

Hematologie

Hemofilie B Leyden

Deze brochure is bedoeld voor patiënten met en draagsters van hemofilie B Leyden. Hemofilie type B Leyden is een variant van hemofilie B.

Bij hemofilie B is er sprake van een tekort aan één van de stollingsfactoren. Stollingsfactoren zijn nodig om bloed te laten stollen. Bij hemofilie B is er een tekort aan stollingsfactor IX (negen). Hierdoor treden makkelijk bloedingen op. Als er een bloeding ontstaat, is deze ook minder snel te stelpen.

Hemofilie B (Leyden) komt vooral bij mannen voor. Vrouwen kunnen draagster zijn. Met draagster wordt bedoeld dat vrouwen de ziekte kunnen doorgeven aan hun kinderen. Draagsters hebben meestal geen of milde symptomen van hemofilie.

Hemofilie B in het kort

Bij alle patiënten met hemofilie B wordt er door het lichaam onvoldoende van het stollingseiwit factor IX aangemaakt. De ernst van het tekort wisselt echter per patiënt. Het tekort aan factor IX hangt samen met de symptomen van hemofilie. Hoe minder factor IX in het bloed aanwezig is, hoe meer symptomen er zijn.

Er worden drie gradaties van hemofilie onderscheiden; ernstig, matig-ernstig en mild. Als er geen of vrijwel geen stollingsfactor IX wordt aangemaakt, spreekt men van ernstige hemofilie B. Als er een kleine hoeveelheid factor IX aanwezig is, spreekt men van matig-ernstige of milde hemofilie.

Bij patiënten met ernstige hemofilie kunnen zomaar bloedingen ontstaan. Er is vaak geen duidelijke aanleiding. We noemen dit 'spontane bloedingen'. Deze bloedingen treden vooral op in gewrichten en spieren. Bloedingen op deze plaatsen zijn pijnlijk en leiden tot lokale schade. Bij matig-ernstige hemofilie treden

bloedingen met name op bij verwondingen. Soms ook spontaan, maar over het algemeen minder vaak dan bij ernstige hemofilie. Bij milde hemofilie zijn er meestal alleen bloedingen bij operaties of ongevallen.

Hoeveelheid stollingsfactor

De hoeveelheid stollingsfactor IX in het bloed, wordt uitgedrukt als percentage van normaal. Personen zonder hemofilie hebben gemiddeld 100% factor IX. Bij patiënten met hemofilie is dat veel minder:

- Ernstige hemofilie: minder dan 1% factor IX.
- Matig-ernstige hemofilie: tussen de 1 en 5% factor IX.
- Milde hemofilie: meer dan 5% factor IX.

Opvallend is dat een kleine hoeveelheid stollingsfactor al kan leiden tot minder bloedingen. Het verschil tussen 0% of 5% lijkt klein, maar kan in symptomen veel verschil maken.

De variant B Leyden

Hemofilie B, ook het type B Leyden, is een aangeboren aandoening. Patiënten met hemofilie B houden gedurende hun hele leven een tekort aan stollingsfactor IX. De gradatie verandert niet. Dat betekent dat een ernstige hemofilie op kinderleeftijd, ook een ernstige hemofilie op volwassenleeftijd zal zijn. Datzelfde geldt voor een matig-ernstige of milde hemofilie.

Hemofilie B Leyden is hierop een uitzondering. Patiënten met hemofilie B Leyden worden geboren met een matig-ernstig tekort aan factor IX. Vanaf ongeveer 15-jarige leeftijd begint het lichaam echter toch factor IX aan te maken. Hierdoor stijgt de hoeveelheid factor IX in het bloed met gemiddeld 4 – 5% per jaar.

Deze stijging gaat door tot de leeftijd van 20 jaar, soms langer. Hierdoor is er op volwassen leeftijd vaak tenminste 20% van de normale hoeveelheid factor IX aanwezig. Dat is nog altijd lager dan bij mensen zonder hemofilie, maar hoog genoeg om de meeste bloedingen te voorkomen.

Patiënten met hemofilie B Leyden worden dus geboren met matig-ernstige hemofilie B en hebben op volwassen leeftijd milde hemofilie B. De symptomen van de aandoening worden daarmee minder.

Gaat hemofilie B Leyden over?

