

# TPMT genotypering

*Synoniem: Thiopurine S-methyltransferase, Azathioprine*

## Afname

Afname voorkeur: EDTA bloed (paars)

Afname volume: 4 ml

Afname condities: geen

Opslag condities: +4°C

Verzend condities: geen

Buizenpoststation: 502

Terugmeldtijd: 3 weken

Frequentie: 1x per 2 weken



## Wanneer vraagt u deze test aan?

Bij het starten van thiopurine medicatie zoals bijv. Imuran

## Wat wordt getest?

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) eiwit katalyseert de S-methylatie (inactivatie) van mercaptopurine, azathioprine en thioguanine. Het TPMT gen kan genetische polymorfismen bevatten. Ongeveer 11 % van de patiënten hebben verminderde TPMT activiteit door een mutatie in 1 allel. Ongeveer 0,3% van de patiënten hebben een TPMT-deficiëntie als gevolg van autosomale overerving van de mutatie, waarbij beide allelen een mutatie bevatten. Wanneer deze patiënten een standaard dosis thiopurine medicatie (bv. Imuran) krijgen, stapelt thioguanine zich op in hematopoëtisch weefsel. Deze stapeling kan leiden tot ernstige en soms fatale myelosuppressie (onderdrukking van de beenmergfunctie, dit uit zich o.a. in lage leukocyten aantallen).

Voor de TPMT genotypering worden de drie meest voorkomende mutaties (95%) in het TPMT gen geanalyseerd. Deze "single nucleotide polymorfismen (SNP)" zijn TPMT 238 G→C, TPMT 460 G→C en TPMT 719 A→G m.b.v. PCR techniek.

## Hoe vraagt u deze test aan?

Interne aanvragers kunnen de bepaling aanvragen in HiX. Externe aanvragers vragen de bepaling aan via het 'externe aanvraag formulier' en sturen het monster en aanvraagformulier naar:

Erasmus MC  
Wytemaweg 80  
3015 CN Rotterdam  
Laboratorium MDL  
kamer Nc-1022

## Hoe wordt deze test uitgevoerd?

Genomisch DNA van de patiënt wordt geïsoleerd uit EDTA bloed, waarna de 3 SNP's worden bepaald m.b.v. PCR techniek.

## Op welke manier krijgt u de uitslag van de test?

De uitslag is binnen drie weken na ontvangst van het monster bekend. Bij interne aanvragen van het Erasmus MC wordt de uitslag in Labtrain en HiX genoteerd. Bij externe aanvragen sturen wij u zo snel mogelijk de uitslag schriftelijk toe.

U krijgt als uitslag welke mutaties er in het TPMT gen van uw patiënt voorkomen.

## Referentiewaarden

Mutaties	Literatuur	Uitleg
Normaal	TPMT*1	Geen mutaties gevonden; 238(GG), 460(GG) en 719(AA) = normaal
TPMT 238 G→C	TPMT*2	238(GC) = heterozygoot of 238(CC) = homozygoot
TPMT 460 G→A en 719 A→G	TPMT*3A	460(GA) en 719(AG) = heterozygoot of 460(AA) en 719(GG) = homozygoot
TPMT 460 G→A	TPMT*3B	460(GA) = heterozygoot of 460(AA) = homozygoot
TPMT 719 A→G	TPMT*3C	719(AG) = heterozygoot of 719(GG) = homozygoot

