoeningen waaruit eveneens herpes simplex-virus werd geïsoleerd.^{1,2} Het ging hier dus duidelijk niet om durante partu verworven infecties. In één van de gevallen werd herpes simplex-virus geïsoleerd uit liquor en urine.² Een „intra-uteriene infectie” hoeft echter niet altijd transplacentair te verlopen en ook opstijgende infecties, zelfs met staande vliezen, komen voor.

Sinds 1947 zijn minstens 17 gevallen van duidelijk intra-uterien verworven varicella-embryopathie gedocumenteerd, waarvan 1 in België.^{1,3,5} De meeste Nederlandse vrouwen hebben antistoffen tegen varicella, maar de laatste jaren hebben we herhaaldelijk zwangeren uit N.-Afrika met een klinische varicella-infectie gezien (tot op heden gelukkig steeds in het 3e trimester). We menen dat het belangrijk is op de mogelijkheid van deze embryopathie te wijzen. Symptomenlijst en foto's komen in de genoemde referenties voor.

Omdat het nog zeer controversieel is of mazelen congenitale infecties kunnen veroorzaken, hebben we mazelen niet vermeld in tabel 1. Het zou consequenter geweest zijn deze aandoening ook in de derde alinea van kolom 2 op bl. 1484 van ons artikel weg te laten. De oorzaak van intra-uteriene vruchtdood of foetale beschadiging blijft nog al te vaak onopgehelderd. Slechts door alert te zijn ook op de zogenaamde zeldzame infecties en de noodzakelijke diagnostiek in te zetten zal blijken hoe hoog de frequentie van, in dit geval „zeldzame”, virusinfectie werkelijk is.

De diagnostische mogelijkheden zijn, voor wie er niet dagelijks mee te maken heeft, vaak ondoorzichtig. Ook wij hebben gesteld dat serologisch onderzoek voor het opsporen van virusinfecties het meest geschikt is. Bij het overleden kind is serum soms echter niet meer verkrijgbaar en dan kan het nuttig zijn te weten dat virusisolatie uit weefsel of lichaamsvloeistof – zij het moeilijk – toch wel mogelijk is. Liquor, urine en laesievocht kunnen post mortem vaak nog worden verkregen. Literatuurgegevens vermelden dat uit liquor en urine isolatie van herpesvirus mogelijk is.^{2,3,6} Voor varicella zijn alleen huidaandoeningen geschikt. De ontstane onduidelijkheid in onze tekst is te wijten aan het niet opmerken van een verandering van leesteken (van komma in punt-komma), zodat de tekst moet luiden: „In sommige gevallen is het aantonen van het agens in weefsel of lichaamsvloeistof mogelijk: cytologisch onderzoek en kweken van weefselafwijkingen, cerebrospinale vloeistof en urine voor herpes of varicella; ...”

Immunoperoxidasemethoden worden thans voorname-lijk gebruikt voor het aantonen van toxoplasmose, maar zijn reeds met succes toegepast voor diagnostiek van herpes, cytomegalie en varicella.⁷

In ons artikel staat bij herhaling (bl. 1484, kolom 2, 2e alinea en bl. 1485, protocol) dat bij elk kind „spijts serum” moet worden ingevroren. De laatste kritiek van Weijers en Hekker begrijpen we derhalve niet.

We zijn het met hen eens dat, net zoals het gewent is bij congenitale afwijkingen met de geneticus te overleggen, bij verdenking op een virale infectie overleg met de viroloog op zijn plaats is. We stellen het op prijs dat dank zij hun

schrijven de accenten wat beter zijn komen te liggen, en hopen met hen dat we door dit overleg in de toekomst bij gevallen van perinatale sterfte diagnostisch minder vaak onthand zullen zijn.

LITERATUUR

- Hanshaw JB, Dudgeon JA. Viral diseases of the fetus and newborn. Philadelphia: Saunders, 1978: 162.
- Florman AL, Gershon AA, Blackett PR, Nahmias AJ. Intrauterine infection with herpes simplex virus. Resultant congenital malformations. JAMA 1973; 225: 129-32.
- Enders G. Virus- und andere Infektionen in der Schwangerschaft: Diagnostik und Prävention. Z Geburtshilfe Perinatol 1983; 187: 155-67.
- Schlottfeldt-Schäfer I, Schaefer P, Flatz S, Hürter P. Congenitales Varicellen Syndrom. Monatsschr Kinderheilkd 1983; 131: 106-8.
- Essex-Cater A, Heggarty H. Fatal congenital varicella syndrome. Infection 1983; 7: 77-8.
- Rosenberg HS, Kohl S, Vogler C. Viral infections of the fetus and the neonate. In: Naeye RL, Kissane JM, Kaufman N, eds. Perinatal diseases. London: Williams & Wilkins, 1981: 133-200.
- Sever JL, Jacob AJ. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections. Semin Perinatol 1983; 7: 57-63.