Bij hemofilie B Leyden veranderen de symptomen gedurende het leven. De stijging van factor IX kan dusdanig zijn, dat er op volwassen leeftijd geen klachten van hemofilie B meer zijn. Het lijkt dan alsof de ziekte 'over' is.

Toch blijft het factor IX gehalte altijd lager dan bij mensen zonder hemofilie. Op volwassen leeftijd kunnen er daarom nog steeds bloedingen optreden bij operaties of ongelukken. Daarnaast is het belangrijk om te weten dat hemofilie B Leyden van ouder op kind kan worden doorgegeven, ook als er bij de ouder geen symptomen meer zijn. Bij een jongetje met hemofilie B Leyden begint de aandoening dan opnieuw met een matig-ernstige vorm, die ook weer rond de puberteit mild wordt.

Waarom wordt er vanaf de puberteit wel factor IX aangemaakt?

Het antwoord op deze vraag heeft te maken met genen. Een gen is een stukje erfelijk materiaal dat zorgt voor het maken van eiwitten, bijvoorbeeld stollingsfactor IX. Een gen functioneert alleen goed als het 'aan' staat. Bij hemofilie B Leyden staat het gen bij de geboorte niet volledig 'aan'. Tijdens de puberteit wordt het gen toch voor een deel geactiveerd. Hierdoor gaat het lichaam langzaam meer factor IX maken.

Omdat het gen wordt aangezet rond de puberteit, denkt men dat het groeihormoon hierin een rol speelt of het mannelijke geslachtshormoon (testosteron).

Hoe vaak komt hemofilie B Leyden voor?

In Nederland wonen ongeveer 250 mensen met hemofilie B. Van deze groep zijn er enkele tientallen mensen die de variant B Leyden hebben. Hemofilie B Leyden werd voor het eerst opgemerkt bij een groep jongemannen uit Drenthe. Onderzoek toonde aan dat het merendeel van deze jongemannen uiteindelijk familie van elkaar was, via een enorme stamboom.

Inmiddels zijn er over de hele wereld patiënten met hemofilie B Leyden bekend. Het gaat om onafhankelijke families (dat wil zeggen: zonder bloedverwantschap) in verschillende landen.

Hemofilie B Leyden is heel zeldzaam. Hierdoor kennen ook niet alle medisch specialisten deze aandoening. Het is verstandig dat u zelf uw behandeld arts op de hoogte brengt van uw aandoening.

Waar komt de naam vandaan?

Hemofilie werd al in 1800 voor het eerst beschreven, maar de variant B Leyden pas in 1970. Een groep Nederlandse dokters was opgevallen dat onder hun jonge patiënten met hemofilie, een deel op volwassenleeftijd geen bloedingen meer had. De dokters werkten bijna allemaal in het universiteitsziekenhuis van Leiden. Dat verklaart de naam die de dokters aan de bijzondere variant gaven; Leiden wordt in het Engels als Leyden geschreven.

Erfelijke aandoening

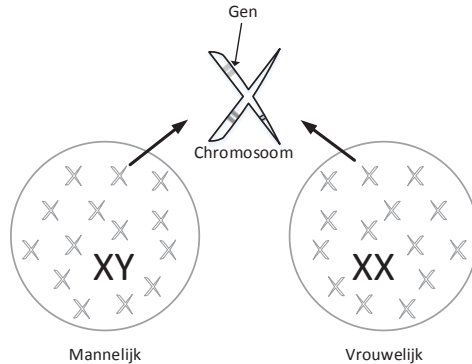
Hemofilie (B Leyden) is een erfelijke aandoening. Dat betekent dat de aandoening kan worden doorgegeven van ouder op kind. Bij erfelijke aandoeningen spelen genen een rol. Genen bestaan uit DNA en bepalen je eigenschappen. Iedereen wordt geboren met genen van zijn vader en genen van zijn moeder.

Soms bevat een gen een fout. Zo'n fout heet een mutatie. Door een mutatie kan een gen niet goed functioneren. Men spreekt van een 'gemuteerd gen' en dat kan leiden tot een ziekte. Bij hemofilie B Leyden zit er een mutatie in het gen dat zorgt voor het aanmaken van stollingsfactor IX. Door die mutatie kan het gen niet volledig worden 'aangezet'. Een gen dat niet helemaal 'aan staat' kan ook niet voldoende eiwitten, zoals stollingsfactoren, laten aanmaken. Patiënten met hemofilie en draagsters kunnen het gemuteerde gen doorgeven aan hun kinderen.

