

methods of investigation were electrocardiography and cervical smear. An attempt is made to formulate some tentative conclusions on the basis of these results and to make some predictions about the importance of preventive medical examinations in the future.

Brühl, K. G. en J. E. de Bourgraaf (1968) huisarts en wetenschap 11, 383.

Brühl, K. G. en J. E. de Bourgraaf (1970) huisarts en wetenschap 13, 371.

Cate, R. S. ten (1967) huisarts en wetenschap 10, 401.

Dool, C. W. A. van den (1970) huisarts en wetenschap 13, 3.

Dool, C. W. A. van den (1970) huisarts en wetenschap 13, 59.

Dool, C. W. A. van den (1971) huisarts en wetenschap 14, 92.

Dool, C. W. A. van den, G. Linthorst, W. Spoelstra en F. de Waard (1971) huisarts en wetenschap 14, 190.

Mansens, B. J. (1966) Ned. T. Geneesk. 110, 829.

Rombach, J. J. (1968) huisarts en wetenschap 110, 829.

## Advies na de geboorte van een niet normaal kind

DOOR J. J. P. VAN DE KAMP, KINDERARTS\*

Voor de ouders betekent het een onvoorstelbaar leed wanneer een kind, naar wiens komst vol verwachting werd uitgezien, bij of kort na de geboorte niet normaal blijkt te zijn. In hun nood zullen zij vaak hulp en steun vragen aan hun huisarts. Deze roep om hulp zal soms onuitgesproken zijn. De teleurgestelde ouders worstelen met drie vragen: wat zal, wat kan er van dit kind worden? Hoe komt het; wat hebben wij fout gedaan? Kan ons dit weer gebeuren? Aan de beantwoording van de laatste vraag zal in hetgeen volgt de nodige aandacht worden geschonken.

Al te snel zijn wij geneigd de ouders gerust te stellen, hun te verzekeren dat het gebeurde een uitermate grote uitzondering vormt en dat de kans, dat hun iets dergelijks weer zal overkomen, onvoorstelbaar klein is. Niet zelden krijgt de moeder zelfs het advies spoedig opnieuw zwanger te worden, in de verwachting dat dit haar en haar man zal helpen over hun verdriet heen te komen. Verwonderlijk is deze gedragslijn niet. De geconstateerde afwijking is veelal zeldzaam en niet zelden zal het voor de huisarts of specialist het eerste geval zijn dat hij onder ogen krijgt. Niettemin is de genoemde handelwijze onjuist. Immers vijf tot tien procent van alle kinderen vertoont bij de geboorte afwijkingen. Naar schattingen (van onder meer de World Health Organization (WHO) komt meer dan vier procent van alle levend-geborenen als lijder aan een geheel of gedeeltelijk genetisch bepaalde aandoening ter wereld. Dit wil zeggen, dat in Nederland jaarlijks ongeveer 10 000 van deze kinderen worden geboren. Dit betekent dat iedere huisarts per jaar ongeveer tweemaal een dergelijke geboorte meemaakt. In al deze gevallen is de kans dat het weer zal gebeuren dus zeker aanwezig.

\* Uit de kinderkliniek en het instituut voor anthropogenetica van het academisch ziekenhuis te Leiden. Naar een voordracht gehouden tijdens een Boerhaave-cursus te Leiden.

Van de erfelijkheids-modus van de betreffende afwijking hangt het af hoe groot deze kans is. Daarbij kunnen de volgende mogelijkheden worden onderscheiden.

1 *Dominante overerving* (bijvoorbeeld achondroplasia). Deze heeft een herhalingskans van 50 procent. Een kenmerk van dominante aandoeningen is dat altijd een der ouders eveneens lijdende is aan dezelfde aandoening. Soms echter wordt een patiënt geboren uit geheel gezonde ouders. De volgende fenomenen kunnen hieraan ten grondslag liggen:

*Spontane mutatie.* Hierbij is in de gameten van een der, overigens genetisch geheel normale, ouders in één gen een schadelijke verandering opgetreden. Dit gen werd ongelukkigerwijze aan het nageslacht doorgegeven. Een hoge 'paternal age' kan tot dit fenomeen predisponeren. Spontane mutaties komen bij dominante aandoeningen niet zelden voor, doorgaans wordt dit des te vaker gezien naarmate de aandoening ernstiger is. Zo is 80 procent der achondroplasten een „spontane mutant”. Belangrijk is dat een dergelijke spontane mutatie in het algemeen een éénmalige gebeurtenis is en dat de herhalingskans gering mag worden geacht.

b *Onvolledige penetrantie.* Hiermede wordt bedoeld dat het afwijkende gen wel bij een der ouders aanwezig is, maar dat het niet of in een gemitigeerde vorm in het fenotype tot uitdrukking komt. De herhalingskans blijft 50 procent, echter met de restrictie dat ten gevolge van de onvolledige penetrantie slechts een gedeelte van de nakomelingen ook fenotypisch lijder zal zijn.

