

# De betekenis van hemoglobinopathieën in de zwangerschap

H. LANDMAN EN G.H.A. VISSER

## INLEIDING

Door de vestiging van grote groepen migranten in Nederland uit gebieden waar verschillende hemoglobinopathieën vaak voorkomen, zullen zich in toenemende mate genen van deze erfelijke aandoeningen onder de Nederlandse bevolking verspreiden. De meeste heterozygote, evenals enkele homozygote en dubbel heterozygote vormen van hemoglobinopathie, verlopen buiten de zwangerschap symptomeloos, maar veroorzaken in de zwangerschap vaak verschijnselen.

In dit artikel worden de verschillende hemoglobinopathieën in verband met de zwangerschap besproken. Tevens wordt aandacht besteed aan de epidemiologie en de betekenis van „screening” vroeg in de zwangerschap. Verschillende andere aspecten van hemoglobinopathie werden reeds eerder in dit tijdschrift belicht.<sup>1-6</sup> Naar aanleiding van 4 ziektegeschiedenissen gaf Bleker in 1978 een overzicht van de risico's van sikkelcelziekte voor moeder en kind.<sup>7</sup>

## HEMOGLOBINOPATHIEËN

Hemoglobine is een tetrameer van twee paar ongelijke globineketens, waarbij steeds twee  $\alpha$ -ketens gecombineerd worden met twee  $\beta$ -,  $\gamma$ - of  $\delta$ -ketens. Dit leidt tot de volgende drie hemoglobinesoorten, die we normaal bij de mens aantreffen: HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) en HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). De normale erythrocyt bevat circa 96% HbA, 2-3% HbA<sub>2</sub> en 1% HbF. Bij sommige ziekten kan een tetrameer van 4  $\beta$ -ketens (HbH=Hb $\beta_4$ ) of van 4  $\gamma$ -ketens (Hb Barts=Hb $\gamma_4$ ) voorkomen.

Een hemoglobinopathie is een erfelijke aandoening, waarbij of de bouw van de hemoglobineketen afwijkend is (structurele hemoglobinopathie) óf de synthesesnelheid van een of meer, overigens normale globineketens gestoord is (thalassemiesyndroom). Bij de structurele hemoglobinopathieën betreft de afwijking meestal één aminozuur in de  $\beta$ -keten, zoals bij sikkelcelhemoglobine waarin het aminozuur glutaminezuur in positie 6 van de  $\beta$ -keten vervangen is door valine. Bij de thalassemiesyndromen is de synthesesnelheid van één of meer hemoglobineketens gestoord ten gevolge van het ontbreken van een gen, of door een defect mRNA. Dit leidt tot een onevenwichtige synthese van de betrokken globineketens. Normaal worden beide ketens ( $\alpha$ - en  $\beta$ -) in gelijke

Afdeling Obstetrie van de Kliniek voor Obstetrie en Gynaecologie, Academisch Ziekenhuis, Groningen.  
Correspondentie-adres: H. Landman, Kliniek Gynaecologie en Obstetrie, Oostersingel 59, 9713 EZ Groningen.

Zie ook de artikelen op bl. 1169, 1175, 1187 en 1196.

mate gevormd, zodat de  $\alpha/\beta$  getalsverhouding 1 is. Bij de thalassemiesyndromen is deze verhouding verstoord.

## STRUCTURELE HEMOGLOBINOPATHIEËN

De structurele hemoglobinopathieën die in Nederland bij migranten worden aangetroffen, zijn in tabel 1 weergegeven met de aard van de structuurafwijking. In deze tabel zijn ook de symptomen, zowel in als buiten de zwangerschap, vermeld.

Door middel van Hb-elektroforese zijn alle hier te lande voorkomende structurele afwijkingen op te sporen. Een sikkelceltest alleen is niet voldoende omdat deze de verschillende sikkelcelsyndromen niet onderscheidt en de andere niet-sikkelcelhemoglobines, zoals HbE en HbC, niet aantoonst. Enkele van de in tabel 1 vermelde ziektebeelden zullen uitgebreider worden belicht.

