

Specifieke informatie bloedziekten

(Versie mei 2025)

Website links:

[Hoeveelheid patiëntenmateriaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

www.hbpinfo.com

Hemoglobinopathie

Sikkelcelziekte, alfa- en beta-thalassemie, complexe combinaties

OMIM: 141900, 141800, 141850

Het LUMC is expertisecentrum voor Hemoglobinopathie. De hemoglobinopathie diagnostiek wordt binnen de afdeling Klinische Genetica/GD aangeboden. Het LUMC is m.b.t. de hemoglobinopathie diagnostiek referentielab voor de klinische chemie en is ook internationaal erkent as expertisecentrum.

Procedure

De rode bloedcelparameters bepaald op EDTA-bloed, zoals RBC, MCV, MCH, MCHC, Ht en Hb gebruikmakend van een hemocytometer Yumizen H500 en Hb scheiding en kwantificering uitgevoerd gebruikmakend van HPLC (PHR, Trinity Biotech, Dublin) en Capillair Electroforese (Capillarys FlexPiercing 2, Sebia, Paris). Andere biochemische bepalingen zijn ZPP als maat voor (langdurig) ijzergebrek en Inclusion Bodies Test (BCB kleuring ter aantoning beta4 insluitsels). Deze parameters worden gecombineerd met sequentie-analyse van de HBA1, HBA2, HBB en optioneel HBD en HBG1 en HBG2 of SUPT5H genen en spelen een rol bij het vaststellen van genotype-fenotype correlaties.

Bepaling/Indicatie	Techniek
Hematologische bepalingen	Hemocytometer (Yumizen)
Biochemische bepalingen	Hb Scheiding d.m.v. : • HPLC (PHR, Trinity Biotech, Dublin) • CE (Capillarys Flex Piercing 2, Sebia, Paris) Overige bepalingen: • ZPP (Zinc Protoporphirin measurement) • I.B. test
DNA analyse voor HbP	• Screening voor de 9 meest voorkomende alfa-thalassemie deleties d.m.v. multiplex gap-PCR (waaronder -alfa3.7 (Rightward), -alfa4.2 (Leftward), --SEA, -(alfa)20.5, --MED1 en 2) • Variant analyse alfa- en beta-thalassemie d.m.v. Sanger sequencing • Hemoglobine varianten, d.m.v. Sanger sequencing • Bekende en onbekende deleties die alfa- of beta-thalassemie of HPFH veroorzaken d.m.v. MLPA • Complexe vormen van thalassemie of sikkelcelziekte, eventueel gebruikmakend van eerder genoemde technieken aangevuld met WES of WGS

Hemoglobinopathieën diagnostiek (Hematologie en DNA onderzoek)

Detectie ratio: 99% bij patiënten met klinische diagnose hemoglobinopathie.

Hemochromatose

Hereditaire hemochromatose, type 1

OMIM: 235200

Gen	Technieken
HFE	Standaard: Sequentie analyse van exon 2 en 4 inclusief intron/exon overgangen. Aanvullend: Sequentie analyse exon 1, 3, 5 en 6 en MLPA (MRC-Holland kit P347) voor de detectie van deleties en duplicaties.

Procedure:

Standaard wordt getest op de aanwezigheid van de twee meest frequente varianten: p.His63Asp (exon 2) en p.Cys282Tyr (exon 4). Eventuele andere varianten in deze exonen worden ook gedetecteerd met de standaard techniek, maar deze zijn zeer zeldzaam. Indien relevant is het mogelijk aanvullend onderzoek te verrichten naar zeldzame varianten in de andere exonen of deleties en duplicaties. Aanvullend onderzoek kan alleen worden aangevraagd bij een sterke klinische verdenking op deze aandoening, ijzerparameters en klinische informatie dienen vermeld te worden bij de aanvraag.

Detectie ratio:

80-90% bij patiënten met klinische diagnose hemochromatose. De penetrantie van de varianten is echter laag, waardoor het merendeel van personen met een risicogenotype klinisch geen hemochromatose ontwikkelt.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
HFE	HFE protein	6p22.2	Autosomaal recessief	613609	NC_000006.11, NM_000410.3

Hemofilie

Hemofilie

Hemofilie is een X-gebonden recessief overervende bloedingsafwijking die veroorzaakt wordt door de afwezigheid van, of een afwijking in, stollingsfactoren. Er bestaan 2 vormen van Hemofilie namelijk Hemofilie A en Hemofilie B. Hemofilie A wordt veroorzaakt door een tekort aan Factor 8 (F8) en Hemofilie B door een tekort aan Factor 9 (F9).

OMIM: 306700 (Hemofilie A), 306900 (Hemofilie B)

Gen	Technieken
F8	· Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 26) inclusief intron/exon overgangen. · Inversie PCR voor de detectie van een inversie in intron 1. · Inversie PCR voor de detectie van een inversie in intron 22. · MLPA exon 1 t/m 26 (MRC-Holland kit P178-B2) voor de detectie van deleties en duplicaties.
F9	· Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 8) inclusief intron/exon overgangen. · MLPA exon 1 t/m 8 (MRC-Holland kit P207) voor de detectie van deleties en duplicaties.

Procedure:

De aanvragen voor Hemofilie komen meestal gericht binnen voor Hemofilie A of B op basis van de F8 respectievelijk F9 activiteit. Er wordt dan ook alleen onderzoek ingezet voor een van de beide genen. In uitzonderlijke gevallen waarbij het niet duidelijk is om welk type Hemofilie het gaat kunnen beide genen parallel gescand worden. Bij voorkeur worden mannelijke indexen uit een familie gescand omdat niet alle mutaties bij vrouwen goed te detecteren zijn.

NB Aanvraagbeleid: Bij dragerschap bepalingen is het gewenst dat een klinisch Geneticus betrokken is bij het onderzoek. Bij prenatale onderzoeken voor terminatie of ten behoeve van beleid rondom de bevalling moet dit aangevraagd worden door een klinisch geneticus.

Hemofilie A

Bij bevestiging diagnose Hemofilie A worden in eerste instantie in parallel standaard de sequentie analyse en de inversie PCRs voor de inversie in intron 1 en 22 uitgevoerd. Indien hier geen mutatie kan worden aangetoond, of als er een variant wordt gevonden waarvan de pathogeniteit onduidelijk is, wordt de MLPA ingezet voor de detectie van deleties en duplicaties.

NB. Indien er in de familie een inversie in intron 22 aanwezig is en er prenataal onderzoek gewenst is, moet men rekening houden dat de termijn voor prenataal onderzoek in dit soort gevallen langer is (4 weken ipv 2 weken). Voor deze test moet het materiaal namelijk eerst gekweekt worden voordat de testen ingezet kunnen worden.

Hemofilie B

Bij bevestiging diagnose Hemofilie B wordt standaard de sequentie analyse uitgevoerd. Indien hier geen mutatie kan worden aangetoond, of als er een variant wordt gevonden waarvan de pathogeniteit onduidelijk is, wordt de MLPA ingezet voor de detectie van deleties en duplicaties.

Detectie ratio:

F8 ~ 95%

F9 ~ 85%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
F8	Coagulation Factor 8	Xq28	X gebonden recessief	300841	NC_000023.10, NM_000132.3*
F9	Coagulation Factor 9	Xq27.1	X gebonden recessief	300746	NC_000023.10, NM_000133.3

* exon nummering is in de uitslag aangehouden als voorheen (exon 1-26)

Databases / links:

F8 database: hadb.org.uk/

F9 database: www.factorix.org/