

Voortplanting en hemofilie

Het is al lang bekend, dat hemofilie een geslachtsgebonden erfelijke ziekte is. De zonen van mannen, lijdende aan hemofilie erven de ziekte niet en kunnen deze niet overdragen, maar alle dochters zijn draagster van hemofilie. Zij hebben dezelfde kans om een zoon met hemofilie, een zoon zonder hemofilie, een dochter die draagster is of een dochter die niet draagster is te krijgen. De laatste decennia zijn belangrijke vorderingen gemaakt in de begeleiding van de voortplanting in gezinnen met hemofilie: de kans op draagsterschap is met grotere zekerheid vast te stellen, het geslacht van de foetus en zijn fenotype (factor VIII/IX-stolactiviteit) is in het begin van het tweede trimester van de zwangerschap te bepalen en kunstmatige inseminatie met geslachtspecifiek sperma lijkt mogelijk te worden. Dit schept de mogelijkheid om de kans op het krijgen van een zoon met hemofilie nauwkeuriger te voorspellen, dit te voorkomen en, zo dit gewenst is, de zwangerschap te beëindigen wanneer blijkt, dat de vrucht mannelijk is en hemofilie heeft. Behalve verbeterde behandelingsmogelijkheden, resulterend in een verminderde morbiditeit en mortaliteit door deze ziekte, is ook het erfelijkheidsadvies de „genetic counselling” een steeds belangrijker onderdeel gaan vormen bij de begeleiding van hemofiliepatiënten en hun familieleden.

Francis en Kasper onderzochten wat de invloed van deze factoren is geweest op het voortplantingscijfer van mannen met hemofilie of moeders en zusters van hen in de periode 1940-1977.¹ Bij 294 mannen met ernstige hemofilie A of B, onderzocht gedurende 4387 „risicojaren”, werd hierin in de periode 1940-1949 geen verschil gezien ten opzichte van de algemene bevolking van overeenkomstige leeftijd; hierna daalde het cijfer echter aanzienlijk, welke trend zich voortzette tot het eind van de onderzoeksperiode (1977). Uitsluitend in de leeftijdsgroep van 40-44 jaar is dit verschil statistisch niet significant, hetgeen aangeeft dat hemofiliepatiënten geneigd zijn in vergelijking met de algemene

bevolking op oudere leeftijd kinderen te krijgen. Bij 327 moeders (5054 risicojaren), onderzocht na de geboorte van hun eerste zoon met hemofilie, werd eveneens tot 1949 geen verschil gezien ten opzichte van de te verwachten cijfers, maar trad ook hierna een daling op met een statistisch significant verschil ten opzichte van de algemene bevolking. Het aantal geboorten bij 215 zusters van hemofiliepatiënten gedurende 2568 risicojaren toonde een statistisch significante afneming bij para 0 vanaf 1965, maar bij zusters die al 1 of meer kinderen zonder hemofilie hadden, was het aantal geboorten gelijk aan het te verwachten aantal. Aangezien in de jaren veertig geen verschil werd waargenomen ten opzichte van de algemene bevolking, is het onwaarschijnlijk, dat hemofiliepatiënten of draagsters minder vruchtbaar zouden zijn. De schrijvers vermoeden, dat de betere bereikbaarheid van genetische voorlichtings- en geboortenregelingmethoden belangrijke factoren zijn. De kans op het overdragen van de ziekte naar het nageslacht geniet meer algemene bekendheid. Waarschijnlijk zijn sociale factoren even belangrijk. Door het beschikbaar komen van factor VIII- en IX-preparaten in de jaren zestig kan de wens naar meer kinderen verdwenen zijn, aangezien de zoon met hemofilie nu een goede levensverwachting heeft. Wat de invloed is van de goede lichamelijke conditie van de hemofiliepatiënten die nu volwassen worden, zal wellicht pas over enige jaren duidelijk worden.

Hoewel bij veel aanstaande ouders de wens naar een kind zonder hemofilie groot is, staan zij nogal eens afwijzend ten aanzien van prenatale diagnostiek, waarbij het vaststellen van hemofilie bij de foetus, veelal gevolgd wordt door een late abortus. De schrijvers verwachten, dat binnenkort met behulp van scheiding van X- en Y-sperma vóór de conceptie goede mogelijkheden worden geschapen, totdat betere methoden zijn gevonden voor genetische interventie.

