

How often does carcinoma of the gastric stump occur? – In spite of a growing number of publications on carcinoma in the remnant of the stomach after gastrectomy (carcinoma of the gastric stump), little is known about the frequency with which this pathological condition occurs. Knowledge of the risk of development of a gastric stump carcinoma is of importance for the definition of the indication to perform gastrectomy for a benign lesion as well as for the advice how intensively a post-gastrectomy patient should be examined for carcinoma.

257 patients who had been subjected to gastrectomy for a benign lesion at the University Hospital of Leiden during the period 1950-1955 were followed up. Five patients (1.9%) had developed a carcinoma of the gastric stump. It is concluded that the risk of a stump carcinoma after gastrectomy does not exceed the risk of gastric carcinoma in healthy individuals.

- DIEM, K. en C. LENTNER (1975) *Wissenschaftliche Tabellen (Geigy)*, 7e druk, bl. 101. Geigy, Bazel.
 GERSTENBERG, E., A. ALBRECHT, K. KRENTZ e.a. (1965) *Dtsch. med. Wschr.* 90, 2195.
 GRIESSER, G. en H. SCHMIDT (1964) *Med. Welt (Stuttg.)* 35, 1836.
 HAEMERS, S., P. HASTE, A. ELEWOUT e.a. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 636.
 HOFSTETTER, J.R., S. REALINI, J. FASEL e.a. (1975) *Praxis* 64, 1472.
 PEITSCH, W. en K. BURKHARDT (1976) *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 341, 195.
 RAUWERDA, J.A. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 632.
 WELVAART, K. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 1171.
 WHO (1976) *Cancer in five continents*. Vol. III. WHO, Genève.

Maart 1982

Primaire ciliaire dyskinesie; trilhaaractiviteit en ultrastructuur bij II patiënten met het syndroom van Kartagener

S. VAN DER BAAN¹, A.J.P. VEERMAN², E. WELTEVREDEN³ EN L. FEENSTRA¹

Inleiding

De laatste tijd wordt in toenemende mate aandacht besteed aan de werking van het trilhaarepitheel in verband met het optreden van luchtweginfecties. Secundaire veranderingen in morfologie en in functie van het trilhaarepitheel als gevolg van chronische ontstekingen, allergie en bij mucoviscidose waren al lang bekend.

Kort geleden werd bij patiënten met het syndroom van Kartagener een primaire, aangeboren afwijking van het trilhaarepitheel ontdekt: onbeweeglijkheid van de trilharen. Trilharen zijn voor hun beweging direct afhankelijk van de aanwezigheid van adenosine-trifosfatase (ATPase) (GIBBONS en ROWE 1965), gelokaliseerd in de dyneïne-armen (fig. 1). Bij patiënten met het syndroom van Kartagener én bij sommige van hun verwanten zonder situs inversus maar met recidiverende luchtweginfecties bleken de dyneïne-armen te ontbreken en transport van de mucus door cilia vond nauwelijks plaats (AFZELIUS 1976; ELIASON e.a. 1977). Daarmee werd het immotiele-ciliasyndroom geïntroduceerd: recidiverende infecties van de bovenste en onderste luchtwegen als gevolg van onbeweeglijke trilharen (FEENSTRA e.a. 1980). Situs inversus bleek bij ongeveer 50% van de lijders aan dit syndroom te bestaan. Het syndroom bleek een auto-

SAMENVATTING

Slechte werking van trilharen heeft recidiverende infecties van bovenste en onderste luchtwegen tot gevolg en kan leiden tot blijvende beschadigingen. Onderzoek naar de functie van het trilhaarepitheel is aangewezen nadat vaker voorkomende afwijkingen, zoals allergie en mucoviscidose, zijn uitgesloten. Trilhaarepitheel wordt op eenvoudige wijze verkregen door een biops uit het neusslijmvlies te nemen. Met de lichtmicroscopie wordt de trilhaarmotiliteit onderzocht, met de transmissie-elektronenmicroscopie de ultrastructuur. De door de cilia verwekte, reinigende mucusstroom in de neus wordt bepaald door een druppeltje radioactief albumine op het slijmvlies te leggen.