### Sikkelcelziekte

Door sikkelcelziekte verstaat men aandoeningen die als kenmerk hebben dat ze onder bepaalde omstandigheden tot zogenaamde sikkelcelcrises aanleiding kunnen geven. In Nederland betreft het meestal patiënten met een van de volgende drie aandoeningen: sikkelcelanemie (HbSS), sikkelcel- $\beta$ -thalassemie en sikkel-C-ziekte (HbSC). Voor de pathofysiologie en symptomatologie van de sikkelcelziekte buiten de zwangerschap kan worden verwezen naar de artikelen van Zuidema,<sup>2</sup> Jonxis<sup>4</sup> en Muntendam<sup>5</sup> die eerder in dit tijdschrift verschenen.

In de zwangerschap kunnen deze drie ziekten vaak even ernstig verlopen. Vooral de HbSC en in mindere mate de HbS-thalassemie en sikkelcelanemie kunnen zich door sikkelcelcrises voor het eerst in de zwangerschap uiten.

Dit zogenaamde sikkelen van erythrocyten – waarbij thrombi van sikkelcellen ontstaan – wordt onder meer uitgelokt door acidose, dehydratie, hypoxie en verschillende stresstoestanden zoals infectie, lichamelijke inspanning en partus. Deze sikkelcelthrombi kunnen leiden tot (micro)infarcten in bijna alle organen zoals nieren, lever, longen, beenmerg en placenta.

In de zwangerschap zijn er verschillende factoren die tot het ontstaan van sikkelcelcrises kunnen bijdragen:

– Hypotonie van het gladde-spierweefsel: hypotonie van urine- en galwegen leidt gemakkelijk tot het ontstaan van cholecystitis en pyelonephritis.

TABEL I. DE MEEST VOORKOMENDE STRUCTURELE HEMOGLOBINOPATHIEËN IN NEDERLAND, MET DE BELANGRIJKSTE SYMPTOMEN ZOWEL IN ALS BUITEN DE ZWANGERSCHAP

<i>Hemoglobinopathie</i>	<i>Symptomen buiten de zwangerschap</i>	<i>Symptomen in de zwangerschap</i>
Sikkelcel-trait (HbAS) HbS $\beta$ 6glu $\rightarrow$ val. (circa 40% HbS; circa 60% HbA)	meestal symptoomloos – tubulopathie (v.a. circa 40e jr.) – soms hematurie	– urineweginfecties $\uparrow\uparrow$ (Pn $\uparrow\uparrow$ )  – soms anemie (Fe, FZ) verhoogde maternale morbiditeit
Sikkelcelanemie (HbSS) (circa 95% HbS)	– lichte tot ernstige hemolytische anemie – vaso-occlusieve crises (met evt. infarcten in diverse organen) – kleine atrofische milt; cholelithiasis – tubulopathie	– crises $\uparrow\uparrow$  – anemie $\uparrow\uparrow$ , infecties $\uparrow\uparrow$ (Pn, Cc) verhoogde maternale en foetale morbiditeit en sterfte
Sikkelcel-C-ziekte (HbSC) HbC $\beta$ 6 glu $\rightarrow$ lys (circa 50% HbS; circa 50% HbC)	– lichte anemie – wisselende ernst: veel crises tot asymptomatisch – splenomegalie – hematurie; tubulopathie	– crises – longinfarcten $\uparrow$ , longembolieën $\uparrow$ – hematurie $\uparrow$ , urineweginfecties $\uparrow\uparrow$ (Pn $\uparrow\uparrow$ ) – anemie $\uparrow$ (FZ) verhoogde maternale en foetale morbiditeit en sterfte
Sikkelcel- $\beta$ -thalassemie (circa 60-90% HbS; circa 0-40% HbA)	– lichte tot matige anemie – soms crises – splenomegalie	– crises $\uparrow\uparrow$ ; anemie $\uparrow$ (FZ) – urineweginfecties $\uparrow\uparrow$ (Pn $\uparrow\uparrow$ ) verhoogde maternale en foetale morbiditeit en sterfte
C-trait (HbAC) (circa 40% HbC; circa 60% HbA)	– soms lichte anemie – soms hematurie	– anemie (FZ, Fe) – urineweginfecties – meestal symptoomloos
C-ziekte (HbCC) (circa 95% HbC)	– lichte hemolytische anemie – splenomegalie – cholelithiasis – soms hematurie	– anemie $\uparrow\uparrow$ (FZ) – infecties $\uparrow\uparrow$ (Pn, Cc) verhoogde maternale morbiditeit
E-trait (HbAE) $\beta$ 26 glu $\rightarrow$ lys (circa 40% HbE; circa 60% HbA)	– meestal geen klachten	– anemie (FZ) – meestal symptoomloos
E-ziekte (HbEE) (circa 95% HbE)	– lichte hemolytische anemie – splenomegalie – cholelithiasis	– anemie $\uparrow\uparrow$ (FZ) – infecties $\uparrow\uparrow$ (Pn, Cc) verhoogde maternale morbiditeit