LITERATUUR

¹ Francis RB, Kasper CK. Reproduction in hemophilia. JAMA 1983; 250: 3192-5.

E.F. VAN LEEUWEN

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

Onverwachte plotselinge sterfte van astmapatiënten; resultaten van een enquête

1. In tegenstelling tot de auteur blijkt mij niet uit de enquête, dat overmatige toepassing van β_2 -sympathicomimetica per inhalator soms leidt tot plotseling overlijden van de patiënt.¹ Om deze conclusie te kunnen trekken moet men onder meer de beschikking hebben over de volgende gegevens: (a) het aantal patiënten dat ook lijdt aan een zeer ernstige vorm van CARA, die tevens onder controle zijn van een longarts en die geen gebruik maken van β_2 -sympathicomimetica per inhalator. Het is mogelijk, en naar mijn idee zelfs waarschijnlijk, dat deze groep uitermate klein is; (b) het aantal van de 27 overleden patiënten dat β_2 -sympathicomimetica inhaleerde in overmatige doses. De aanduiding „meestal” lijkt onvoldoende te zijn. Ook dient de aanduiding „overmatig” nauwkeuriger te worden omschreven.

2. Als mogelijke oorzaken van overlijden worden genoemd zowel pulmonale als cardiale factoren. Gaarne zou ik tevens de aandacht willen vestigen op een andere mogelijke factor: de eventuele hypofunctie van de bijnierschors ten gevolge van in het verleden gebruikte stootkuren prednisolon of ten gevolge van beclometasongebruik.^{2,3} Vele van de 27 overleden astmapatiënten zullen één van beide of zelfs beide therapieën hebben gebruikt. Het is algemeen bekend dat tot 1 jaar na een stootkuur prednisolon de bijnierschorsfunctie verminderd kan zijn. Patiënten met acute, ernstige dyspnoe die zich trachten te behandelen met uitsluitend β_2 -sympathicomimetica per inhalatie, gebruiken een onjuiste, in ieder geval onvolledige medicatie, waardoor veel kostbare tijd verloren gaat. Een eventuele dodelijke afloop hoeft in deze gevallen natuurlijk niet op rekening te komen van de gebruikte overdosis β_2 -sympathicomimeticum.

3. Het is jammer dat men besloten heeft om alleen de Nederlandse longartsen en allergologen te ondervragen,

van wie overigens een zeer hoog aantal (48%) niet reageerde. In het bijzonder betreurt ik dat men de Nederlandse kinderartsen – of minstens de sectie Kinderpulmonologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde – niet bij deze enquête heeft betrokken.

LITERATUUR

- ¹ Meijboom RHB. Onverwachte plotselinge sterfte van astmapatiënten: resultaten van een enquête. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 457-8.
- ² Wyatt R, Wasehek J, Weinberger M, Sherman B. Effects of inhaled beclometason dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma. *N Engl J Med* 1978; 299: 1387-92.
- ³ Vaz R, Senior B, Morris M, Binkiewicz A. Adrenal effects of beclometasone inhalation therapy in asthmatic children. *J Pediatr* 1982; 100: 660-1.

H. Landstichting

M. DRIESSEN

1. De enquête heeft inderdaad geen antwoord gegeven op de vraag of de β_2 -sympathicomimetica-inhalatie de oorzaak van het overlijden is geweest. Ik heb dit duidelijk in de samenvatting tot uitdrukking gebracht. De door collega Driessen terecht gewraakte zinsnede luidde in oorspronkelijke formulering: „Blijkens de enquêteresultaten wordt de overmatige toepassing van β_2 -sympathicomimetica-inhalatie soms *gevolgd door* het plotselinge overlijden van de patiënt”. Ik betreurt het deze verandering in de drukproef over het hoofd te hebben gezien.

2. De enquête heeft niet aan het licht gebracht wat de uiteindelijke doodsoorzaak of -oorzaken zijn geweest. Het uitblijven van behandeling met corticosteroiden is zeker een van de te overwegen mogelijkheden. Dit is in het commentaar van prof. Sluiter ook ter sprake gebracht.

3. Uitbreiding van de enquête tot de kinderartsen zou zeker van waarde kunnen zijn. Het is destijds ook overwogen de grote groep van de huisartsen aan te schrijven, aangezien de betrokken patiënten juist vaak thuis overlijden

en een verband met de astma of de behandeling ervan over het hoofd kan worden gezien en wellicht niet onder de aandacht van de behandelde specialisten wordt gebracht.

