

Tabelle 7.4: Gesamtdarstellung der im Untersuchungszeitraum erfolgten Mutationsanalyse mit Angabe zu klinischem Phänotyp, zu Ort und Art der Mutation sowie Aufführung einer eventuell bereits erfolgten Charakterisierung dergleichen Mutation

Patient	FIX:C <sup>a</sup> / Schweregrad <sup>b</sup>	Nukleotid- <sup>c</sup> ; Basenaustausch <sup>d</sup>	Codonnummer /Aminosäure- austausch	Exon/ FaktorIX-Domäne <sup>e</sup>	Art Mutation <sup>f</sup> / an CpG?	In Database <sup>g</sup> beschrieben? (FIX:C) <sup>a</sup>
3792 <sup>hw</sup>	3,5/HB Leyden	-20, T→A	-	1/Promotor (HNF4 <sup>h</sup> )	p(TV)/nein	3 (steigend)
8945/8946 <sup>j</sup>	-	7, T→C	-	1/Promotor (C/EBP <sup>k</sup> )	p(TI)/nein	-
9069/9070	1/-	9, C→G	-	1/Promotor (C/EBP <sup>k</sup> )	p(TV)/nein	-
3587 <sup>h</sup>	-/HB Leyden	13, A→G	-	1/Promotor (C/EBP <sup>k</sup> )	p(TI)/nein	10 (steigend)
9189	-/L	48, ATC→TTC	Ile -40 Phe	1/Signalpeptid	m(TV)/nein	3 (<1 <sup>l</sup> , <1, 30)
9280		117, G→A	Val -17 Ile	1/Propeptid	ds(TI)/nein	4(<1)
3691 <sup>q</sup>	<1/-	6344, AAC→ACC	Asn -11 Thr	2/ Propeptid	m(TV)/nein	-
8478 <sup>hm</sup>	-/-	6364, CGG→TGG	Arg -4 Trp	2/ Propeptid	m(TI)/ja	43 (<1-9)
9232 <sup>m</sup>	-/S					
3571 <sup>r</sup>	<1/S	6365, CGG→CTG	Arg -4 Leu	2/ Propeptid	m(TV)/nein	8 (<1-3)
8783 <sup>r</sup>	1-3/M					
2270 <sup>hm</sup> /2271 <sup>j</sup>	<1/S					
2252 <sup>hm</sup>	<1/S					
2269 <sup>h</sup>	<1/S	6370, delA	-2/	2/ Propeptid	Δfs	-
2705 <sup>hw</sup>	<1/S	6420-25, delGAGAGA	ArgGlu 15del <sup>p</sup>	2/ Gla	Δif	
3282 <sup>hm</sup>	2/M	6427, TGT→CGT	Cys 18 Arg <sup>n</sup>	2/ Gla	m(TI)/nein	6 (<1-2)
2518 <sup>m</sup>	-/-					
3017 <sup>hm</sup>	-/S	6442, TGT→CGT	Cys 23 Arg <sup>n</sup>	2/ Gla	m(TI)/nein	4 (<1)
389 <sup>m</sup> /391 <sup>j</sup>	-/-					
3149 <sup>h</sup>	-/-	6449, TTT→TCT	Phe 25 Ser	2/ Gla	m(TI)/nein	3 (2-5)
3168 <sup>m</sup>	<1/S + Hk <sup>o</sup>	6460, CGA→TGA	Arg 29-Stop	2/ Gla	n(TI)/ja	48
9048 <sup>mw</sup>	-/-					(<1-1,7xHk)
2254 <sup>h</sup>	<1/S	6463, GAA→TAA	Glu 30-Stop <sup>p</sup>	3/ Gla	n(TV)/nein	-
2277	-/M	6474, GAA→GAC	Glu 33 Asp <sup>p</sup>	3/ Gla	m(TV)/nein	1(4)
2249 <sup>h</sup> /2250 <sup>l</sup>	-/L	6697, TAT→TGT	Tyr 45 Cys	3/ Gla	m(TI)/nein	-
2257 <sup>h</sup> /2258 <sup>l</sup>	-/S	10458, TAT→TGT	Tyr 69 Cys	4/ EGF-1	m(TI)/nein	6 (<1)