$\uparrow$  = verhoogde frequentie,  $\uparrow\uparrow$  = sterk verhoogde frequentie, FZ = foliumzuurdeficiëntie, Fe = ijzerdeficiëntie, glu = glutamine, val = valine, lys = lysine, Pn = pyelonephritis, Cc = cholecystitis.

– Veranderingen van stollingsfactoren.  
– Dehydratie, acidose, hypotensie durante partu. De sikkelceltubulopathie is de oorzaak van een onvoldoende vermogen om urine te concentreren, zodat er altijd in geringe mate polyurie bestaat.<sup>3</sup> Onvoldoende toevoer van vocht en calorieën en braken tijdens de partus leiden gemakkelijk tot acidose en dehydratie. Hypotensie door epidurale analgesie, pethidine of als gevolg van bloedverlies na de baring kan door de hypoxie crises provoceren.

Behalve de aldus provoocerde, frequente sikkelcrises, worden de volgende complicaties waargenomen:

– Toeneming van anemie: buiten de zwangerschap heeft de patiënt meestal een ernstige (HbSS) tot lichte anemie (HbS-thal. en HbSC). In het begin van de zwangerschap daalt gewoonlijk het hemoglobinegehalte in geringe mate, ten gevolge van zwangerschapshydremie, terwijl in het tweede trimester een ernstige progressie van de anemie veroorzaakt kan worden door foliumzuurdeficiëntie – indien géén suppletie plaatsvindt – of door recidiverende crises.

– Toxicose en eclampsie: volgens sommige auteurs zouden deze vaker voorkomen.<sup>8-10</sup>

– Longcomplicaties: in de zwangerschap ontstaan tijdens crises vaker longinfarcten. Vooral bij patiënten met HbSC is longembolie van geïnfarceerd

beenmerg een veel voorkomende complicatie. Ook pneumonie komt vaak voor.

– Hematurie: als gevolg van niermerginfarcten (vooral bij HbSC).

– Kunstverlossingen: ten gevolge van bekkenafwijkingen, botinfarcten en aseptische femurkopnecrose.

– Haemorrhagia post partum: sikkelcelthrombi en infarceringen in het placentabed kunnen de contracties van de uterus spier doen verminderen, wat zowel tot versterkt bloedverlies direct post partum als tot langdurig vloeien in het kraambed kan leiden.

Deze complicaties hebben een sterk verhoogde morbiditeit en sterfte voor de zwangere sikkelcelpatiënte tot gevolg. In de literatuur wordt een maternale morbiditeit van 50 tot 80% en een maternale sterfte van 0 tot 14% opgegeven.<sup>10-15</sup> Vooral in de laatste jaren is de maternale prognose aanzienlijk verbeterd door vroege diagnostiek van de hemoglobinopathie, veranderde socio-economische omstandigheden én vooral door intensieve begeleiding. Hierdoor is zwangerschap, mits deskundig begeleid, voor een patiënte met sikkelcelziekte een aanvaardbaar risico geworden. Toch is ook in ontwikkelde landen de maternale sterfte nog steeds verhoogd. In dit tijdschrift heeft Weenink het dodelijk verloop bij een patiënte met sikkelcelthalassemie beschreven.<sup>16</sup>