2 *Autosomaal recessieve overerving.* Een belangrijk aandeel in deze groep leveren de zogenaamde inborn errors of metabolism. Een bekend voorbeeld vormt de fenylketonurie. Het aantal ziektebeelden, waarvan is bekend dat zij recessief overerven, be-



draagt vele honderden; elk jaar worden nieuwe onderkend. Vele zijn niet onmiddellijk bij de geboorte herkenbaar; de aandoening manifesteert zich pas in de eerste levensweken of -maanden. Soms zijn gespecialiseerde onderzoeksmethoden noodzakelijk om tot een diagnose te komen. Niet zelden wordt een aandoening pas als erfelijk onderkend, wanneer in hetzelfde gezin een tweede kind met dezelfde afwijking wordt geboren. De ouders zijn fenotypisch geheel normaal. Consanguiniteit tussen hen kan een belangrijke aanwijzing vormen, dat men met een recessief erfelijke aandoening heeft te maken. De recessieve aandoeningen hebben een herhalingskans van 25 procent.

3 *'Sex linked' overerving.* Dit fenomeen veroorzaakt hemofilie A en verschillende (maar niet alle) vormen van spierdystrofie. Wederom zijn de ouders in het algemeen genotypisch geheel normaal. De moeder is draagster van het afwijkende gen en soms is zij met behulp van bepaalde onderzoeksmethoden als zodanig herkenbaar. Bij deze vorm van overerving zal 50 procent van de zonen lijder zijn en 50 procent der dochters draagster.

4 *Multifactoriële overerving.* Hierbij spelen erfelijke- en milieufactoren tezamen een rol. De milieufactoren vormen als het ware een 'trigger'. Bij een bepaalde genetische drempelwaarde doen zij de aandoening manifest worden. Deze overervingsmodus wordt aangenomen voor sommige niet zeer zeldzame aandoeningen als spina bifida, cor-vitia, gespleten lip en/of gehemelte. De kans op een volgend aangetast kind is in het algemeen gering. Deze kans wordt geschat op de wortel uit de populatiefrequentie. Aangezien deze aandoeningen een populatiefrequentie hebben van 1 : 1000 tot 1 : 2000, bedraagt de herhalingskans twee tot drie procent. De risicokansen nemen aanzienlijk toe, wanneer in de naaste familie meer lijders aan een dergelijke aandoening voorkomen.

5 *Chromosomale afwijkingen.* Er is een toenemend aantal anomalieën bekend, waarbij de chromosomen in aantal of structuur afwijkend zijn. Deze anomalieën kenmerken zich in het algemeen door de trias: dwerggroei, oligofrenie en multipole congenitale afwijkingen. Absoluut zijn deze criteria geenszins; met name sex-chromosomale anomalieën geven vaak andere — en soms weinig symptomen. Een bekend voorbeeld van een chromosomopathie is het syndroom van Down, waarbij een extra chromosoom nr. 21 aanwezig is. Men vindt dus 47 chromosomen in plaats van het normale aantal van 46.

De herhalingskans bij chromosomale afwijkingen is afhankelijk van de aard van de afwijking. Zo is

bijvoorbeeld de trisomie 21 (syndroom van Down) 'maternal age dependent'. Het risico neemt toe bij stijgende leeftijd van de moeder; de herhalingskans is dus afhankelijk van de leeftijd van de moeder.

Een speciale vorm van mongolisme, die uitsluitend door middel van chromosomenonderzoek van het reguliere syndroom van Down kan worden onderscheiden, is het translocatie-mongolisme. Bij deze vorm vindt men 46 in plaats van de verwachte 47 chromosomen; het extra chromosoom nr. 21 blijkt echter met een ander chromosoom te zijn gefuseerd. In deze gevallen kan men soms vaststellen, dat een der ouders (meestal de moeder) draagster is van de translocatie, zij het in gebalanceerde vorm. Fenotypisch bestaan geen afwijkingen, maar bij chromosomenonderzoek vindt men 45 chromosomen. Het ogenschijnlijk ontbrekende nr. 21 vindt men dan echter terug in de fusie met een der andere chromosomen. Deze vorm van mongolisme is niet maternal age dependent en komt daarom relatief het meeste voor bij jonge moeders. De herhalingskans bedraagt theoretisch 33 procent, maar blijkt in de praktijk gelukkig lager te zijn.

