

Procedure aanvraag erfelijkheidsonderzoek dyslipidemie

Erfelijke dyslipidemieën is een verzamelgroep van verschillende erfelijke aandoeningen die te maken hebben met de vetstofwisseling. Ze verschillen in het soort lipoproteïne deeltjes die verhoogd of verlaagd in het bloed aanwezig zijn.

DNA-diagnostiek met betrekking tot de verschillende dyslipidemieën vindt plaats op de locatie AMC van het Amsterdam UMC. De meeste pathogene DNA-afwijkingen (varianten) die gevonden worden, zijn causaal voor erfelijk verhoogd LDL-cholesterol (familiaire hypercholesterolemie, FH) of erfelijk verhoogd triglyceriden (familiaire hypertriglyceridemie). Daarnaast worden vaak varianten gevonden die causaal zijn voor dysbetalipoproteïnemie (APOE-genotypering of dominante APOE-varianten), laag HDL-cholesterol (hypolipoproteïnemie), laag betalipoproteïnen (hypobetalipoproteïnemie; PCSK9, ANGPTL3 of IDOL/MYLIP genen), extreem laag betalipoproteïnen (abetalipoproteïnemie/APOB-deficiëntie; MTTP-gen) en de zeldzame aandoeningen cerebrotendineuze xanthomatose (CTX) en chylomicron retention disease.

Genen die betrokken kunnen zijn bij het (mede)veroorzaken van deze dyslipidemieën, worden in het Amsterdam UMC middels één pakket/experiment geverifieerd.

DNA-diagnostiek

Sinds mei 2016 vindt DNA-onderzoek plaats door middel van Next-Generation Sequencing (NGS). Hierbij worden met één test 29 verschillende genen gelezen (gesequenced) en beoordeeld op varianten. Deze genen zijn nauwkeurig geselecteerd door laboratoriumspecialisten omdat van deze genen een causaal verband met dyslipidemie duidelijk bewezen is. Als toevoeging op genen die dyslipidemie veroorzaken, is gekozen voor twee genen die invloed hebben op de werking van statines. Een veelvoorkomende afwijking in één van deze genen (*SLCO1B1*) kan er bijvoorbeeld voor zorgen dat statines niet goed worden geklaard, waardoor statine-intolerantie kan ontstaan. Alle aanvragen voor erfelijke dyslipidemie worden, ongeacht de specifieke aanvraag, voor alle 29 genen getest. Het uitvoeren van deze uitgebreide NGS-techniek en het beoordelen van de varianten, kost het laboratorium ongeveer 2-3 maanden.

Wanneer er al een familiale variant bekend is, wordt alleen het betrokken gebied van één bepaald gen gelezen en beoordeeld. Dit is veel sneller dan NGS en kan al binnen enkele weken worden uitgevoerd.

Al het DNA-diagnostiek op de afdeling klinische genetica van het Amsterdam UMC wordt uitgevoerd volgens de voor het laboratorium geldende kwaliteitscriteria.

Wanneer DNA-diagnostiek voor dyslipidemie

Het uitvoeren van DNA-diagnostiek is van belang om een correcte diagnose te kunnen stellen. Tevens kan DNA-diagnostiek voor (presymptomatische) familieleden belangrijk zijn, zodat zij weten of ze een verhoogd risico hebben op cardiovasculaire ziekten.

Met betrekking tot FH is er een puntensysteem aan de hand van een scoringstabel², welke de betrouwbaarheid van de klinische diagnose kan vergroten. Deze scoringstabel is opgesteld door het Netwerk van Nederlandse Lipidenklinieken ([Walma EP. et al. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:18-23](#)). Wanneer de score hoger dan 6 is, wordt DNA-diagnostiek aangeraden.

De aanvrager wordt verzocht om, alvorens patiëntenmateriaal op te sturen, na te gaan of de betreffende patiënt is verzekerd voor klinisch genetische zorg. Indien na uitvoering van het onderzoek de patiënt niet verzekerd blijkt, wordt de rekening naar de patiënt gestuurd. Zie voor meer informatie over de kosten www.jojo genetics/wp/dna-diagnostiek-en-opsporing-fh/kosten.

Vereisten voor opsturen monster

Om over voldoende DNA te beschikken voor de uitgebreide NGS-methode, heeft het laboratorium minimaal 2 buizen (totaal 12ml) EDTA-bloed nodig (buis met een paarse dop). Dit dient niet-gekoeld en goed verpakt verzonden te worden.

Materiaal dient verpakt en verzonden te worden volgens de verpakkingsrichtlijn PI650 en P904, zie <http://bvplatform.nl> (Selecteer "Transport") en <http://www.post.nl/zakelijk/post/diagnostische-monsters/> (Selecteer "Diagnostische zendingen" > "eisen") en volgens UN3373 voorschriften (zie www.un3373.com/info/regulations,

http://www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Documents/DGR52_PI650_EN.pdf).

Benodigd hiervoor is: absorptie-vel, blister, safety bag.

Belangrijk: monsters dienen voorzien te zijn van een deugdelijke identificatie (minimaal NAAM en GEBOORTEDATUM). Resultaten worden niet doorgestuurd naar LEEFH indien het informed consent van de patiënt ontbreekt.

Voor het versturen van het monster kunt u gebruik maken van een antwoordnummer (postzegel niet nodig):

*Amsterdam UMC
Laboratorium Genoomdiagnostiek
Klinische Genetica
Academisch Medisch Centrum (AMC), L01-158
Antwoordnummer 466
1100 WC AMSTERDAM*

Voor een goede beoordeling van de varianten is van belang om het formulier zo volledig mogelijk in te vullen. Met name lipidenwaarden zijn van belang bij het beoordelen van varianten waarvan de pathogeniciteit nog onduidelijk is.