Patient	FIX:C <sup>a</sup> / Schweregrad <sup>b</sup>	Nukleotid- <sup>c</sup> ; Basenaustausch <sup>d</sup>	Codonnummer /Aminosäure- austausch	Exon/ FaktorIX-Domäne <sup>e</sup>	Art Mutation <sup>f</sup> / an CpG?	In Database <sup>g</sup> beschrieben? (FIX:C) <sup>a</sup>
8135 <sup>hw</sup>	2/-	10497, TGT→TAT	Cys 82 Tyr <sup>n</sup>	4/EGF-1	m(TI)/nein	-
2489 <sup>h</sup> /2477 <sup>l</sup>	<1/S	17665, T→C	Leu 84 Trp	5/ EGF-2	as(TI)/nein	-
2796 <sup>q</sup> /2798 <sup>q</sup>	2;<1/-	17678; TGT→TCT	Cys 88 Ser <sup>n</sup>	5/ EGF-2	m(TV)/nein	1(<1)
2265 <sup>h</sup>	-/L	17684, ATT→ACT	Ile 90 Thr	5/ EGF-2	m(TI)/nein	2 (15)
2067 <sup>h</sup> /8707 <sup>l</sup>	<1/S	17693, GGC→GAC	Gly 93 Asp	5/ EGF-2	m(TI)/nein	1 (2)
8032 <sup>h</sup>	<1/S	17746, TGT→CGT	Cys 111 Arg <sup>n</sup>	5/ EGF-2	m(TI)/nein	3 (<1)
9222	-/-	17755; GGA→AGA	Gly 114 Arg	5/ EGF-2	m(TI)/nein	1 (-)
2268 <sup>hr</sup>	-/L	17756, GGA→GAA	Gly 114 Glu	5/ EGF-2	m(TI)/nein	3 (4-7)
2243 <sup>hr</sup>	<12/L					
2059 <sup>r</sup>	3-5/M					
3590 <sup>v</sup>		17759, A→G	Tyr 115 Cys	5/ EGF-2	m(TI)/nein	4 (<1-3,8)
8650 <sup>hm</sup>	4/M	17761, CGA→AGA	Arg 116 Arg	5/ EGF-2	cs?(TV)/nein	1 (5)
9274 <sup>m</sup>	-/M					
8070 <sup>h</sup>	<1/S	17784; CTG→TTT 17782, TCC→TCT	Cys 124 Phe <sup>n</sup> Ser 123 Ser	5/ EGF-2	m(TV)/nein Stumm(TI)/nein	- -
8743 <sup>h</sup> /8744 <sup>l</sup>	2/-	17796, GCA→GCG	Ala 127 Ala	5/ EGF-2	ds(TI)/nein	1 (-)
2276 <sup>h</sup>	<1/S	20376, TGT→TGG	Cys 132 Trp <sup>n</sup>	6/ EGF-2	m(TV)/nein	-
8235 <sup>hm</sup>	2/M	20413, CGT→TGT	Arg 145 Cys	6/ Aktivierungspeptid	m(TI)/ja	41 (<1-5)
8923/8720 <sup>hjs</sup>	2/-					
8260 <sup>hm</sup>	-/-					
856 <sup>hm</sup>	2/M					
3997 <sup>hm</sup>	<1/-	20414, CGT→CAT	Arg 145 His	6/ Aktivierungspeptid	m(TI)/ja	55 (<1-22)
8987 <sup>m</sup>	<2/-					
2253 <sup>hm</sup>	-/L					
2513 <sup>vm</sup> /2552 <sup>vmj</sup>						
8469 <sup>h</sup>	-/M	20519, CGG→CAG	Arg 180 Gln	6/ Aktivierungspeptid	m(TI)/ja	33 (<1-5)
8389 <sup>h</sup>	5/-	20561, TGG→TGA	Trp 194 Stop	6/ Katalytische	n(TI)/nein	5 (<1-5; 1xHK <sup>3</sup> )
2352 <sup>h</sup>	-/S	20565, CAG→CAA	Gln 195 Gln	6/ Katalytische	ds(TI)/nein	2 (<1)
9227 <sup>m</sup>	20-33/L	30108, GCT→ACT	Ala 219 Thr	7/ Katalytische	m(TI)/nein	-
2274 <sup>hm</sup>	-/L					
8711	10-15/S <sup>l</sup>	30150, GCA→ACA	Ala 233 Thr	7/ Katalytische	m(TI)/ja	59 (<1-27)