Het is gebleken dat verschillende ultrastructurele afwijkingen van de trilharen, waaronder een tekort aan dyneïne-armen, kunnen leiden tot verminderde of ontbrekende motiliteit. Voor deze primaire afwijkingen van de trilharen wordt de naam primaire ciliaire dyskinesie voorgesteld.

somaal recessief overervingspatroon te hebben (MORENO en MURPHY 1981).

Het onderzoek naar primaire, aangeboren afwijkingen van het trilhaarepitheel is op onze afdeling min of meer een routinehandeling geworden. Over II patiënten met een primaire trilhaarafwijking en II patiënten met recidiverende luchtweginfecties met onbekende oorzaak brengen wij verslag uit.

Afdelingen ¹KNO-heelkunde, ²Pediatrie, en ³Subcellulaire Pathologie, Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, Amsterdam.

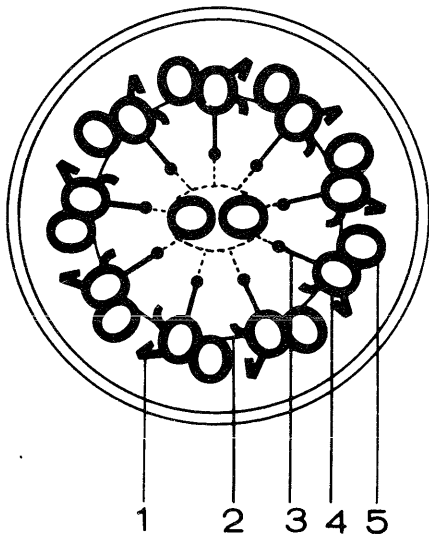


Fig. 1. Schematische doorsnede van het axonema-complex van een trilhaar: 1 = dyneïne-arm; 2 = nexine-verbinding; 3 = spaaik; 4 = A-tubulus; 5 = B-tubulus.

Patiënten en methoden

De groep patiënten omvat 7 patiënten met een compleet syndroom van Kartagener (recidiverende infecties van de luchtwegen, met situs inversus en eventueel bronchiëctasieën), 4 patiënten met een incompleet syndroom van Kartagener (recidiverende luchtweginfecties, geen situs inversus, maar met verwanten die het complete syndroom hebben) en 11 patiënten met chronisch recidiverende luchtweginfecties, na uitsluiting van afwijkingen als allergie, mucoviscidose, immunodeficiënties en α_1 -antitrypsinedeficiëntie.

Een biopt uit het neusslijmvlies wordt meestal met een curette genomen uit het achterste gedeelte van de concha inferior, zonder verdoving (BLEEKER EN HOEKSEMA 1971). De trilhaaractiviteit in het biopt wordt met de lichtmicroscopie onderzocht in een weefselmedium (VEERMAN 1980). Analyse van de trilhaaractiviteit geschiedt met behulp van video-opnamen. Het slijmvliesbiopt wordt tenslotte bewerkt voor morfologisch onderzoek met transmissie-elektronenmicroscopie. De reiniging van de neus door de via de cilia verplaatste mucus wordt bepaald door een druppeltje albumen-collodium oplossing (0,02 ml), gelabeld met technetium-99m (25 mCi), op de neusbodem 1 cm achter de mucocutane overgang te leggen. De patiënt rust met zijn hoofd in een steun, met markeerders op neuspunt en mastoïd. De transportsnelheid van de radioactiviteit van het technetium wordt gedurende 20 minuten gemeten (PROCTOR EN WAGNER 1965; KÄRJÄ e.a. 1982).