6 *Fenokopieën.* Hieronder worden afwijkingen verstaan, die erfelijke afwijkingen nabootsen, maar die in feite milieu-bepaald zijn. De belangrijkste schadelijke milieufactoren zijn ongetwijfeld infecties en geneesmiddelen. Bekende voorbeelden zijn het rubella- en het thalidomide- (of Softenon-) syndroom. Wanneer het, zoals meestal het geval zal zijn, niet-permanent aanwezige factoren betreft, is de herhalingskans nihil.

Tenslotte worden wij niet zelden geconfronteerd met aandoeningen, waarvan de genese onduidelijk is en waarbij wij in onzekerheid verkeren óf en zo ja in hoeverre genetische factoren een rol spelen. Men mag aannemen dat de herhalingskans niet groot is wanneer de familie-anamnese negatief is, de graviditeits-anamnese geen bijzonderheden vermeldt, het chromosomenonderzoek geen afwijkingen oplevert en bovendien de literatuur geen uitsluitsel geeft.

Het stellen van een exacte diagnose is een *conditio sine qua non* voor het kunnen geven van een gefundeerd genetisch advies. Veelal is gespecialiseerd onderzoek noodzakelijk om tot deze exacte diagnose te komen. Verscheidene aandoeningen (onder andere botdysplasieën en spierdystrofieën), die klinisch niet of moeilijk zijn te differentiëren, erven geheel verschillend over. Gespecialiseerd onderzoek is meestal ook noodzakelijk voor het onderzoek op carrierschap, met name bij sex-linked spierdystrofieën en hemofilie. Men kan zodoende nagaan of een vrouw uit een belaste familie het risico loopt de kwaal op haar kinderen over te dragen en vaststellen hoe groot dat risico is.



Wanneer in een familie het voorkomen van een erfelijke aandoening is vastgesteld, komen de ouders voor de moeilijke keus te staan of zij al dan niet zullen afzien van verdere progenituur. Deze beslissing kan uitsluitend door de ouders zelf worden genomen; zij alleen hebben uit te maken of zij een gegeven kans op een afwijkend kind te groot of nog aanvaardbaar achten. Veel zal afhangen van de aard van de afwijking. Een grote kans op een niet levensvatbaar kind wordt veelal gemakkelijker geaccepteerd dan een kleine kans op een kind met een niet direct levensbedreigende, maar wel ernstig invaliderende afwijking; tevens spelen eventuele therapeutische mogelijkheden een rol. Steeds zullen deze kansen moeten worden afgewogen tegen de vijf procent kans op het krijgen van abnormale kinderen, die geldt voor de algemene populatie. Ouders, die reeds één of meer gezonde kinderen hebben, zullen na de geboorte van een genetisch afwijkend kind eerder besluiten geen risico, hoe gering ook, te nemen dan ouders die aan het begin van hun gezinsopbouw staan. In enkele gevallen, onder andere bij chromosomopathieën en bij sommige stofwisselingsstoornissen, is antenatale diagnostiek mogelijk. Wanneer vóór de zestiende graviditeitsweek de diagnose vaststaat, kan abortus worden overwogen.

Een vrijwel analoge oplossing bestaat voor de sex-linked aandoeningen. Intraüteriene geslachtsbepaling in een vroeg stadium van de graviditeit is

met vrij grote zekerheid mogelijk. Het aborteren van de mannelijke foeten, die een kans van 50 procent hebben lijder te zijn aan de betreffende aandoening, is een logische consequentie van een dergelijk onderzoek. Deze oplossing zal echter niet voor elk echtpaar aanvaardbaar zijn.

Wellicht nog sterker geldt dit voor het inschakelen van de K.I.D. (kunstmatige inseminatie donor). In gevallen waarin de echtgenoot drager (of bij recessieve afwijkingen mede-drager) is van de schadelijke erfelijke factor, kan namelijk door het inbrengen van donor-zaad een „risicoloze” graviditeit worden gerealiseerd. Wat dit betreft dient de eindbeslissing eveneens geheel aan de ouders te worden overgelaten. Ongetwijfeld kan de huisarts bij de besluitvorming ten deze een belangrijke rol spelen.

Overeenkomstig de aanbevelingen van de W.H.O.\* kan het volgende worden gesteld: Ondanks de meestal noodzakelijke specialistische hulp van een 'Genetic Counseling Unit', is het de huisarts die het nauwste contact met de familie onderhoudt. Hij kan het beste de persoonlijke en sociale factoren beoordelen, die bij deze problematiek een rol spelen. De huisarts is tevens degene die het beste het gegeven advies kan maken tot een persoonlijk advies, hetgeen naar mijn mening, elk genetisch advies moet zijn.

\* Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. 1969; no. 416, p. 18.