In deze brochure staat meer informatie over overerving. Ook is meer informatie te vinden op de site van het Nationaal Informatiecentrum Erfelijkheid (zie laatste pagina van deze brochure).

Waarom hebben mannen hemofilie en zijn vrouwen draagster?

Iedere cel in ons lichaam bevat genen. De genen liggen bij elkaar in chromosomen. De chromosomen zijn een soort 'pakketjes van genen'. Er zijn in elke cel 46 chromosomen (pakketjes) aanwezig. Hiervan zijn twee chromosomen bijzonder, omdat zij het geslacht bepalen. We noemen deze geslachtschromosomen: X- en Y-chromosomen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen. Mannen hebben één X- en één Y-chromosoom.



Deze tekening laat een vereenvoudigde weergave zien van chromosomen in een cel. Cellen bevatten 46 chromosomen. Chromosomen bestaan uit genen. De chromosomen liggen in paren van twee bij elkaar; er zijn dus 23 chromosomenparen. In de tekening zijn slechts enkele chromosomenparen ter voorbeeld getekend. Twee chromosomenparen vallen op: XY en XX. Dit zijn de chromosomen die het geslacht bepalen.

Het gen dat zorgt voor het aanmaken van stollingsfactor IX ligt op het X-chromosoom. Bij hemofilie B Leyden staat dit gen dus niet volledig 'aan' door een mutatie. Die mutatie kan voorkomen bij zowel mannen als vrouwen.

Mannen hebben hierdoor de symptomen van hemofilie. Zij hebben immers maar één X-chromosoom en dat chromosoom heeft een mutatie. Bij hemofilie B Leyden worden de symptomen milder op volwassen leeftijd. Toch blijft het gemuteerde gen aanwezig en wordt het door mannen doorgegeven aan hun dochters.

Vrouwen met het gemuteerde gen hebben soms milde, maar meestal geen symptomen van hemofilie. Dat komt omdat zij twee X-chromosomen hebben. Het X-chromosoom zonder mutatie kan wel stollingsfactor IX aan laten maken. De hoeveelheid van stollingsfactor IX is bij deze vrouwen vaak verlaagd, maar meestal hoog genoeg om symptomen te voorkomen. Zij worden

‘draagsters’ genoemd, omdat zij wel het gemuteerde gen bij zich dragen. Ook zij kunnen dit dus doorgeven aan hun kinderen.

Hoe werkt de overerving van hemofilie?

Ouders geven aan hun kinderen de helft van hun chromosomen door. Kinderen ontvangen 23 chromosomen van hun vader en 23 chromosomen van hun moeder. Zo ontstaat weer het normale aantal chromosomen: 46.

Ook van de geslachtschromosomen wordt dus de helft doorgegeven. Dat betekent dat vrouwen één van beide X-chromosomen doorgeven aan hun kind. Mannen geven óf het X-chromosoom óf het Y-chromosoom door. Als het kind van vader het Y-chromosoom krijgt, wordt het een jongetje. Als het kind van vader het X-chromosoom krijgt, wordt het een meisje. Vader bepaalt dus het geslacht. Welke chromosomen vader en moeder precies doorgeven, hangt af van toeval.

Zoals eerder aan bod is gekomen, wordt hemofilie B Leyden veroorzaakt door een mutatie van het gen voor stollingsfactor IX. Dit gen ligt op het X-chromosoom. Hemofilie B Leyden wordt daarom een ‘X – gebonden ziekte’ genoemd. Dat betekent dat de ziekte kan worden doorgegeven van ouder op kind via het X-chromosoom. Hieronder wordt uitgelegd wat dat betekent voor mannen met hemofilie en voor vrouwen die draagster zijn.