Uitslag

Varianten die met het NGS- of familieonderzoek worden gevonden, worden zorgvuldig beoordeeld door een laboratoriumsPECIALIST klinische genetica. Alle varianten die gevonden worden in de 29 genen worden gerapporteerd in de uitslag, ongeacht het type dyslipidemie dat is aangevraagd. Varianten worden beoordeeld volgens opgestelde internationale [richtlijnen](#), waarbij deze een score krijgen van klasse 1 t/m 5. Hierbij wordt onder andere rekening gehouden met de eigenschappen van de variant (oa. positie van de variant in het gen/eiwit, conservering tussen organismen, grootte van de aminozuurverandering als gevolg van de DNA-verandering), frequentie van de variant in controlepopulaties, lipidenprofielen van patiënten waarbij de variant eerder is gedetecteerd en eventuele wetenschappelijke literatuur over de variant.

Klasse 1 & 2 betekenen respectievelijk "zeker niet-pathogeen" en "waarschijnlijk niet-pathogeen".

Varianten uit deze klassen worden niet gerapporteerd in de uitslagbrief.

Klasse 4 & 5 betekenen respectievelijk "waarschijnlijk pathogeen" en "zeker pathogeen". Deze varianten worden altijd met specifieke toelichting gerapporteerd in de uitslagbrief.

Klasse 3 hangt er tussen in en betekent "pathogeniciteit onduidelijk". Dit betekent dat er niets tot weinig over de variant bekend is in de wetenschappelijk literatuur en dat de variant nooit of slechts enkele keren eerder in het laboratorium is gevonden. De kans dat een variant daadwerkelijk pathogeen is, is net zo groot als de kans dat deze niet pathogeen is. Klasse 3 varianten worden alleen in de uitslagbrief vermeld indien het fenotype van de patiënt bij de bijbehorende dyslipidemie past.

Omdat het uitgebreide NGS-onderzoek relatief nieuw is, worden er veel nieuwe varianten gevonden.

Deze worden veelal gecategoriseerd als klasse 3, omdat er vaak nog weinig over bekend is. In het belang van uw patiënt, en eventuele toekomstige patiënten met deze variant, is het daarom belangrijk het formulier zo volledig mogelijk in te vullen en met name de lipidenwaarden van de patiënt te vermelden. Daarnaast is dit ook belangrijk om bepaalde varianten en dyslipidemieën beter te kunnen begrijpen en daarmee beter te kunnen beoordelen. Het komt namelijk regelmatig voor dat patiënten die klinisch verdacht zijn voor FH, op basis van de gevonden DNA-afwijking een andere dyslipidemie blijken te hebben, zoals bijvoorbeeld hypertriglyceridemie. Deze gevonden varianten worden in dit geval ook, met uitleg, vermeld in de uitslagbrief.

De resultaten in de vorm van onderzoeksuitslagen, adviezen, informatie of welke andere vorm dan ook, worden door het laboratorium doorgaans in schriftelijke vorm aangeleverd. Alle bij de analyse van een monster verkregen gegevens vallen onder het medisch beroepsgeheim. Het laboratorium kan patiëntenmateriaal volgens de richtlijnen (Code Goed Gebruik van Lichaamsmateriaal 2011 van de FMWV en Research Code AMC-VUmc) bewaren en gebruiken voor verder wetenschappelijk onderzoek in lijn met de oorspronkelijke diagnostische vraagstelling en voor het ontwikkelen van nieuwe en het verbeteren van bestaande technieken.

Uitslag naar LEEFH voor familieonderzoek FH

Indien de aanvraag via LEEFH is binnen gekomen, of wanneer de patiënt middels het informed consent goedkeuring heeft gegeven om de uitslag door te geven aan LEEFH, wordt de uitslag zowel naar de behandelend arts als naar LEEFH gestuurd. Op deze manier kan LEEFH contact opnemen met de patiënt en indien akkoord, ervoor zorgen dat er familieonderzoek gestart wordt. Familieonderzoek wordt alleen door LEEFH gestart indien de variant FH veroorzaakt, dus aanwezig is in het *LDLR*- (low-density lipoproteïne receptor), *APOB*- (apolipoproteïne B) of *PCSK9*-gen (Proteïne convertase subtilisin/kexin type 9).

Familieonderzoek dyslipidemie

Familieonderzoek is belangrijk voor presymptomatische patiënten die mogelijk, zonder dat zij het weten, een verhoogd cardiovasculair risico hebben. Bijkomend helpt dit het laboratorium om klasse 3 varianten beter te kunnen beoordelen (dus mogelijk naar een duidelijkere klasse 2 of 4 kunnen schalen), omdat er gekeken kan worden naar de segregatie van de variant met dyslipidemie. Met een betere beoordeling kunnen we duidelijkheid verschaffen voor de patiënt. Voor deze betere beoordeling zijn wel de lipidenprofielen van de familieleden nodig.

Familieonderzoek voor andere dyslipidemieën dan FH is ook zeker mogelijk, maar verloopt niet via LEEFH. De behandelend arts of huisarts kan hiervoor zelf een aanvraag indienen via het standaard [aanvraagformulier](#) voor DNA-diagnostiek. Familieonderzoek naar dyslipidemie is in het Amsterdam UMC kosteloos.