Resultaten

De trilhaarmotiliteit werd met de lichtmicroscopie onderzocht bij 11 patiënten met syndroom van Kartagener (7 met het complete syndroom, 4 met het incomplete syndroom) en bij 11 patiënten met chronisch recidiverende luchtweginfecties zonder duidelijke oorzaak (e.c.i.); de bevindingen waren:

Motiliteit	Compleet syndroom van Kartagener	Incompleet syndroom van Kartagener	Luchtweginfecties e.c.i.
Normaal	0	0	11
Afwijkend	2	3	0
Geen	5	1	0

Bij sommige patiënten met syndroom van Kartagener werden slechts niet bewegende trilharen gezien. Bij anderen was wel enige activiteit waar te nemen, maar met een afwijkend bewegingspatroon.

De snelheid van het transport van mucus door de cilia werd berekend door de afgelegde weg te delen door de tijd. Gemeten werd de afstand tussen de voorkant van de radioactieve vlek en de markeerder op de neuspunt, zodat eventuele bewegingen van het hoofd automatisch werden gecorrigeerd. Bij patiënten met syndroom van Kartagener bedroeg de snelheid gemiddeld 0,5 mm/min. (0,1-0,8 mm/min.), bij patiënten met onverklaarde luchtweginfecties gemiddeld 6,1 mm/min. (4,6-8,4 mm/min.).

De dwarsdoorsneden van de trilharen werden steeds op hetzelfde niveau, ter hoogte van de microvilli, gefotografeerd. De gecodeerde foto's werden kwantitatief beoordeeld, door in 20 trilharen de verschillende onderdelen van de axonemata, zoals dyneïne-armen, nexine-verbindingen en spaken, te tellen.

Bij de 11 patiënten met syndroom van Kartagener werden de volgende afwijkingen gevonden:

- compleet (fig. 2a) of gedeeltelijk (fig. 2b) ontbreken van dyneïne-armen;
- desoriëntatie van de centrale tubulusparen;
- ontbreken van de centrale tubuli met verplaatsing van één der perifere paren („translocatie”) (fig. 2c).

Deze ultrastructurele afwijkingen werden niet gevonden bij de patiënten met de onverklaarde luchtweginfecties.

Het aantal dyneïne-armen bij patiënten met syndroom van Kartagener verschilde duidelijk van dat bij de patiënten met de onverklaarde luchtweginfecties (tabel). Voor de overige onderdelen waren de verschillen in deze groepen niet duidelijk.

Beschouwing

Lichtmicroscopisch onderzoek van trilhaaractiviteit kan dienen als screeningmethode bij chronische, onverklaarde luchtweginfecties. Wel is soms veel

HET AANTAL DYNEÏNE-ARMEN PER TRILHAAR. TUSSEN HAAKJES HET GEMIDDELDE AANTAL ARMEN PER TRILHAAR

Patiënten met	Buitenste dyneïne-armen	Binnenste dyneïne-armen
Syndroom van Kartagener	0-7 (0,5)	0-9 (0,5)
Luchtweginfecties e.c.i.	3-9 (8,2)	0-8 (4,0)