Mannen met hemofilie

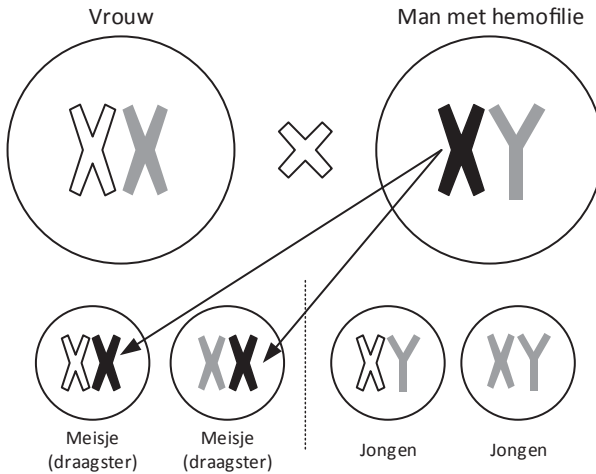
Mannen geven het Y-chromosoom door aan hun zoons. Zoons van mannen met hemofilie B Leyden krijgen dus nooit het gemuteerde X-chromosoom. Zoons van mannen met hemofilie B Leyden krijgen dus zelf geen hemofilie. Dochters van mannen met hemofilie B Leyden krijgen daarentegen altijd het X-chromosoom met mutatie en zijn daardoor altijd draagsters.

De overerving voor mannen met hemofilie is schematisch weergegeven in tekening A.

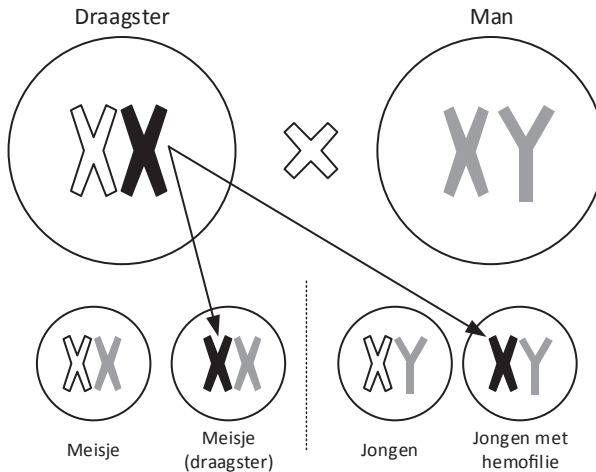
Draagsters

Draagsters geven ofwel het 'gezonde' X-chromosoom door aan hun kind, ofwel het gemuteerde X-chromosoom. Hierdoor hebben zoons van draagsters 50% kans om hemofilie B Leyden te hebben. Er is ook 50% kans dat zij deze ziekte niet hebben. Dochters van draagsters hebben 50% kans om zelf ook draagster te zijn.

De overerving voor draagsters is schematisch weergegeven in tekening B.



Tekening A



Tekening B

Tekening A en B laten zien dat er bij overerving vier soorten 'combinaties' van X- en Y-chromosomen mogelijk zijn. Vrouwen geven 1 van beide X-chromosomen door, mannen geven óf het X- óf Y-chromosoom door. Bij twee van de vier combinaties wordt er een meisje geboren, bij de andere twee combinaties een jongetje. De kans op een meisje of jongetje is dus inderdaad: 50%.

Tekening A geeft de overerving weer bij mannen met hemofilie. Tekening B geeft de overerving weer bij draagsters van hemofilie. Het zwarte X-chromosoom stelt het X-chromosoom voor met de mutatie (fout) in het gen dat zorgt voor de productie van stollingsfactor IX. Tekening A: Alle meisjes die worden geboren, zijn draagster. Alle jongetjes die worden geboren, hebben geen hemofilie. Tekening B: Elk meisje dat wordt geboren heeft 50% kans om draagster te zijn. Elk jongetje dat wordt geboren heeft 50% kans op hemofilie.

Hoe weet ik dat ik hemofilie B Leyden heb of draagster ben?

Vaak is al bekend dat hemofilie B Leyden in de familie voorkomt. De diagnose wordt dan al voor de geboorte gesteld. Soms wordt de diagnose gesteld bij een patiënt bij wie geen hemofilie in de familie voorkomt. Er zijn dan meestal bloedingen, waardoor de arts

denkt aan de mogelijkheid van hemofilie. Vervolgens wordt met bloedonderzoek duidelijk dat het om hemofilie B gaat. DNA-onderzoek is nodig om aan te tonen dat het specifiek om de variant B Leyden gaat.