*Foetale complicaties.* De groeiende foetus kan nadelig worden beïnvloed door chronische anemie van de moeder en door de vaak slechte placentafunctie. Vooral de infarcering tijdens de crises benadeelt de placentafunctie, waarbij het sikkelen in de placenta nog wordt bevorderd door de snelle desoxygenatie van HbS (de zuurstofdissociatiecurve van HbS is naar rechts verschoven in vergelijking met die van HbA). Bij een ernstige maternale sikkelcelcrisis, die tot een grote longembolie of een groot placenta-infarct heeft geleid, kan vrij acuut intra-uteriene vruchtdood ontstaan. Door al deze oorzaken komen spontane abortus, voortijdige geboorte, intra-uteriene groeivertraging en perinatale sterfte vaker voor. De verbeterde behandelingsmethoden en intensievere begeleiding van de zwangere met sikkelcelziekte – en de verbeterde perinatale en neonatale zorg – hebben de foetale complicaties sterk in aantal doen verminderen. De neonatale morbiditeit varieert van 9 tot 39% en de neonatale sterfte van 3 tot 21%.<sup>10-15</sup>

*Behandeling van de zwangere met sikkelcelziekte.* Frequentie poliklinische controle is noodzakelijk om verschijnselen zoals progressie van anemie en infecties vroegtijdig op het spoor te komen. Foliumzuursubstitutie in een dosering van 5-15 mg is noodzakelijk. IJzersubstitutie is – zoals bij alle hemolytische anemieën – gecontra-indiceerd, tenzij ijzertekort is vastgesteld. Profylactische (wissel)transfusies worden vooral in de Verenigde Staten gegeven vanaf de 28e week. Hierbij wordt ernaar gestreefd het percentage HbA op minimaal 50% te handhaven. (Zie het transfusieschema van Morrison et al.)<sup>14</sup> Het nut van deze profylactische transfusies wordt de laatste jaren betwijfeld. Volgens sommige onderzoekers verminderen daardoor zowel maternale als foetale complicaties in aantal,<sup>12 14</sup> maar anderen zagen in een recent onderzoek géén voordeel van profylactische transfusie bij vergelijking met vrouwen in een controlegroep die alleen op indicatie een transfusie hadden gekregen.<sup>15 17</sup> In de Verenigde Staten wordt thans het effect van profylactische transfusie in een landelijk dubbelblind onderzoek nagegaan.<sup>18-20</sup> In afwachting van de resultaten wordt voorlopig geadviseerd deze behandeling voort te zetten. In ieder geval is transfusie geïndiceerd bij ernstige anemie met subjectieve klachten, bij crises, vóór operatieve ingrepen onder narcose en bij voorkeur vlak voor de partus. Een geprogrammeerde baring omstreeks de à terme-datum wordt aanbevolen, waarbij van tevoren door transfusie het percentage HbA op 50 tot 70 is gebracht. Tijdens de partus is een goede vochtbalans van groot belang; infusie van glucose/zout (tot 4 liter per 24 uur) verdient de voorkeur. Zo nodig is bij (dreigende) acidosis toediening van bicarbonaat, en bij hypoxie van zuurstof geïndiceerd.

#### *Overige structurele hemoglobinopathiën*

Hiertoe behoort een aantal relatief vaak voorkomende heterozygote en homozygote aandoeningen. In het algemeen geven ze zowel buiten als in de

zwangerschap weinig problemen. Complicaties die zich soms kunnen voordoen, zijn in tabel I weergegeven. Voor de obstetricus is het vanuit zowel klinisch als genetisch oogpunt van belang deze op zichzelf vrij onschuldige aandoeningen vroeg in de zwangerschap vast te stellen. Anemie in de zwangerschap komt tamelijk vaak voor, meestal berust deze op foliumzuurdeficiëntie. Bij sommige vormen, zoals HbCC en HbEE, bestaat altijd een lichte mate van chronische hemolyse en is routinematige ijzersubstitutie zeker niet geïndiceerd; wel moet foliumzuursubstitutie worden overwogen.

