

## **DNA-analyse in patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie (FH).**

### **een protocol voor afname en verzenden van bloedmonsters van patiënten met FH.**

#### **Inleiding**

De voorwaarde voor het stellen van een zekere diagnose FH en voor de opsporing van patiënten met FH, is het bekend zijn van de moleculaire oorzaak van de FH bij een index-patiënt: een mutatie in het low-density lipoproteïne (LDL) receptor gen. Opsporing van personen met FH gebeurt door de mutatie direct aan te tonen m.b.v. DNA-analyse. Op dit moment zijn er wereldwijd meer dan 900 verschillende mutaties in het LDL-receptor gen bekend en dit aantal neemt nog steeds toe. Het is onwaarschijnlijk dat al deze mutaties in Nederland zullen voorkomen. Op dit moment (December 2003) zijn er meer dan 260 volledig gekarakteriseerd, waarmee, in de onderzochte groep, meer dan 83% van de gevallen van FH kan worden verklaard. Een van de onderzoeksprojecten van de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC is het identificeren en karakteriseren van alle "Nederlandse" LDL-receptor gen mutaties. Omdat een aantal mutaties regionaal voorkomen en heel Nederland in principe moet worden bestreken, zijn er patiënten uit alle delen van het land nodig, zodat wij een "ingang" in de familie hebben. Daarna kan de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) de familie verder in onderzoek nemen.

De analyses worden uitgevoerd m.b.v. diagnostische sequencing. Een voordeel is dat het gehele gen in één keer geanalyseerd wordt en dat de uitslag sneller bekend is.

Het succes om mutaties te vinden wordt in eerste instantie bepaald door de betrouwbaarheid van de klinische diagnose FH. Om deze te vergroten kan gebruik gemaakt worden van het puntensysteem van de protocollaire diagnostiek voor FH, opgesteld door het Netwerk van Nederlandse Lipidenpoliklinieken (zie bijlage). Indien u bloedmonsters van patiënten gaat opsturen zijn wat ons betreft de belangrijkste criteria:

- De patiënt heeft 8 of meer punten volgens de scoringstabel
- de patiënt heeft xanthomen (komt bij circa de helft van de patiënten met FH voor),
- of, de patiënt is een kind (<16 jaar) met een LDL-cholesterol boven het 95<sup>ste</sup> percentiel voor leeftijd en geslacht,
- of, de patiënt heeft mogelijk FH én een kind (<16 jaar) met een LDL-cholesterol boven het 95<sup>ste</sup> percentiel voor leeftijd en geslacht.

Het is niet onverstandig de patiënt van tevoren op de hoogte te brengen van dit onderzoek. De kosten verbonden aan deze reguliere vorm van DNA-diagnostiek worden door het AMC afgerekend met Ziekenfonds en Zorgverzekeraar. De mogelijkheid bestaat dat een aantal patiënten financieel wordt belast met de volgens hun polis geldende eigen bijdrage of eigenrisico.

**Wat hebben wij nodig?**

Om over voldoende DNA te beschikken (er worden immers meerdere analyses op uitgevoerd) hebben wij ongeveer 20 cc EDTA-bloed nodig (buis met paarse dop). Voor het goede begrip: DNA wordt uit de leukocyten geïsoleerd. Plasma alleen is onbruikbaar.

**Hoe verzenden?**

Nadat 2 buizen van 7 of 10cc EDTA-bloed zijn afgenomen, verzendt u deze goed verpakt per post. Koelen is niet nodig. U kunt gebruik maken van ons antwoordnummer:

**Afd. Vasculaire Geneeskunde**  
**Laboratorium Moleculaire Diagnostiek**  
**Academisch Medisch Centrum, locatie G1-105**  
**Antwoordnummer 474**  
**1100 WC Amsterdam**

Het is van groot belang dat u het patiëntenformulier zo volledig mogelijk ingevuld mee stuurt. Verzendsmateriaal voor bloedbuisjes is in de meeste ziekenhuizen wel beschikbaar en indien gewenst kunnen wij u het weer terugsturen.

**Wat gebeurt er daarna?**

Zodra wij bloed ontvangen wordt er DNA uit geïsoleerd en worden de gegevens van de patiënt en de insturende arts in een computerbestand vastgelegd. U ontvangt meteen een bevestiging van ontvangst. Het is belangrijk dat deze gegevens zo compleet mogelijk zijn, want dit vergemakkelijkt de procedure indien er een mutatie gevonden wordt en de familie van de desbetreffende patiënt verder kan worden uitgezocht.

Helaas kan het geruime tijd duren voordat wij de FH veroorzakende mutatie bij uw patiënt gevonden hebben. Wij hebben momenteel een groot aantal patiënten in analyse en van elke patiënt wordt het LDL-receptor gen exon voor exon gesequenced. Op het moment dat er een mutatie gevonden wordt in het DNA van uw patiënt(en) krijgt u natuurlijk meteen bericht.

Indien u patiëntenformulieren nodig heeft kunt u ons een hoop werk besparen door deze zelf te kopiëren. Mocht u vragen hebben, neem dan contact met ons op: tel.: 020 566 6528;

fax: 020 566 9232; e-mail: [j.defesche@amc.uva.nl](mailto:j.defesche@amc.uva.nl)

Ons postadres is:

Academisch Medisch Centrum  
Laboratorium Moleculaire Diagnostiek  
Vasculaire Geneeskunde, lokatie G1-105  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam