

Genotype - fenotype relatie in congenitale sideroblastaire anemie

Gepubliceerd: 16-06-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De familie, beschreven in een artikel uit 1987, is recent opnieuw geïdentificeerd. Het betreft een asymptomatische afwijking: er lijkt geen sprake van anemie of secundaire ijzerstapeling. Het in kaart brengen van deze familie heeft een tweeledig...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33231

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genotype - fenotype relatie in congenitale sideroblastaire anemie

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

congenitale sideroblastaire anemie, erfelijke bloedarmoede met ijzerstapeling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Congenitale sideroblastaire anemie, Fenotype, Genotype

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Welk gendefect is verantwoordelijk voor de sideroblastaire afwijkingen, eerder vastgesteld in deze familie?

Secundaire uitkomstmaten

In hoeverre is het fenotype (Hb, MCV, ijzerparameters, GDF-15, hepcidine, HFE mutatie) gecorreleerd aan het genotype?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitale sideroblastaire anemiën zijn erfelijke vormen van anemie, welke uiteindelijk kunnen leiden tot secundaire ijzerstapeling. Omdat deze ziektebeelden relatief weinig voorkomen, is het vaak lastig om deze tijdig te herkennen. Dat kan leiden tot een vertraagde of suboptimale behandeling van patiënt en/of zijn familieleden. Vroegtijdige erkenning en juiste behandeling kunnen secundaire orgaanschade voorkomen.

Sideroblastaire anemie wordt gekenmerkt door ringsideroblasten in het beenmergaspiraats, welke mitochondriële ijzerstapeling weergeven. De erythropoëse is ineffectief, hetgeen kan leiden tot secundaire ijzerstapeling in diverse organen, zoals lever, hart en pancreas. Soms zijn patiënten bloedtransfusieafhankelijk, hetgeen ijzerstapeling zal verergeren. Uiteindelijk kan dit de morbiditeit en mortaliteit van patiënten beïnvloeden.

Het is gebleken dat niet altijd bekend is welke mutatie verantwoordelijk is voor de aandoening. In de jaren 80 van de vorige eeuw is een familie in Nederland reeds gediagnosticeerd met ringsideroblasten in het beenmergaspiraats en Pappenheimerbodies in het perifere bloed, zonder aanwijzingen voor anemie. Een oorzaak hiervoor werd destijds niet gevonden.

Omdat de laatste jaren steeds meer bekend geworden is welke eiwitten een rol spelen in het ijzermetabolisme, biedt dit nieuwe mogelijkheden om oorzaken op te sporen. Tevens is de laatste jaren bekend geworden dat een te laag hepcidine, een eiwit-hormoon geproduceerd in de lever, verantwoordelijk is voor

een deel van de secundaire ijzerstapeling in thalassemie-patiënten, die ook bekend zijn met een ineffektieve erythropoëse. In hoeverre een te laag hepcidine ook een rol speelt bij secundaire ijzerstapeling bij congenitale sideroblastaire anemie is nog onbekend.

Doel van het onderzoek

De familie, beschreven in een artikel uit 1987, is recent opnieuw geïdentificeerd. Het betreft een asymptomatische afwijking: er lijkt geen sprake van anemie of secundaire ijzerstapeling. Het in kaart brengen van deze familie heeft een tweeledig doel:

1. Beoordelen in hoeverre de familieleden toch een anemie hebben ontwikkeld en in hoeverre er aanwijzingen zijn voor secundaire ijzerstapeling,
2. Oस्पoren van een eventueel gendefect als bijdrage aan meer inzicht over dit ziektebeeld en de (patho)fysiologie van het ijzermetabolisme in het algemeen en event een erfelijkheidsadvies voor de familie.

Onderzoeksopzet

Studieprotocol

1. Familieleden worden door een huisarts opnieuw in kaart gebracht. Middels bijgevoegde informatiebrief worden zij door ondergetekenden uitgenodigd voor een bijeenkomst.
2. Deze bijeenkomst zal op een avond worden gehouden in een huisartsenpraktijk in de regio. Op deze bijeenkomst zal allereerst de achtergrond van de ziekte en het onderzoek worden uitgelegd. Vervolgens zullen de deelnemers gevraagd worden een vragenlijst in te vullen en informed consent te tekenen. Als het informed consent dat toelaat, wordt bloed afgenomen.

Hoeveelheden:

- 1 x 3ml EDTA-buis (paars)
- 2 x 3 ml Li-heparine (lichtgroen)
- 1 x 8,5ml stolbuis (okergeel)
- 2 x 10ml EDTA-buis (paars)

Bepalingen:

- Hb, Ht, MCV, MCH, RDW, RBC, reticulo*s, leuko*s en diff, trombo*s
- Hepcidin, GDF-15, epo, sTfR
- IJzer, TIJBC, %verz, CRP, ALAT, LDH, GGT, ferritine
- Free Erythrocyte Porphyrin, protoporphyrin IX
- C282Y en H63D mutaties in het HFE-gen
- DNA diagnostiek naar kandidaatgenen (eventueel mapping in samenwerking met Harvard Medical School)

3. Uitslagen worden gerapporteerd aan de huisarts van de deelnemer indien deze daarvoor toestemming geeft, met indien van toepassing, een advies tot verwijzing naar een specialist.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: venapunctie

Risico: zeer klein

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 8
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 8
6500 HB Nijmegen
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Familieleden in een bekende familie met sideroblastaire anemie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 26-08-2009

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-06-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL27580.091.09