Patient	FIX:C <sup>a</sup> / Schweregrad <sup>b</sup>	Nukleotid- <sup>c</sup> ; Basenaustausch <sup>d</sup>	Codonnummer /Aminosäure- austausch	Exon/ FaktorIX-Domäne <sup>e</sup>	Art Mutation <sup>f</sup> / an CpG?	In Database <sup>g</sup> beschrieben? (FIX:C) <sup>a</sup>
8651 <sup>hm</sup> 3906 <sup>hm</sup>	2/- -/S	30822, GGT→GTT	Gly 234 Val	8/ Katalytische	m(TV)/nein	1 (<1)
2244 <sup>hm</sup> /2259 <sup>hj</sup> 2260 <sup>hm</sup> /2267 <sup>hj</sup>	-/S -/S	30839-41, delGAG	Glu 240 del	8/ Katalytische	Δif	-
3814 <sup>h</sup>	7/L	30854, GAG→AAG	Glu 245 Lys	8/ Katalytische	m(TI)/nein	2 (<1-2)
8504 <sup>h</sup>	6/-	30856, GAG→GAT	Glu 245 Asp	8/ Katalytische	m(TV)/nein	-
952 <sup>h</sup>	1-2/S	30863, CGA→GGA	Arg 248 Gly	8/ Katalytische	m(TV)/ja	-
3328 <sup>hm</sup> 2273 <sup>hm</sup>	5/L -/M	30864, CGA→CAA	Arg 248 Gln	8/ Katalytische	m(TI)/ja	66 (1-15)
8459 <sup>hm</sup> 8948 <sup>m</sup> 3146 <sup>hm</sup> 9056 <sup>m</sup>	-/S <1/- <1/S+Hk+All. <sup>u</sup> -/	30875, CGA→TGA	Arg 252 Stop	8/ Katalytische	n(TI)/ja	37 (<1-3)
8426 <sup>h</sup>	30/-	30890, CAC→TAC	His 257 Tyr	8/ Katalytische	m(TI)/nein	1 (<1) <sup>l</sup>
3547 <sup>h</sup> /3548 <sup>l</sup>	<1/S	30933, GCC→GAC	Ala 271 Asp	8/ Katalytische	m(TV)/nein	-
3147 <sup>h</sup> /3148 <sup>l</sup>	<1/S	30945, CTG→CAG	Leu 275 Gln	8/ Katalytische	m(TV)/nein	-
2266 <sup>hm</sup> 8839 <sup>m</sup>	<1/S -/	30968, AGC→delA	Ser 283 Stop	8/ Katalytische	Δfs	-
8832 <sup>v</sup>	-/-	30986, T→C	Cys 289 Arg <sup>n</sup>	8/ Katalytische	m(TI)/nein	-
8506 <sup>h</sup>	<1/-	31006, TAC→TAA	Tyr 295-Stop	8/ Katalytische	n(TV)/nein	1 (<1)
8643 <sup>hr</sup> 9113 <sup>r</sup> 8954 <sup>r</sup> 2507 <sup>r</sup> 8796 <sup>hr</sup> 2255 <sup>m</sup> 2256 <sup>hr</sup> 9062 <sup>vr</sup>	-/- <9/- 2-8/M 2-6/- 5/M -/L -/M -/L	31008, ACG→ATG	Thr 296 Met	8/ Katalytische	m(TI)/ja	104 (1-16)
2722 <sup>hw</sup>	-/L	31008, ACG→AAG	Thr 296 Lys	8/ Katalytische	m(TV)/ja	1 (-)
3913 <sup>hr</sup> 9194/9195 <sup>jr</sup>	7-11/L -/	31050, TGG→TTG	Trp 310 Leu	8/ Katalytische	m(TV)/nein	5 (4-14)