Leidschendam, april 1984

R.H.B. MEYBOOM

Een patiënte met ernstig letsel van de handrug na extravasatie van doxorubicine

De ziektegeschiedenis, die collega Wassenaar et al. hebben beschreven, behoeft enige aanvulling. Dat de patiënte tenslotte de eindtoestand had bereikt, met de onmogelijkheid tot het uitoefenen van haar beroep als typiste,¹ is inmiddels achterhaald. Na de necronectomie in november 1982 volgde een periode van intensieve revalidatie op de afdeling Revalidatie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam „Dijkzigt” tot oktober 1983. Patiënte werd behandeld met mobiliserende oefentherapie, gecombineerd met ondersteunende spalktherapie. Ter bestrijding van de littekenhypertrofie werden deze spalken bekleed met siliconen-gel. De handfunctie werd geoefend onder begeleiding van een ergotherapeut. Het uiteindelijke resultaat is dat patiënte, ondanks het gemis van de extrinsieke extensoren, haar oorspronkelijke functie als typiste heeft kunnen hervatten: zij typt weer met haar oude snelheid.

Gezien het goede functionele herstel en het voor patiënte acceptabele esthetische aspect, werd in overleg met de plastisch chirurg afgezien van verdere plastische en reconstructieve ingrepen. Door het nu bereikte resultaat is de ernstige fysieke en psychische schade sterk gereduceerd.

LITERATUUR

- ¹ Wassenaar HA, Sonneveld P, Nooter K, Sizoo W. Een patiënte met ernstig letsel van de handrug na extravasatie van doxorubicine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 603-6.

Rotterdam, april 1984

J. GERRITSEN

BERICHTEN

Buitenland

VERENIGDE STATEN

Chromosoomafwijkingen bij bewoners van voormalige stortplaatsen van chemisch afval. – In 1978 ontstond verontroosting over chemische afvalstoffen in de kelderruimten van woningen die waren gebouwd op een voormalige stortplaats voor chemisch afval – wel en niet gechloroëerde aromatische koolwaterstoffen – van fabrieken voor pesticiden. Het afval was gestort in de periode 1947 tot 1952, waarna het terrein gelegen rond het Love Canal, Niagara Falls, NY, bouwrijp was gemaakt.

Bij de bewoners werd géén verhoogd ziekerisico gevonden, maar een in 1980 uitgebracht rapport van de milieuorganisatie, Environmental Protection Agency, wees op een abnormaal groot aantal chromosoomafwijkingen in de lymfocyten en concludeerde dat een verhoogd risico voor kanker, abortus en afwijkingen in het nageslacht bestond. In het rapport was sterk de nadruk gelegd op ongunstig lijkende, maar statistisch niet significante verschillen, en vooral op het aantreffen bij 8 van de 36 onderzochte personen van „supernumerary acentric chromosomes”. De rapporteur die in een vroeger onderzoek, waarin niet naar

een dergelijke afwijking was gezocht, deze bijzonderheid niet was tegengekomen, schatte de kans op het vinden van deze afwijking in een normale bevolking niet groter dan 1%. De bewoners van de Love Canal-regio waren onthutst, enkelen verschenen voor de televisie „emotionally bemoaning ‚the fact’ that they now were going to get cancer because their blood cells contained chromosomal aberrations”. De kritiek op de statistische bewerking van de gegevens en op het ontbreken van een echte controlegroep kon de gemoederen niet tot rust brengen. De *Centers for Disease Control* hebben toen in een nauwkeurig onderzoek vastgesteld dat afwijkingen van chromosomen van dezelfde aard en in dezelfde frequentie als bij de bewoners van de Love Canal-regio ook voorkwamen bij een controlegroep van personen uit een deelgebied van Niagara Falls waar zich géén stortplaatsen bevonden; ook de supernumerary acentric chromosomes werden even vaak waargenomen. Het is echter de vraag of deze uitkomsten voldoende overtuigingskracht zullen hebben om de emoties weer tot rust te brengen. Men is zich ervan bewust dat het aantonen of het uitsluiten van ongunstige milieu-effecten moeilijk is. Meestal is de individuele blootstelling naar duur en ernst niet te bepalen en is de concentratie van de giftige stoffen waaraan