In zeldzame gevallen zal men nog andere hemoglobinopathiën dan genoemd in tabel I kunnen aantreffen. Vooral HbD komt een enkele maal bij Hindoestanen voor. Voor deze zeldzame gevallen wordt verwezen naar het artikel van Jonxis in dit tijdschrift.<sup>4</sup> Een hemolytische anemie kan ook een uiting zijn van G6PD-deficiëntie, die vaak in combinatie met een hemoglobinopathie voorkomt. Onlangs beschreven Hirasing et al. in dit tijdschrift enkele gevallen hiervan bij pasgeborenen.<sup>21</sup>

#### THALASSEMIESYNDROMEN

Voor de pathofysiologie, diagnostiek en klinische verschijnselen buiten de zwangerschap wordt verwezen naar het caput selectum van Oort en Roos eerder in dit tijdschrift.<sup>6</sup> De thalasseemiesyndromen worden in bijna alle gevallen gekenmerkt door een hypochroom, microcytair bloedbeeld bij een normaal serumijzergehalte; dit laatste in tegenstelling tot de ferriprievae anemie. Dikwijls wordt op grond van dit karakteristieke bloedbeeld en de meestal bestaande lichte anemie een ijzertekort verondersteld en wordt ten onrechte ijzer voorgeschreven. Normaal is de foliumzuurbehoefte reeds verhoogd door de chronische intramedullaire hemolyse. Samen met een verhoogde foliumzuurbehoefte in de zwangerschap kan hierdoor snel een depletie ontstaan. Foliumzuursubstitutie is dan ook gewenst.

#### *α-Thalasseemiesyndromen*

Deze zullen we in Nederland vooral aantreffen bij Chinezen, Chinese Indonesiërs en bij andere immigranten uit Zuidoost-Azië. Indien beide ouders heterozygote drager zijn van het α-thalassemie-1-gen, waarbij twee van de vier α-genen ontbreken, bestaat er een kans van 25% dat het kind homozygoot is. Hierbij ontbreken alle 4 α-genen en is de foetus niet in staat α-ketens te synthetiseren. Tijdens het tweede trimester van de zwangerschap leidt dit tot ernstige hydrops foetalis (de zogenaamde Barts-hydrops). Bij de moeder ontwikkelt zich tijdens een dergelijke zwangerschap vaak vroeg – in het begin van het derde trimester of eerder – een toxicose. Kloosterman beschreef in dit tijdschrift Barts-hydrops bij een Chinese vrouw.<sup>22</sup> De heterozygote vormen van α-thalassemie geven, behalve een lichte toeneming van anemie, geen verschijnselen.

Soms kan men een patiënte met een zogenaamde HbH-ziekte, waarbij drie van de vier  $\alpha$ -genen ontbreken, aantreffen. Hierbij bestaat meestal een hemolytische anemie met splenomegalie. In de zwangerschap kan de anemie ernstig toenemen, zodat soms transfusie noodzakelijk is. Foliumzuursubstitutie is hierbij geïndiceerd.

### $\beta$ -Thalassemiesyndromen

Vooraf de heterozygote vorm –  $\beta$ -thalassaemia minor – kunnen we hier te lande aantreffen bij Surinamers, Turken, Marokkanen en Indonesiërs. De diagnose wordt vaak voor het eerst in de zwangerschap gesteld door klachten ten gevolge van een toegenomen anemie. Vooral in het begin van de zwangerschap kan door de zwangerschapshydremie het hemoglobinegehalte dalen tot soms 80-100 g/l. De anemie is over het algemeen veel ernstiger dan die bij de heterozygote  $\alpha$ -thalassemie.

De homozygote vorm van  $\beta$ -thalassemie, de  $\beta$ -thalassaemia major of Cooley's anemie, is een zeer ernstige hemolytische anemie met grote transfusiebehoefte. Het merendeel van de patiënten overlijdt op jonge leeftijd. Zwangerschap is hierbij zelden beschreven. De intermediaire vorm van de homozygote  $\beta$ -thalassemie – de  $\beta$ -thalassaemia intermedia – waarbij nog een geringe hoeveelheid HbA gevormd kan worden, verloopt minder ernstig en zwangerschap komt hierbij voor.