Utrecht, augustus 1984

G.C.M.L. CHRISTIAENS
F.A. BEEMER
H.W. BRUINSE
M. KRIEK

In de rubriek Voor de praktijk schreven de collegae Christiaens et al. onlangs een nuttig artikel dat eveneens volledig van toepassing is op wiegedood.¹ Bij wiegedood of sudden infant death syndrome (SIDS) is evenzeer van belang:

- de anamnese, vooral het beloop vóór de dood;
- een nauwkeurige beschrijving van het dode kind;
- obductie en microscopisch onderzoek, vooral ook van de hersenen, door een op dit punt ervaren patholoog-anatoom;
- aanvullend onderzoek volgens vast protocol, o.a. van bloed, urine, liquor; ook bacteriologisch en virologisch en op aangeboren stofwisselingsziekten;²
- begeleiding van de ouders bij hun verwerking. Mede door het onverwachte en onverklaarde ervan kan wiegedood diep ingrijpen.

Een van de weinige verschillen betreft de organisatie, coördinatie en uitvoering: Waar dit bij het intra-uterien of perinataal overleden kind als regel de obstetricus in samenwerking met de kinderarts betreft, is het bij wiegedood vooral de huisarts die in samenwerking met de kinderarts de verantwoordelijkheid hiervoor heeft. „De huidige uiterst onbevredigende situatie, waarin obductie slechts wordt verricht bij minder dan de helft van de kinderen die plotseling en onverwacht zijn overleden, vergt op korte termijn verbetering”.³ Het is in dit verband onbegrijpelijk dat het Nederlandse ziekenfonds- en verzekeringsbestel nog steeds geen formele regeling hiervoor heeft getroffen.

Zorgvuldige bestudering van baby's die plotseling en onverwacht overlijden kan een beter inzicht geven in de oorzaken van de klinische verzamelgroep wiegedood. Het voornaamste is „...de ouders van het overleden kind gefundeerd te informeren over oorzaken, herhalingsrisico en eventuele consequenties voor de overige familieleden”.¹ Bij de begeleiding van ouders van SIDS-kinderen bij een volgend kind is dit ook van belang.

LITERATUUR

- Christiaens GCML, Beemer FA, Bruinse HW, Kriek M. Het intra-uterien of kort na de geboorte overleden kind: verslaglegging en diagnostica. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1482-6.
- Vaandrager GJ. Sudden infant death syndrome (SIDS). Ned Tijdschr Geneesk 1975; 119: 1156.

Door doxorubicine veroorzaakte cardiotoxiciteit bij kinderen

Het zeer lezenswaardige artikel van Pilon et al. bevat enkele slordigheden.¹

1. In de titel is het woord cardiotoxiciteit foutief gebruikt en had vervangen moeten worden door het woord cardiomyopathie: doxorubicine is cardiotoxisch en veroorzaakt cardiomyopathie.

2. Het is onjuist cardiomyopathie gelijk te stellen aan decompensatio cordis. De schrijvers stellen met een verwijzing naar het werk van Bristow et al.,² dat histologische veranderingen in het hartbiopt al te zien zijn bij een cumulatieve doxorubicinedosis van 240 mg/m². Bij deze cumulatieve dosis is er doorgaans nog geen decompensatio cordis. Dit is het klinische beeld van het laatste stadium in een al vergevorderde doxorubicine-cardiomyopathie, waarbij een groot aantal hartspiercellen gedegeneerd is tot bindweefsel. Dit verklaart ook het slechte resultaat van de medicamenteuze behandeling in dit geval.

3. Verwijzend naar deze publikatie van Bristow et al., stellen de schrijvers, dat er een slechte correlatie is tussen de histologische veranderingen van het hartbiopt en de hartfunctie-bepaling met de systolische tijdsintervallen (STI). Bristow doet echter weinig recht aan het STI-onderzoek; de STI-bepalingen werden slechts een enkele maal verricht bij elke patiënt tijdens de behandeling met doxorubicine en doorgaans niet gelijktijdig met de hartbiopsie.