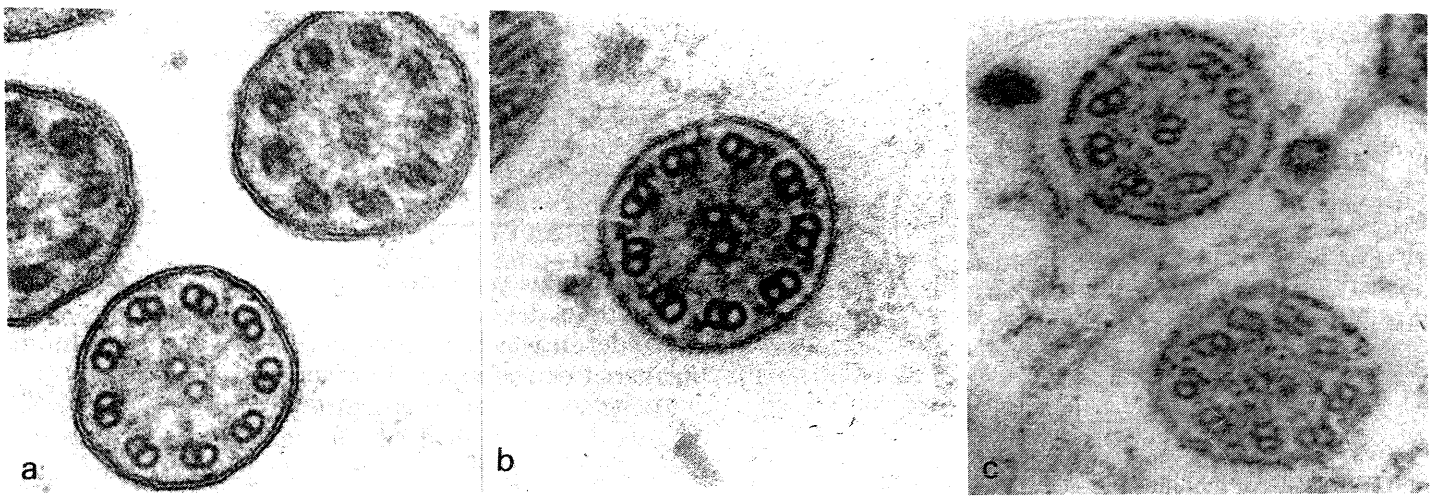


Fig. 2. Dwarsdoorsnede van een trilhaar van een patiënt met het syndroom van Kartagener; a. de buitenste en de binnenste dyneïne-armen ontbreken (133.000 maal); b. alleen de buitenste dyneïne-armen zijn aanwezig (133.000 maal); c. het centrale tubulus-paar ontbreekt en één van de perifere paren is naar centraal verplaatst („translocatie”).

oefening vereist om normale trilhaaractiviteit van abnormale te kunnen onderscheiden. Derhalve is registratie met videobanden vrijwel onmisbaar. De gebruikte bepaling van de reiniging van de neus door de mucusstroom is een weinig belastende en betrouwbare methode. De totale stralenbelasting is ongeveer 5% van die van een röntgenfoto van de sinus paranasales.

Bij patiënten met syndroom van Kartagener wordt een tekort aan dyneïne-armen gevonden. Het blijkt tevens dat de mogelijkheid tot bewegen van trilharen niet uitsluitend door de dyneïne-armen wordt bepaald; trilharen kunnen ook bewegen als er tekort is aan dyneïne, waarbij het bewegingspatroon dan wel afwijkt en ongeschikt is voor transport van mucus. In de literatuur zijn soortgelijke bevindingen gemeld: onbeweeglijkheid van trilharen met ontbrekende spaken (STURGESS e.a. 1979), verminderde beweeglijkheid bij gedeeltelijk ontbreken van dyneïne-armen en bij te korte spaken met verplaatsing van een perifeer tubuluspaar (AFZELIUS en ELIASSON 1979), verminderde beweeglijkheid als een centraal tubuluspaar ontbreekt en een perifeer paar verplaatst is (SCHNEEBERGER e.a. 1980; STURGESS e.a. 1980).

Om de verschillende primaire afwijkingen van de trilharen één naam te geven werd onlangs door een aantal op dit terrein werkzame groepen, waaronder de onze, primaire ciliaire dyskinesie voorgesteld (SLEIGH 1981).

Slecht werkende trilharen, en daardoor slecht transport van mucus maakt de mens vatbaar voor chronisch obstructieve longziekten. Spirometrisch onderzoek van patiënten met het immotiele-ciliasyndroom, in leeftijd variërend van 25 tot 40 jaar, liet bij 9 van de 14 obstructieve luchtwegafwijkingen zien (MOSSBERG e.a. 1978).

Vroegtijdig vaststellen van slecht werkende trilharen is belangrijk om bij complicerende infecties snel passende behandeling te kunnen instellen. Hierbij is van belang fysiotherapie (hoesttechniek en houding-

drainage), eventueel ondersteund door geneesmiddelen om blijvende beschadigingen te voorkomen. Screeningonderzoek is noodzakelijk om op eenvoudige, weinig belastende en betrouwbare wijze slecht werken van trilharen vast te stellen. Onderzoek van reiniging van de neus via mucustransport met radioactief gelabeld albumine en onderzoek van een neus-slijmvliesbiopsie onder de lichtmicroscopie voldoet aan deze eisen. Ultrastructurele afwijkingen van de trilharen bevestigen de diagnose, maar de bewerkelijkheid van elektronenmicroscopisch onderzoek is een bezwaar.