### EPIDEMIOLOGIE

Thans wonen in Nederland volgens de jongste gegevens van het Sociale en Culturele Planbureau circa 150.000 Turken, 95.000 Marokkanen, 176.000 Surinamers en 39.000 Antillianen.<sup>23 24</sup> Daar het geboortecijfer onder de meeste immigrantengroepen hoger ligt dan bij de oorspronkelijke Nederlandse bevolking, wordt de komende jaren een verdere groei van dit deel der bevolking verwacht. Het totale aantal immigranten wordt thans geschat op ruim een half miljoen en voor het jaar tweeduizend wordt het aantal voorlopig geschat op circa één miljoen. Niet inbegrepen zijn de vele Nederlanders van Indonesische afkomst. Het merendeel van de in Nederland woonachtige immigranten is afkomstig uit landen, waar

circa 10% van de bevolking drager is van één of andere vorm van een hemoglobinopathie.

In tabel 2 wordt hiervan een overzicht gegeven. Bij een verwachte populatie van 300.000 Antillianen en Surinamers in 1990 betekent dit ongeveer 30.000 heterozygote en 750 homozygote patiënten met sikkelcelziekte in Nederland in dat jaar.<sup>23 24</sup> Ook het aantal patiënten met heterozygote  $\beta$ -thalassemie zal in dezelfde orde van grootte liggen. Het aantal patiënten met thalassaemia major – een ziekte met grote transfusiebehoefte – zal in de toekomst aanzienlijk kunnen worden. Uit deze cijfers valt te concluderen dat verloskundigen in toenemende mate te maken zullen krijgen met zwangerschappen die gecompliceerd worden door een hemoglobinopathie en met problemen van antenatale diagnostiek bij heterozygotie van beide ouders.

### ERFELIJKHEID EN ANTENATALE DIAGNOSTIEK

Bij heterozygotie van een van de ouders wordt het afwijkende gen aan circa 50% van de kinderen overgedragen. Deze co-dominante wijze van overerving is één van de redenen van de enorme verspreiding van de hemoglobinopathie-genen onder bepaalde bevolkingsgroepen. Bij heterozygotie van beide ouders voor hetzelfde gen zal van de kinderen 25% zonder afwijking, 25% homozygoot en 50% heterozygoot zijn. De hoge frequentie van de hemoglobinopathie-genen onder bepaalde immigrantengroepen maakt het nuttig in het begin van de zwangerschap oriënterend onderzoek te doen, zg. screening. Asymptotische homozygote en dubbel heterozygote vormen worden daardoor vroegtijdig opgespoord, evenals de heterozygote vormen. In al deze gevallen kan ook screening van de partner nuttig zijn. Soms, vooral indien beide ouders heterozygoot zijn voor het  $\alpha$ - of  $\beta$ -thalassemie-gen, bestaat er een indicatie voor antenatale diagnostiek. Ook ouders van kinderen met sikkelcelanemie kunnen hierom verzoeken. Degene die antenatale diagnostiek verricht, moet goed geïnformeerd zijn over de precieze afwijking van de desbetreffende genen, want de penetratie kan verschillend zijn. Ook zal men goed op de hoogte moeten zijn van de veranderende behandelingsmethoden van deze aandoeningen. De prognose van sikkelcelane-

TABEL 2. HET PROCENTUELE VOORKOMEN VAN VERSCHILLENDE HEMOGLOBINOPATHIEËN BIJ GROEPEN MIGRANTEN (DE PERCENTAGES HEBBEN BETREKKING OP HET LAND VAN HERKOMST)

	HbAS	HbAC	$\alpha$ -thalassemie-trait	$\beta$ -thalassemie-trait	HbAE
Suriname:					
- Negroïden	14,6-25	3,5-5,2	±	0,9- 2,3	-
- Hindoestanen	±	-	-	1 - 5	+
- Javanen	-	-	-	5 -10	2,5- 4,6
Curaçao	6,5-10,7	5,8-7,2	±	±1	-
Turkije	0 -13,3†	-	-	5 -10	0 - 2†
Marokko	±1	0 -1	-	1 - 5	-
Indonesië	0,1	-	0-10††	5 -10	2,5-13,2

-: waarschijnlijk niet voorkomend, ±: komt sporadisch voor, +: komt voor, geen percentages bekend, †: vnl. Eti-Turken, ††: vnl. Chinese Indonesiërs.