4. Op welke wijze de hartfunctie door Pilon et al. zelf is onderzocht, wordt niet duidelijk beschreven in de ziektegeschiedenissen. Een ECG en een thoraxfoto zijn weinig geschikte methoden om het stadium van de cardiomyopathie te beoordelen. Hoe de hartfunctie gecontroleerd kan worden, hangt af van de apparatuur die ter beschikking staat. Indien men beschikt over zowel apparatuur voor carotiscurve als voor echocardiografie, is het mij niet duidelijk, waarom men aanbeveelt de hartfunctie te controleren met de carotiscurve tijdens een gedeelte van de behandeling met doxorubicine. Met de carotiscurve kan alleen de STI van de linker kamer worden beoordeeld. Het echocardiogram, dat in geoefende handen evenveel tijd kost als het carotiscurve-onderzoek, geeft een groot aantal, elkaar complementerende, gegevens over de hartfunctie: STI van beide kamers, de grootte van de linker kamer en voorkamer, en de verkortingsfractie van de linker kamer. Op deze wijze kan men reeds afwijkingen in de hartfunctie aantonen bij een cumulatieve doxorubicinedosis van 250 mg/m². Het echocardiogram moet worden onderzocht op een vast tijdstip, bijv. 3 tot 4 weken, na elke doxorubicine-toediening. Tijdens een cytostatica-behandeling komt het namelijk regelmatig voor, dat de behandeling tijdelijk moet worden uitgesteld. Ik ben het overigens geheel eens met de schrijvers, dat de hartfunctie bepalend is voor het staken van de behandeling met doxorubicine. De maximale cumulatieve dosis van 550 mg/m² mag overschreden worden, wanneer de hartfunctie binnen acceptabele grenzen ligt.

5. Figuur 2 laat niet zien op welke wijze het STI-onderzoek wordt verricht met de carotiscurve! PEP wordt namelijk niet direct gemeten, maar moet worden berekend via de elektromechanische systole: QA_2 , de tijd van het

begin van het QRS-complex tot aan de sluiting van de aortaklep in het fonocardiogram: $PEP = QA_2 - LVET$.³

LITERATUUR

- ¹ Pilon JW, Naeff MSJ, Taminiau JAJM. Door doxorubicine veroorzaakte cardiotoxiciteit bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1339-43.
- ² Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiomyopathy. Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy and cardiac catheterization. Ann Intern Med 1978; 88: 168-75.
- ³ Kesteloot H. Mechanocardiografie. In: Dunning AJ, Meijler FL, Verheugt APM, eds. Nederlands leerboek der cardiologie. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1978: 120-39.

Nordbyhagen (Noorwegen),
september 1984

F.K. BROCKMEIER

Wij danken collega Brockmeier voor zijn commentaar.

Ad 1. Dit is juist, onze excuses voor deze slordigheid.

2. Zoals in de inleiding vermeld, stellen wij cardiomyopathie niet gelijk aan decompensatio cordis. Dit laatste is wel een gevolg van het eerste. In hoeverre de beschadiging van de hartspier gedeeltelijk reversibel is, is naar onze mening, zeker bij kinderen, nog niet duidelijk.

3. Deze opmerking is terecht. Uit het onderzoek van Bristow blijkt slechts dat morfologische veranderingen, zoals worden gevonden bij hartbiopsie, niet correleren met de functionele waarden van het STI-onderzoek bij een zelfde cumulatieve dosis van doxorubicine.

4. De controle van de hartfunctie is zeker afhankelijk van de beschikbare apparatuur maar ook van de beschikbare medewerkers. Bij de patiënten A en B werd slechts een enkele maal een ECG en een thoraxfoto gemaakt, dit enerzijds door onbekendheid met het beeld en anderzijds wegens het feit dat wij nog niet de beschikking hadden over apparatuur voor het maken van carotiscurven en echocardiogrammen. Bij patiënt C werd als routine voor de doxorubicinetoediening een ECG vervaardigd. Achteraf had, gezien het laatste ECG, de doxorubicinetoediening beter gestaakt kunnen worden. Bij patiënt D ontstond de decompensatie bij een relatief lage dosering. Bij haar werden tevoren nooit ECG-afwijkingen gevonden. Hoe de controle van de hartfunctie tijdens behandeling met doxorubicine wordt verricht, hangt sterk af van lokale verhoudingen. Een echocardiogram maken vereist meer kennis en kunde dan het maken van een ECG en een carotiscurve. Het eerste zal doorgaans door een (kinder)cardioloog gebeuren. Het laatste door dezelfde functie-assistente die het ECG vervaardigt. Aangezien de meeste kinderen van ver komen, streven we naar een zo compact mogelijke behandeling. Daarin past niet altijd het maken van een echocardiogram. Of het voordelen oplevert reeds bij lage cumulatieve dosering afwijkingen op te merken zonder dat daaraan de consequentie wordt verbonden dat de doxorubicinetoediening wordt gestaakt, is maar de vraag. Bristow komt in een recenter artikel zelfs tot de conclusie dat bij patiënten zonder hartafwijking geen cardiologische controle nodig is, alleen dosisbeperking van doxorubicine tot 450 mg/m² is voldoende.

5. Geen commentaar.

LITERATUUR

- ¹ Bristow RM, Lopez MB, Mason JW, et al. Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. Cancer 1982; 50: 32-41.

Alkmaar, oktober 1984

J.W. PILON
M.S.J. NAEFF
J.A.J.M. TAMINIAU