Met dank aan mw. A.E. Pattiselanno en dr. W. den Hollander (afdeling Nucleaire Geneeskunde AZVU, hoofd: dr. G.A.K. Heidendal). Het onderzoek werd mogelijk gemaakt door subsidie van het Nederlands Astma Fonds.

SUMMARY

Ciliary activity and ultrastructure in primary ciliary dyskinesia, in 11 patients with Kartagener's syndrome. – Ciliary dysfunction leads to recurrent infections of the upper and lower respiratory passages and may cause permanent damage. Investigation of the function of the ciliated epithelium is indicated after exclusion of more frequent disorders such as allergy and mucoviscidosis. Ciliated epithelium can be obtained in a simple manner by biopsy of nasal mucosa. Ciliary motility is studied with the optic microscope, the ultrastructure with the transmission electron microscope. The nasal muco-ciliary clearance is studied by placing a droplet of radioactive albumin on the mucosa.

It has been found that various ultrastructural abnormalities of the cilia including a deficiency of dynein arms may reduce motility or suppress it altogether. For these primary anomalies of the cilia, the term „primary ciliary dyskinesia” is proposed.

LITERATUUR

- AFZELIUS, B.A. (1976) *Science* 193, 317.
 AFZELIUS, B.A. en R. ELIASSON (1979) *J. Ultrastruct. Res.* 69, 43.

- BAAN, S. VAN DER, L. FEENSTRA, E. WELTEVREDEN e.a. (1981) *Proc. resp. Res.* 17, 187.
- BLEEKER, J.D. en P.E. HOEKSEMA (1971) *Acta oto-laryng. (Stockh.)* 71, 429.
- ELIASSON, R., B. MOSSBERG, P. CAMNER e.a. (1976) *New Engl. J. Med.* 297, 1.
- FEENSTRA, L., L. VAN DELDEN, W. LEENE e.a. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 340.
- GIBBONS, I.R. en A.J. ROWE (1965) *Science* 149, 424.
- KÄRJÄ, J., J. NUUTINEN en P. KARJALAINEN (1982) *Arch. Otolaryng.* 108, 99.
- MORENO, A. en E.A. MURPHY (1981) *Amer. J. med. Genet.* 8, 305.
- MOSSBERG, B., B.A. AFZELIUS, R. ELIASSON e.a. (1978) *Scand. J. resp. Dis.* 59, 55.
- PEDERSEN, M. en N. MYGIND (1980) *Brit. J. Dis. Chest* 74, 239.
- PROCTOR, D.F. en N.H. WAGNER (1965) *Arch. environm. Hlth* 11, 366.
- ROSSMAN, C.M., J.B. FORREST, R. LEE e.a. (1980) *Chest* 78, 580.
- SCHNEEBERGER, E.E., J., McCORMACK, H.J. ISSENBERG e.a. (1980) *J. Ultrastruct. Res.* 73, 34.
- SLEIGH, M.A. (1981) *Lancet* II, 476.
- STURGESS, J.M., J. CHAO en J.A.P. TURNER (1980) *New Engl. J. Med.* 303, 318.
- STURGESS, J.M., J. CHAO, J. WONG e.a. (1979) *New Engl. J. Med.* 300, 53.
- VEERMAN, A.J.P., L. VAN DELDEN, L. FEENSTRA e.a. (1980) *Pediatrics* 65, 698.

Januari 1982

CASUÏSTISCHE MEDEDELINGEN

Een patiënte met pagofagie en ijzergebrekanemie

H.C.M. HAANEN EN H.L. TAN-TJIONG

Pagofagie is de zucht naar het nuttigen van grote hoeveelheden ijsblokjes of consumptie-ijs. De aandoening behoort tot het picasyndroom. Pica is de abnormale neiging om ongewone substantie te nuttigen en is het Latijnse woord voor ekster, waarvan gezegd wordt dat hij alles verslindt. Pagofagie bij ijzergebrekanemie werd in 1969 voor het eerst beschreven door COLTMAN. Als verschijnsel bij ijzergebrekanemie heeft het overigens weinig bekendheid gekregen, al zou het betrekkelijk vaak voorkomen (CROSBY 1976).

