

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25915>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-21 and may be subject to change.

LITERATUUR

- ¹ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- ² CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.

R.G.J. WESTENDORP

Gevoeligheid voor mycobacteriële infecties en mutatie van het interferon-gamma-receptorgen

De gastheerrespons is cruciaal voor de uitkomst van mycobacteriële infecties. Slechts een beperkt deel van mensen geïnfecteerd met mycobacteriën krijgt ziekteverschijnselen. Epidemiologisch onderzoek suggereert een rol voor genetische factoren bij de gevoeligheid van de gastheer en bij de muis is een gen geïdentificeerd dat tot expressie komt in macrofagen en gecorreleerd is met resistentie.

Familiaire predispositie voor mycobacteriële infecties bij de mens is bekend. Onlangs werden op Malta bij 4 kinderen, van wie 3 in elk geval genetisch verwant, gedissemineerde infecties met verschillende atypische mycobacteriën gediagnosticeerd. Van deze kinderen zijn er inmiddels 3 overleden. Uitgebreid immunologisch onderzoek bij patiënten en familieleden had reeds aangetoond dat geïsoleerde mononucleaire cellen een verminderde tumornecrosisfactor (TNF)- α -productie toonden na stimulatie met interferon gamma (IFN γ) en endotoxine. Nu hebben Newport et al. met behulp van verschillende moleculair biologische methoden (microsatellietanalyse, immunofluorescentie en sequentieanalyse) ook de bijpassende genmutatie gevonden.¹ Getroffen kinderen bleken homozygoot voor een puntmutatie in het gen coderend voor de IFN γ -receptor. Door introductie van een stopcodon is het extracellulair gelegen deel van de receptor verminkt en de hechting door IFN γ onmogelijk. Ouders waren heterozygoot en toonden een licht verlaagde hechting van IFN γ . Jouanguy et al. beschreven een kind dat 9 maanden na BCG-vaccinatie overleed aan een gedissemineerde BCG-infectie ondanks adequate antimicrobiële therapie en toediening van IFN γ .² Zij vonden een tweede mutatie van hetzelfde gen. Beide onderzoeksgroepen leggen een verband tussen veranderde expressie van de IFN γ -receptor, de verminderde productie van TNF en de gedissemineerde ernstige infecties. Opvallend en onverklaard is de specifieke gevoeligheid van de patiëntjes voor mycobacteriën. Muisen die door genetische manipulatie geen IFN γ produceren, blijken namelijk gevoelig voor allerlei intracellulaire micro-organismen.

Deze publicaties onderschrijven de rol van genetische factoren bij de gevoeligheid voor mycobacteriële infecties. Tevens ondersteunen ze de bestaande inzichten over T-cel-macrofaag-interactie en de voorname rol van IFN γ . Inzicht in dit soort (zeldzame) mutaties vergroot de bestaande kennis over de immunologische afweer bij mycobacteriële infecties en biedt perspectief voor adjuvante immunotherapie.

LITERATUUR

- ¹ Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996;335:1941-9.
- ² Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon- γ -receptor deficiency in an infant with fatal Bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med* 1996;335:1956-61.

R. VAN CREVEL

Gastro-enterologie

Het DCC-eiwit is een prognostische marker bij het colorectale carcinoom

Het verlies van allelen op chromosoom 18q zou van betekenis zijn voor de prognose van patiënten met kanker van colon of rectum. Het is niet bekend welk gen wordt getroffen bij dit verlies, maar er zijn aanwijzingen dat het hier om het 'deleted in colorectal cancer' (DCC)-gen zou gaan. Shibata et al. onderzochten of de expressie van het DCC-eiwit in histologische preparaten afkomstig van 132 patiënten die met curatieve opzet waren geopereerd wegens een carcinoom van colon of rectum (stadium II of III volgens Dukes) betekenis heeft als onafhankelijke marker voor de prognose.¹ De patiëntengroep bestond uit evenveel mannen als vrouwen; de gemiddelde leeftijd bedroeg 65,4 jaar. De patiënten met DCC-positieve tumoren werden gemiddeld 95,7 maanden gevolgd, bij de patiënten met DCC-negatieve tumoren bedroeg de gemiddelde controleduur 85,1 maanden.

Bij immunohistochemisch onderzoek was in de helft van de tumoren, zowel die in stadium II als die in stadium III, geen DCC aantoonbaar. Er werd geen correlatie gevonden tussen de aanwezigheid van DCC en leeftijd, geslacht of classificatie van de tumoren volgens het TNM-systeem. Bij de patiënten met een colorectaal carcinoom in Dukes-stadium II waarin het DCC-eiwit aanwezig was, werd een 5-jaarsoverleving gevonden van 94,3%, terwijl deze 61,6% bedroeg bij degenen bij wie in het carcinoom het DCC-eiwit afwezig was ($p < 0,001$). De 5-jaarsoverleving van patiënten met een colorectaal carcinoom in stadium III bedroeg 59,3% wanneer in de tumor het DCC-eiwit aanwezig was, maar was 33,2% bij DCC-negatieve tumoren ($p = 0,03$). Bij multivariate analyse bleek dat tumorstadium en DCC-status onafhankelijke factoren voor de prognose waren, hetgeen niet gold voor leeftijd, geslacht, lokalisatie van de tumor of het geven van adjuvante behandeling.

LITERATUUR

- ¹ Shibata D, Reale MA, Lavin P, Silverman M, Fearon ER, Steele jr G, et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1727-32.

W. HART

Chirurgie

Hoe te handelen bij fistels tussen aortaprothese en viscera?

De optimale diagnostiek en behandeling van iatrogene fistelvorming tussen viscera en een aortaprothese is onder chirurgen nog een punt van discussie. De behandeling bestaat meestal uit verwijdering van de prothese en het ofwel extra-anatomisch ofwel in situ inbrengen van een nieuwe vaatprothese. Retrospectief analyseerden Van Baalen et al. de ervaringen met 33 prothesefistels bij 31 patiënten (2 patiënten met een recidief) die tijdens een periode van 30 jaar tussen 1965 en 1995 behandeling ondergingen in de Leidse universiteitskliniek.¹ De fistels werden vastgesteld gemiddeld 65 maanden na het inbrengen van vaatprothesen voor 18 abdominale aorta-aneurysmata (waarvan 8 geruptureerd), 12 aorto-iliacale obstructies en één vals iliacaal aneurysma. De fistels bevonden zich tussen het iliacale of aortagedeelte van de prothese en, in volgorde van frequentie, het duodenum, de dunne darm, ureters, het colon en eenmaal de V. cava. Van de 29 fistels naar de darmen manifesteerden zich er 20 als ernstige melaena of hematemesis. Bij 16 van de 31 patiënten waren er tevens tekenen van infectie.

Voorafgaande aan de operatie vonden bij 19 patiënten verschillende vormen van aanvullende diagnostiek plaats. Bij 12 patiënten werd zonder aanvullende diagnostiek geopereerd