

Hereditaire hemolytische anemie is een verzamelnaam voor een groot aantal, veelal zeldzame, erfelijke stoornissen die uiteindelijk resulteren in een verkorte overlevingsduur van de rode bloedcel. Deze hemolyse kan acuut zijn of chronisch, waarbij er een groot verschil is in klinisch beeld. Een belangrijk deel van deze stoornissen wordt veroorzaakt door:

- een defect in de rode bloedcelmembraan (e.g. sferocytose)
- een veranderde hydratietoestand van de rode bloedcel (e.g. stomatocytose)
- een afwijkend en/of instabiel hemoglobine
- een verstoring van het energiemetabolisme van de rode bloedcel (e.g. pyruvaatkinasedeficiëntie)
- een verminderd vermogen tot tegengaan van oxidatieve stress (e.g. glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie).

Ten behoeve van de differentiaaldiagnostiek van hereditaire hemolytische anemie heeft ons laboratorium een groot aantal biochemische en genetische testen beschikbaar. Aanvragers binnen het UMC Utrecht kunnen deze testen rechtstreeks aanvragen in EZIS. Externe aanvragers dienen gebruik te maken van het aanvraagformulier "Hereditaire Hemolytische Anemie"

Stoornissen van de membraan en/of de hydratietoestand

- Osmotische gradiënt ektacytometrie. Met behulp van een Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LoRRca) wordt de vervormbaarheid van de rode bloedcel gemeten onder wisselende osmotische omstandigheden. Met deze methode wordt informatie verkregen over de verhouding membraan(oppervlak) t.o.v. volume, de maximale deformabiliteit, en de hydratietoestand van de rode bloedcel. Erythrocytaire membraanstoornissen zoals sferocytose, elliptocytose, pyropoikilocytose, en diverse vormen van stomatocytose tonen met deze methode een uniek afwijkend profiel.
- Eosine-5-maleimide (EMA) test. Met behulp van FACS wordt de EMA-bindingscapaciteit van de rode bloedcel gemeten. Een verminderd EMA signaal duidt op membraanverlies ten gevolge van een membraanstoornis.
- Osmotische resistentietest (of: osmotische fragiliteitstest)
- Genpanel erythrocytaire membraanstoornissen. Met behulp van Next Generation Sequencing technieken wordt DNA sequentieanalyse uitgevoerd op de 7 genen die het meest betrokken zijn bij een erythrocytaire membraanstoornis, te weten: *SPTA1* (α -spectrine), *SPTB* (β -spectrine), *ANK1* (ankyrine), *SLC4A1* (band 3), *EPB41* (eiwit 4.1), *EPB42* (eiwit 4.2), en *RHAG* (Rhesus-geassocieerd glycoproteïne).

Instabiel hemoglobine

- Vitale kleuring op inclusion bodies in de rode bloedcel (geprecipiteerd hemoglobine)
- DNA sequentie analyse van *HBB* (β -globine), *HBA1* (α_1 -globine), en *HBA2* (α_2 -globine)

Enzymdeficiënties

- Activiteitsmeting van enzymen betrokken bij het energiemetabolisme of de anti-oxidatieve respons: hexokinase, glucosefosfaatisomerase, fosfofructokinase, aldolase, triosefosfaatisomerase, fosfoglyceraatkinase, pyruvaatkinase,

- adenylaatkinaze, adenosinedeaminase, glucose-6-fosfaatdehydrogenase en glutathionreductase.
- Gereduceerd glutathion (GSH) en glutathion-instabiliteit. Na incubatie van de rode bloedcel met een sterk oxiderend middel wordt de hoeveelheid GSH bepaald. Een te grote daling in het GSH gehalte duidt op een verminderd vermogen van de rode bloedcel om oxidatieve stress tegen te gaan.
- DNA sequentie analyse van *HK1* (hexokinase), *GPI1* (glucosefosfaatisomerase), *PFKM* (fosfofructokinase), *PGK1* (fosfoglyceraatkinase), *PKLR* (pyruvaatkinase), pyrimidine-5'-nucleotidase (*NT5C3A*), en *G6PD* (glucose-6-fosfaatdehydrogenase).

Diamond-Blackfan-anemie, methemoglobinemie, en congenitale secundaire erythrocytose

- Enzymactiviteitsmeting van adenosinedeaminase bij verdenking Diamond-Blackfan-anemie.
- DNA sequentie analyse van *CYB5R3* (cytochroom-b5-reductase) bij verdenking congenitale methemoglobinemie.
- Enzymactiviteitsmeting van bisfosfoglyceraatmutase bij verdenking congenitale secundaire erythrocytose (zie ook informatie over "Congenitale Secundaire Erythrocytose" op deze site).

Nieuwe diagnostiek

- Wij werken voortdurend aan de ontwikkeling van nieuwe diagnostisch relevante testen. Momenteel zijn in ontwikkeling:
 - purine/pyrimidine nucleotide ratio voor enzymstoornissen van het nucleotidemetabolisme van de rode bloedcel, in het bijzonder pyrimidine-5'-nucleotidasedeficiëntie.
 - Intracellulaire meting van Na^+ , K^+ en Ca^{2+} , ten behoeve van de diagnostiek van stoornissen van de ionhomeostase.
 - GSH/GSSG ratio, ten behoeve van de diagnostiek van stoornissen in het glutathionmetabolisme.
- Op researchbasis is reeds DNA onderzoek mogelijk voor *PIEZO1* (hereditaire xerocytose), *GATA1* (o.a. dyserythropoëtische anemie, thrombopenie, DBA), *CDAN1* (CDA type I), en *KLF1* (o.a. nonsferocyttaire hemolytische anemie).

Wij proberen het onderzoek zo gericht en efficiënt mogelijk uit te voeren. Daartoe ontvangen wij graag relevante klinische gegevens en laboratoriumuitslagen. Vult u daarom ook de achterzijde van het aanvraagformulier in.

Voor nader inhoudelijk overleg m.b.t. een aanvraag kunt u contact opnemen met
Dhr. dr. Richard van Wijk, Stafid
Telefoon: 088 75 58483 | 06 5012 4574
E-mail: R.vanWijk@umcutrecht.nl

Voor logistieke vragen en het maken van afspraken voor het inzenden van materiaal kunt u contact opnemen met:
Mw. ing. Eline Liesting, Hoofdanalist
Telefoon: 088 - 75 58681 (pgsm 73530)
E-mail: E.Liesting@umcutrecht.nl