In dit artikel beschrijven wij de ziektegeschiedenis van een patiënt met pagofagie en ijzergebrekanemie. Voor zover wij konden nagaan is dit de eerste beschrijving in Nederland.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, een 21-jarige Surinaamse vrouw die sedert 1½ jaar in Nederland woont, werd wegens een aangeboren afwijking aan de bovenkaak onderzocht door de kaakchirurg. Bij laboratoriumonderzoek werd ernstige anemie vastgesteld (hemoglobinegehalte 4,0 mmol/l) en patiënte werd daarom voor verder onderzoek naar onze afdeling overgeplaatst.

De anamnese leverde aanvankelijk geen bijzonderheden op. Patiënte voelde zich gezond, alleen bij inspanning was zij wel eens duizelig. Zij had geen tropische ziekten doorgemaakt en zou nooit ziek zijn geweest. Wel had men in Suriname al eens bloedarmoede vastgesteld. De menarche was laat begonnen; de cyclus bedroeg 2 maanden, met weinig bloedverlies.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een gezonde vrouw met bleke conjunctivae. Over alle ostia van het hart werd

Afdeling Inwendige Geneeskunde I (hoofd: prof.dr. J. Gerbrandy), Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Rotterdam.

SAMENVATTING

Beschreven wordt een patiënte met ijzergebrekanemie, die zeer veel ijsblokjes per dag at. Deze ziekelijke gewoonte wordt pagofagie genoemd en kan beschouwd worden als een vorm van pica. Het verband met ijzergebrekanemie wordt besproken. Na behandeling van het ijzertekort verdwijnt dit abnormale gedrag spontaan.

een zachte, systolische soufflé gehoord. Lever en milt waren niet palpabel en er werden geen lymfklieren gevoeld. Patiënte had geen gladde tong, ragaden en lepeltjesnagels. Bij verder lichamenlijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Laboratoriumonderzoek: BSE 25 mm na 1 uur; Hb-gehalte 3,8 mmol/l; Ht-waarde 0,24; aantal erythrocyten $3,3 \times 10^{12}/l$; MCV 85 fl; MCHC 16 mmol/l; MCH 1,25 fmol; aantal trombocyten $290 \times 10^9/l$; aantal leukocyten $5,0 \times 10^9/l$, met normale differentiatie. In het uitstrijkje van perifeer bloed waren lichte vormafwijkingen van de erythrocyten te zien, in het bijzonder microcytose, anisocytose en poikilocytose. Het ijzergehalte in het serum was 2,2 mmol/l; transferrine 80 $\mu\text{mol}/l$; haptoglobine 1,7 g/l; vitamine B₁₂ 300 pmol/l; foliumzuur 8,1 $\mu\text{mol}/l$. Het creatininegehalte in het serum bedroeg 64 $\mu\text{mol}/l$; het gehalte van de elektrolyten was normaal evenals het bilirubinegehalte (3 $\mu\text{mol}/l$). Het gehalte van alkalische fosfatase, SGOT, SGPT en LDH was niet verhoogd. Het totaal eiwitgehalte bedroeg 80 g/l, het albuminegehalte was 37 g/l en de γ -globulinefractie bedroeg 24 g/l.

Een beenmergaspiraats toonde een licht toegenomen erythropoëse aan. Na ijzerkleuring was geen ijzer in weefsel aantoonbaar. De benzidine-reactie in de faeces was bij herhaling negatief. Wormen en wormeieren werden ook na speciale concentratiemethoden niet gevonden. Hemoglobine-elektroforese liet een normaal patroon zien: 97% HbA₁, 3% HbA₂. De ijzerresorptietest verliep ongestoord.