Dochters van mannen met hemofilie zijn altijd draagster. Bij hen wordt bloedonderzoek gedaan om te kijken of ze zelf misschien ook een lage spiegel van stollingsfactor IX hebben. Ook wordt bij draagsters DNA-onderzoek gedaan. Dat is nodig om bij een zwangerschap het ongeboren kind ook te kunnen onderzoeken op hemofilie. Het DNA-onderzoek bij draagsters hoeft daarom pas op volwassen leeftijd plaats te vinden.

Andere meisjes en vrouwen in de familie kunnen draagster zijn, maar dat hoeft niet. Ook bij hen wordt op kinderleeftijd bloedonderzoek gedaan om te kijken of zij een lage spiegel van stollingsfactor IX hebben. Het is gebruikelijk om op ongeveer 16-jarige leeftijd DNA-onderzoek te doen om dragerschap definitief aan te tonen of uit te sluiten.

Behandeling

De behandeling van hemofilie B Leyden vindt plaats in een hemofiliebehandelcentrum. Hier werkt een team van professionals die gespecialiseerd zijn in de medische zorg rondom hemofilie en dragerschap. Bij hemofilie kan het tekort aan stollingsfactor worden aangevuld. Hemofiliepatiënten geven zichzelf dan met een injectie het stollingsfactor.

Er zijn twee vormen van behandeling:

- Profylactisch.
- On demand.

Bij een profylactische behandeling spuit de patiënt op vaste tijden, vaak 2-3 maal per week, stollingsfactor. Deze behandeling wordt toegepast bij patiënten met ernstige hemofilie en bij sommige patiënten met matig-ernstige hemofilie. Het heeft als doel om bloedingen in spieren en gewrichten zoveel mogelijk te voorkomen.

Bij patiënten met een milde hemofilie is het vaak voldoende om alleen stollingsfactor te spuiten als er een bloeding is opgetreden of als er een grote kans op een bloeding is. Bijvoorbeeld bij een operatie of bij verwondingen en valpartijen. Dit wordt on-demand behandeling genoemd.

De meeste kinderen met hemofilie B Leyden krijgen een on-demand behandeling. Bij sommige kinderen met hemofilie B Leyden wordt echter een profylactische behandeling gestart. Dat is afhankelijk van hoe vaak zij bloedingen hebben. Ouders zullen dan leren om een injectie te geven. Op latere leeftijd leren kinderen om dit zelf te doen.

Vanaf de puberteit kan de behandeling veranderen, afhankelijk van de stijging in factor IX. Op volwassenleeftijd is het alleen nodig om bij bloedingen en rondom medische ingrepen te behandelen.

Meer informatie over de behandeling van hemofilie is te vinden in de brochure 'Hemofilie' van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Patiënten (NVHP). Deze brochure staat ook op de website (zie laatste pagina van deze brochure).

Contact met het medisch team

Patiënten met hemofilie en draagsters hebben regelmatig een afspraak in het hemofiliebehandelcentrum. Soms is het nodig om ook buiten deze afspraken te overleggen met het medisch team.

Het is van belang dat u in de volgende situaties contact opneemt met de dienstdoend arts van het hemofiliebehandelcentrum (ook buiten kantoor tijden):

- Bij een ongeval of valpartij.
- Bij letsel aan het hoofd of een harde val op het hoofd.
- Bij medische ingrepen.
- Bij twijfel en/of vragen.

Informatie voor draagsters

Vrouwen met hemofilie B Leyden in de familie kunnen draagster zijn. Ook als het om verre familie gaat. Bij draagsters is de hoeveelheid stollingsfactor IX meestal normaal, maar soms verlaagd. Bij een lage hoeveelheid stollingsfactor kunnen er klachten van bloedingen zijn. Voorbeelden van bloedingen bij draagsters zijn: het snel optreden van blauwe plekken of veel bloedverlies bij menstruaties. Ook als er in het dagelijks leven geen klachten zijn, kan zich bij een operatie of ongeval wel een bloeding voordoen.