mie is de laatste jaren sterk verbeterd en beenmerg-transplantatie bij thalassaemia major-patiënten behoort tot de toekomstige mogelijkheden.<sup>25</sup>

Foetoscopie, waarbij een kleine hoeveelheid foetale erythrocyten uit placenta of navelstrengvaten wordt geaspireerd, was tot voor kort de enige methode van antenatale diagnostiek. In bepaalde centra is het thans mogelijk hiervoor ongekwakte foetale cellen, verkregen door amniocentese, te gebruiken.<sup>26-28</sup> DNA geïsoleerd uit de foetale cellen verschaft de gewenste informatie. Een nieuwe ontwikkeling is de transcervicale chorionbiopsie, waarbij reeds vanaf de 8e tot de 12e week van de zwangerschap trofoblastcellen worden verkregen voor DNA-onderzoek.<sup>29,30</sup> Borst beschreef de methoden van prenataal onderzoek van hemoglobinoopathiën in dit tijdschrift.<sup>31,32</sup>

#### ALGEMENE ADVIEZEN EN CONCLUSIES

Zowel uit klinisch als genetisch oogpunt lijkt het nuttig zwangeren, afkomstig uit Suriname, Nederlandse Antillen, Middellandse-Zeegebied inclusief Turkije, Afrika, Azië en Indonesië te screenen op hemoglobinoopathie. Een dergelijk onderzoek gebeurt het nauwkeurigst door Hb-elektroforese en door elektronische bepaling van de bloedindices: MCV en MCH. Hiermee spoort men nagenoeg alle hier te lande voorkomende afwijkingen op. In sommige gevallen is aanvullend onderzoek noodzakelijk om de precieze afwijking vast te stellen. Bij een zwangere met een hemoglobinoopathie is bijna altijd partneronderzoek gewenst en bij heterozygotie van beide ouders is er soms een indicatie voor antenatale diagnostiek. De meeste heterozygote, en enkele homozygote en dubbel heterozygote aandoeningen behoeven géén speciale behandeling. In het algemeen zal men voorzichtig moeten zijn met het voorschrijven van ijzer en bedacht moeten zijn op het ontstaan van een foliumzuurdeficiëntie.

De behandeling van een zwangere patiënte met sikkelcelziekte zal bij voorkeur in een centrum moeten gebeuren. Een landelijke registratie van ernstige hemoglobinoopathiën, ten einde de omvang van de problematiek vast te leggen, lijkt nuttig te zijn. Ook zal er moeten worden voorzien in mogelijkheden voor meer geavanceerde vormen van antenatale diagnostiek.

#### LITERATUUR

- 1 Muntinghe OG. Hemoglobinoopathiën bij uit Suriname afkomstige immigranten. Ned Tijdschr Geneesk 1971; 115: 1306-10.
- 2 Zuidema PJ. Sikkelcelanemie bij Surinamers. Ned Tijdschr Geneesk 1972; 116: 1929-32.
- 3 Statius van Eps LW, Schouten H. Sikkelcelnefropathie. Ned Tijdschr Geneesk 1973; 117: 919-26.
- 4 Jonxis JHP. Hemoglobinoopathiën in gezinnen van buitenlandse werknemers en andere migrantengroepen. Ned Tijdschr Geneesk 1977; 121: 949-54.
- 5 Muntendam H. Sikkelcelhemoglobine C-ziekte. Ned Tijdschr Geneesk 1978; 122: 1891-5.
- 6 Oort M, Roos D. Hemoglobinoopathiën en thalassemieën. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 1234-7.
- 7 Bleker OP. Sikkelcelziekte en zwangerschap. Ned Tijdschr Geneesk 1974; 118: 95-102.

