

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 stukken 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.