Bij iedere vrouw bij wie mogelijk sprake is van dragerschap, is verder onderzoek nodig in een hemofiliebehandelcentrum. Het is van belang dat een dragerschap wordt vastgesteld, om twee redenen:

- Als eerste kan door artsen een individueel behandelplan worden gemaakt. Zo kunnen bestaande klachten worden verminderd en bloedingen bij eventuele toekomstige operaties worden voorkomen.
- Een tweede zeer belangrijke reden om duidelijkheid te krijgen over dragerschap, zijn de eventuele gevolgen voor gezinsplanning, zwangerschap en geboorte. Immers, draagsters hebben kans op het krijgen van een jongetje met matig-ernstige hemofilie.

Draagsters en hun partners krijgen daarom te maken met beslissingen rondom het wel of niet aanvaarden van dit risico. Bij deze persoonlijke beslissingen, is het van groot belang dat zij juist worden geïnformeerd door medisch specialisten. Ook zullen draagsters en hun partners tijd nodig hebben om over de mogelijkheden na te denken.

Het advies is dan ook om op dragerschap te onderzoeken ruim vóór een eventuele zwangerschap.

De begeleiding van zwangerschap en bevalling van een draagster dient plaats te vinden in een hemofiliebehandelcentrum. Hier kunnen maatregelen worden genomen voor de veiligheid van moeder en van het kind.

Voor draagsters van hemofilie is een uitgebreide brochure geschreven door de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Patiënten (NVHP). Deze informatie is ook van toepassing voor draagsters van hemofilie B Leyden.

Stijgen draagsters ook in factor IX rond de puberteit?

Deze vraag is niet goed te beantwoorden, omdat niet helemaal duidelijk is waardoor de stijging in factor IX wordt veroorzaakt. Als testosteron hierin een rol speelt, is het onwaarschijnlijk dat draagsters een stijging doormaken. Als groeihormoon juist het meest van belang is, dan is het denkbaar dat ook draagsters stijgen in factor IX. Tot nu toe is er onvoldoende onderzoek gedaan naar factor IX spiegels bij draagster van hemofilie B Leyden.

Van kind tot volwassene

Hemofilie B Leyden blijft een leven lang bestaan. In verschillende levensfasen krijgen hemofiliepatiënten met verschillende sociale aspecten te maken. Hiermee worden bijvoorbeeld crèche, school,

werk en hobby's bedoeld. Ook de omgeving (ouders, leerkrachten, vrienden) moeten leren omgaan met hemofilie.

Het hemofiliebehandelteam kan u begeleiden bij alles wat te maken heeft met hemofilie, zowel medisch als sociaal. Ook is er op websites van patiëntenverenigingen veel (praktische) informatie beschikbaar over hemofilie. Die informatie gaat niet specifiek over hemofilie B Leyden. Toch is de informatie ook voor variant B Leyden heel bruikbaar als u het volgende onthoudt:

- Baby's en kinderen met hemofilie B Leyden hebben matig-ernstige hemofilie.
- Volwassenen met hemofilie B Leyden hebben een milde hemofilie.
- Draagsters hebben kans op een kind met matig-ernstige hemofilie.

Vragen

Als u na het lezen van deze informatie nog vragen heeft dan kunt u contact opnemen met een medewerker van de polikliniek Hematologie. De polikliniek is van maandag tot en met vrijdag te bereiken van 8.30 – 16.30 uur. Het telefoonnummer is (050) 361 27 91.

Voor spoedeisende zaken kunt u (ook buiten kantoortijden) bellen met de telefooncentrale van het UMCG via (050) 361 61 61. Vraag dan naar de dienstdoende stollingsarts.

Meer informatie

www.nvhp.nl

Dit is de site van de Nederlandse Vereniging voor Hemofilie Patiënten (NVHP), een belangenvereniging voor mensen met hemofilie en andere erfelijke afwijkingen in de bloedstolling. De NVHP zet zich in voor voorlichting, lotgenotencontact en belangenbehartiging. Op de site zijn bij 'handige links', onder het kopje 'documentatie' een aantal brochures te vinden over onder andere:

- Dragerschap.
- Hemofilie op kinderleeftijd.

www.erfelijkheid.nl

Dit is de site van het Nationaal Informatiecentrum Erfelijkheid. Op de site is meer informatie te vinden over:

- X-gebonden aandoeningen.
- Overerving.
- Dragerschap.

Aantekeningen