- 8 Hendrickse VJP de, Harrison KA, Watson-Williams EJ, et al. Pregnancy in homozygous sickle-cell anemia. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1972; 79: 396-409.
- 9 Horger EO. Sicklec cell and sicklec cell-hemoglobin C disease during pregnancy. Obstet Gynecol 1972; 39: 873-9.
- 10 Tuck SM, Studd JWW, White JM. Pregnancy in sicklec cell disease in the UK. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 112-7.
- 11 Pritchard JA, Scott DE, Whalley PG, et al. The effects of maternal sicklec cell hemoglobinopathies and sicklec cell trait on reproductive performance. Am J Obstet Gynecol 1973; 117: 662-70.
- 12 Morrison JC, Wiser WL. The use of prophylactic partial exchange transfusion in pregnancies associated with sicklec cell hemoglobinopathies. Obstet Gynecol 1976; 48: 516-20.
- 13 Charache S, Scott J, Niebyl J, Bonds D. Management of sicklec cell disease in pregnant patients. Obstet Gynecol 1980; 55: 407-10.
- 14 Morrison JC, Schneider JM, Whybrew WD, et al. Prophylactic transfusions in pregnant patients with sickle hemoglobinopathies: benefit versus risk. Obstet Gynecol 1980; 56: 274-80.
- 15 Miller JM, Horger EO, Key TC, et al. Management of sickle hemoglobinopathies in pregnant patients. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 237-41.
- 16 Weenink GH. Maternale sterfte bij sikkelcelthalassemie ten gevolge van vetembolie. Ned Tijdschr Geneesk 1979; 123: 1924.
- 17 Landman H, Visser GHA. Prophylactic transfusion in sicklec cell disease. (Letter to the editor.) Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 996.
- 18 Morrison JC, Blake PG, Reed CD. Therapy for the pregnant patient with sickle hemoglobinopathies: a national focus. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 268-9.
- 19 Transfusion therapy in pregnant patients with sickle-cell disease: a national Institutes of Health Consensus Development Conference. Ann Intern Med 1979; 91: 122-3.
- 20 Enk A van. Sikkelcelziekte, zwangerschap en wisseltransfusie. Ned Tijdschr Geneesk 1981; 125: 637.
- 21 Hirasings RA, Grimsberg MTh, Bel F van. Een veel voorkomende importziekte, glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie in de erythrocyten. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 1321-3.
- 22 Kloosterman MD. Een geval van Barts' hydrops. Ned Tijdschr Geneesk 1976; 120: 1766.
- 23 Sociaal en Cultureel Planbureau, Rijswijk. Bevolkingsprognose allochtonen in Nederland. Turken en Marokkanen, herziene versie 1982. SCP cahier nr. 35.
- 24 Sociaal en Cultureel Planbureau, Rijswijk. Bevolkingsprognose allochtonen in Nederland 1982. Deel II. Surinamers en Antillianen. SCP cahier nr. 28.
- 25 Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulos T, Borgna-Pignatti C, Stefano P de. Marrow transplantation for thalassaemia. Lancet 1982; ii: 227-9.
- 26 Kan YW, Dozy AM. Antenatal diagnosis of sicklec cell anaemia by DNA analysis of amniotic fluid cells. Lancet 1978; 302: 910-2.
- 27 Kan YW, Dozy AM. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human  $\beta$ -globin structural gene: relationship to sickle mutation. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 5631-5.
- 28 Kan YW, Lee KY, Furbetta M, et al. Polymorphism of DNA sequence in the  $\beta$ -globin gene region. N Engl J Med 1980; 302: 185-8.
- 29 Kazy Z, Rozovsky IS, Bakharev VA. Chorion biopsy in early pregnancy: a method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. Prenatal diagnosis 1982; 2: 39-45.
- 30 Old JM, Ward RHT, Karagözlü F, Petrou M, Modell B, Weatherall DJ. First trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: three cases. Lancet 1982; 1413-6.
- 31 Borst P. Gespleten genen, hemoglobine en prenatale diagnostiek. Ned Tijdschr Geneesk 1978; 122: 1448-53.
- 32 Borst P. Prenatale diagnostiek, hemoglobine-genen en recombinant-DNA. Ned Tijdschr Geneesk 1979; 123: 1121-2.

Februari 1984

### Bladvulling

#### Schaduw en gisteren

„PRAAG. – PROF. VON HASNER heeft, nadat zijne kliniek op de helft gereduceerd was, zijn ontslag ingediend.”

Laat ons hopen dat het 100 jaar later geen gewoonte zal gaan worden.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1884; 20:27)