Uitslag	Literatuur	Uitleg	Interpretatie
TPMT 238(GG), 460(GG), 719(AA)	TPMT*1/*1	Geen mutaties gevonden. De patiënt heeft naar alle waarschijnlijkheid twee maal een wildtype allel.	De patiënt heeft naar verwachting volledige TPMT activiteit.
TPMT 238(GC), 460(GG), 719(AA)	TPMT*1/*2	Deze patiënt is heterozygoot voor één van de mutaties en heeft één deficiënt of inactief allel en één wild type allel.	De patiënt heeft naar verwachting verminderde TPMT activiteit.
TPMT 238(GG), 460(GA), 719(AG) <sup>#</sup>	TPMT*1/*3A <sup>#</sup>		
TPMT 238(GG), 460(GA), 719(AA)	TPMT*1/*3B		
TPMT 238(GG), 460(GG), 719(AG)	TPMT*1/*3C		
TPMT 238(CC), 460(GG), 719(AA)	TPMT*2/*2	Deze patiënt is homozygoot voor één van de mutaties. Beide allelen zijn deficiënt of inactief.	De patiënt heeft naar verwachting geen of nauwelijks TPMT activiteit.
TPMT 238(GG), 460(AA), 719(GG)	TPMT*3A/*3A		
TPMT 238(GG), 460(AA), 719(AA)	TPMT*3B/*3B		
TPMT 238(GG), 460(GG), 719(GG)	TPMT*3C/*3C		
TPMT 238(GC), 460(GA), 719(AG)	TPMT*2/*3A	Deze patiënt is samengesteld heterozygoot. Op elk allel bevindt zich een andere mutatie. Beide allelen zijn deficiënt of inactief.	De patiënt heeft naar verwachting geen of nauwelijks TPMT activiteit.
TPMT 238(GC), 460(GA), 719(AA)	TPMT*2/*3B		
TPMT 238(GC), 460(GG), 719(AG)	TPMT*2/*3C		
TPMT 238(GG), 460(AA), 719(AG)	TPMT*3A/*3B		
TPMT 238(GG), 460(GA), 719(GG)	TPMT*3A/*3C		

Patiënten zonder mutaties (ongeveer 89% van de bevolking) in het TPMT gen hebben normale, volledige TPMT activiteit. Ongeveer 11% van de bevolking heeft in één van beide allelen een mutatie en is heterozygoot. Deze groep patiënten heeft een verminderde TPMT activiteit. Een klein percentage van de bevolking (zo'n 0,3%) is homozygoot voor een mutatie in het TPMT gen, daarbij zijn beide allelen gemuteerd. Het enzym vertoont dan geen of nauwelijks meetbare TPMT activiteit meer.

<sup>#</sup>Bij de aanwezigheid van TPMT 460 (GA) en 719 (AG) mutaties kan geen onderscheid gemaakt worden of de 2 mutaties op 1 allel liggen, dat verminderde TPMT activiteit tot gevolg heeft, of dat de 2 mutaties elk op een ander allel liggen, dat geen of nauwelijks TPMT activiteit tot gevolg heeft. Echter de kans dat TPMT 460 en 719 mutaties op 1 allel liggen is ongeveer 12.000x hoger, dan dat de mutaties op aparte allelen liggen.

De aanwezigheid van andere zeldzame DNA varianten in het TPMT gen, waardoor de patiënt geen of verminderde TPMT activiteit heeft kan niet 100% worden uitgesloten.

## Referenties

1. Ameyaw MM, Collie-Duguid ES, Powrie RH, Ofori-Adjei D, McLeod HL. Thiopurine methyltransferase alleles in British and Ghanaian populations. *Hum Mol Genet.* 1999 Feb;8(2):367-70.
2. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, Wong DR, Klungel OH, Verbeek AL, Hooymans PM, Peters WH, te Morsche RH, Newman WG, Scheffer H, Guchelaar HJ, Franke B; TOPIC Recruitment Team. Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015 Oct;149(4):907-17.
3. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, Iven H, Schmiegelow K, Branum E, O'Brien J, Weinshilboum R. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Jul;62(1):60-73.
4. Derijks LJJ. Thiopurines bij inflammatoire darmziekten, nieuwe strategieën voor optimalisering van farmacotherapie. *Medisch Journaal.* 2005; 34(3): 132-136.
5. Sanderson JD. TPMT Testing Before Starting Azathioprine or Mercaptopurine: Surely Just Do It? *Gastroenterology.* 2015 Oct;149(4):850-3.
6. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, Relling MV, Evans WE. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med.* 1997 Apr 15;126(8):608-14.
7. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et.al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. 2011 March 89;3: 387-391.