

BChE

Bepaling

Pseudocholinesterase (BChE) genotypering

Varianten: A, K, F1, F2, H, J en Sc

Klinische informatie

Ongeveer 1:1.250 patiënten heeft een verlaagde pseudocholinesterase activiteit. De helft hiervan wordt genetisch veroorzaakt door de aanwezigheid van 2 variant allelen. Andere factoren die een verlaagde pseudocholinesterase-activiteit geven zijn maligniteiten, ontstekingen, zwangerschap en blootstelling aan pesticiden. Het meest voorkomende variant allel coderend voor afwezigheid van activiteit is het A (A-typische) allel. Aanwezigheid van deze variant werd vroeger met name enzymatisch aangetoond met behulp van een dibucaïne test, waarbij pseudocholinesterase activiteit in aanwezigheid van dibucaïne wordt gemeten. De inactieve varianten F1 en F2 werden ook enzymatisch aangetoond, en staan bekend als Fluoride-resistente vormen. Ook H en J allelen coderen voor inactief enzym. De K-variant codeert voor een licht verminderde (30%) pseudocholinesterase activiteit, en wordt vaak gevonden in combinatie met de A-variant (als een AK haplotype). Afwezigheid van varianten wordt aangeduid met U (=Usual variant).

Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Succinylcholine, mivacurium

Methode

Duplo analyse (TaqMan, met bevestiging middels PCR-RFLP of DNA sequencing) op A, K, F1, F2, H, J en Sc.

Materiaal

EDTA-bloed (4 mL). Opslag in koelkast (max. 5 dagen), verzenden kan bij kamertemperatuur. Bij een aanvraag voor deze test dient ook een serumbuis te worden verstrekt voor het bepalen van de enzymatische pseudocholinesterase-activiteit (normaalwaarden (mannen) 6.6-13.9 kU/L (vrouwen) 4.6-11.6 kU/L).

Uitkomst van de test

Normaal U/U (= geen A, K, F1, F2, H, J of Sc-variant aanwezig)

Intermediair U/A, U/F1, U/F2, U/H, U/J, U/Sc

Deficiënt A/A, A/F1, A/F2, A/H, A/J, F1/F1, F1/F2, F1/H, F1/J, F1/Sc, etc

De K-variant wordt vaak gevonden samen met de A-variant, en is 1 haplotype. Vooralsnog wordt aanwezigheid van de K-variant niet geassocieerd met ernstige pseudocholinesterase deficiëntie.

Heterozygoten hebben mogelijk een iets verlengde apneu op succinylcholine en mivacurium, maar deze middelen zijn niet op voorhand gecontra-indiceerd in deze patiënten. De Sc-variant geeft een normale enzymactiviteit in vitro, maar is wel degelijk deficiënt in vivo.

Referentiewaarden

1:2.500 is genetisch deficiënt voor pseudocholinesterase.

Gen	Chr	SNP	rs-nummer	Allel*	Activiteit*	SNP freq. Caucasianers				SNP freq. Afrikanen				SNP freq. Aziaten			
						MAF**	wt	het	hom	MAF**	wt	het	hom	MAF**	wt	het	hom
BCHE	3	209A>G	rs1799807	A	verminderd	1,8%	96%	4%	0%	<0,1%	-	-	-	0%	-	-	-
		1615G>A	rs1803274	K	verminderd	12,8%	67%	31%	1,7%	16%	68%	32%	0%	13%	-	-	-
		7238C>T	rs28933389	F1	verminderd	0,1%	-	-	-	0%	-	-	-	0,1%	-	-	-
		1169G>T	rs28933390	F2	verminderd	0,8%	-	-	-	0%	-	-	-	0%	-	-	-
		424G>T	-	H	verminderd	<0,1%	-	-	-	0%	-	-	-	0%	-	-	-
		1490A>T	rs121918556	J	verminderd	0,3%#	-	-	-	0%	-	-	-	0%	-	-	-
		551C>T	-	Sc	verminderd	0,6%	-	-	-	0%	-	-	-	0%	-	-	-

Bron: *Goodall et al. 2004 Ann Clin Biochem; **dbSNP; #Jensen et al. 2012

Interpretatie en consequenties voor therapie

Patiënten met 2 inactieve allelen zijn deficiënt voor pseudocholinesterase, en zullen bij gebruik van de spierverslappers succinylcholine en mivacurium zeer lang (tot zelfs 6 uur) apneu laten zien. Bij vaststelling van pseudocholinesterase-deficiëntie dienen mivacurium en succinylcholine daarom niet gebruikt te worden.

Meestal wordt na vaststelling van genetische pseudocholinesterase-deficiëntie ook screening geadviseerd aan familieleden.

Gevoeligheid en beperkingen

Detecteert de meest voorkomende genetische oorzaken van pseudocholinesterase-deficiëntie. Traag metabolisme als gevolg van zeldzamere DNA varianten kan niet 100% worden uitgesloten.

Bepalingsfrequentie

2 keer per week (start analyse maandag- en woensdagochtend).

Literatuur:

1. Goodall R; Association of Clinical Biochemists Analytical Investigations Standing Committee. Cholinesterase: phenotyping and genotyping. Ann Clin Biochem. 2004 Mar;41(Pt 2):98-110. Review.