Patient	FIX:C <sup>a</sup> / Schweregrad <sup>b</sup>	Nukleotid- <sup>c</sup> ; Basenaustausch <sup>d</sup>	Codonnummer /Aminosäure- austausch	Exon/ FaktorIX-Domäne <sup>e</sup>	Art Mutation <sup>f</sup> / an CpG?	In Database <sup>g</sup> beschrieben? (FIX:C) <sup>a</sup>
830 <sup>hm</sup> 9063 <sup>vm</sup>	2/M -/-	31067, AAA→GAA	Lys 316 Glu	8/ Katalytische	m(TI)/nein	-
8471 <sup>h</sup>	-/-	31096, TAC→TAG	Tyr 325 Stop	8/ Katalytische	n(TV)/nein	1(-)
8095 <sup>h</sup>	-/-	31103, GTT→TTT	Val 328 Phe	8/ Katalytische	m(TV)/nein	6(<1)
3549 <sup>h</sup>	<1/S	31118, CGA→TGA	Arg 333 Stop	8/ Katalytische	n(TI)/ja	41 (<1-15)
3294 <sup>h</sup>	2/M	31119, CGA→CAA	Arg 333 Gln	8/ Katalytische	m(TI)/ja	50 (<1-16)
8472 <sup>h</sup>	<3/M	31133, CGA→TGA	Arg 338 Stop	8/ Katalytische	n(TI)/ja	24 (<1-2)
2245 <sup>hm</sup> 2246/2247 <sup>hm</sup> 2261 <sup>hm</sup> /2262/2263/2264 <sup>j</sup>	<1/S -/M <1/S	31151, ATC→TTC	Ile 344 Phe	8/ Katalytische	m(TV)/nein	1(4)
8433 <sup>h</sup>	-/L	31167, T→A	Phe 349 Tyr	8/ Katalytische	m(TV)/nein	-
965 <sup>h</sup>	<1/S	31170, TGT→TCT	Cys 350 Ser <sup>p</sup>	8/ Katalytische	m(TV)/nein	3(2)
8511 <sup>h</sup>	<1/-	31196-97, delGA	359	8/ Katalytische	Δfs	1 (<1)
2248 <sup>h</sup>	<1/S	31202, TGT→AGT	Cys 361 Ser <sup>p</sup>	8/ Katalytische	m(TV)/nein	2 (<1)
3918 <sup>h</sup>	4/-	31217, GGG→TGG	Gly 366 Trp	8/ Katalytische	m(TV)/nein	-
3299 <sup>h</sup>	-/S	31241, G→T	Glu 374-Stop	8/ Katalytische	n(TV)/nein	2<1)
8712 <sup>h</sup>	-/-	31257, TTA→TGA	Leu 379-Stop	8/ Katalytische	n(TV)/nein	1(<1)
3215 <sup>hw</sup>	2/-	31262, GGA↔AGA	Gly 381 Arg	8/ Katalytische	m(TI)/nein	1 (-)
2251 <sup>h</sup>	-/S	31277, GGT→AGT	Gly 386 Ser	8/ Katalytische	m(TI)/nein	2 (2)
3633 <sup>hm</sup> 8787 <sup>hm</sup>	-/- <5/-	31278, GGT→GCT	Gly 386 Ala	8/ Katalytische	m(TV)/nein	2(<1)
3625 <sup>h</sup>	1/-	31280, GAA→GCA	Glu 387 Ala	8/ Katalytische	m(TV)/nein	2(<1,4)
3550 <sup>h</sup>	<1/S	31308, GGA→GTA	Gly 396 Val	8/ Katalytische	m(TV)/nein	2 (-)
8027 <sup>h</sup>	6/-	31342, TGG→TGC	Trp 407 Cys	8/ Katalytische	m(TV)/nein	-
3206	<1/S			Deletion Exon 7-8 (>12 kb)		
8982	<1/S + Hk <sup>o</sup>			Deletion Exon 2-8 (>28 kb)		
3821	-/S + Hk <sup>o</sup>			Deletion Exon 1-8 (>35 kb)		
3667	-/S + Hk <sup>o</sup>			Deletion Exon 2-5 (>18 kb)		
8998	3 <sup>s</sup> /S			Deletion Exon 1-8 (>35 kb)		

---

<sup>a</sup> in IU/ml=%

<sup>b</sup> FIX:C und/oder klinischer Schweregrad wie vom überweisenden Zentrum mitgeteilt. S=schwer, M=mittel, L=leicht

<sup>c</sup> nach Yoshitake et al. 1985

<sup>d</sup> Basenaustausch im kodierenden Strang des FIX-Gens; beschriebene Mutationen unter aufgeführter Schreibweise nach Yoshitake et al. 1985

<sup>e</sup> Gla=(-Carboxy-Glutaminsäure - Domäne; EGF1 und EGF2=epidermal growth factor - Domäne

<sup>f</sup> m=missense, n=nonsense, p=promotor, Δ=Deletion; fs=frameshift; if=in frame, as=acceptor splice, ds=donor splice, cs=cryptic splice; (TI)=Transition, (TV)=Transversion

<sup>g</sup> Wie oft, außer bei diesem Patienten, wurde Mutation in Green et al. 2003 beschrieben?

<sup>h</sup> Beschrieben in Green et al. 2003 durch Wulff et al. 1995

<sup>i</sup> Bindungsstelle für Transkriptionsfaktor HNF-4 („hepatic nuclear factor 4“)

<sup>j</sup> Patienten aus einer Familie

<sup>k</sup> Bindungsstelle für das „CCAAT/enhancer binding protein“

<sup>l</sup> Doppelmutation; diese Mutation mit Normalvariation angegeben

<sup>m</sup> nach Haplotypanalyse (s. 3.4, S. 44ff.) unabhängige Mutation

<sup>n</sup> Cysteinmolekül betroffen, dass an Disulfidbrücke beteiligt

<sup>o</sup> Hk=Hemmkörper

<sup>p</sup> γ=γ-Carboxyglutaminsäurereste

<sup>q</sup> weiblicher Patient

<sup>r</sup> nach Haplotypanalyse nicht unabhängig (s. 3.4, S.44ff und Tabelle 7.2., S. 90)

<sup>s</sup> aufgrund ethnischer Herkunft unabhängige Mutation (s. 3.4, S.44ff.)

<sup>t</sup> Patient hat zusätzlich Hämophilie A (FVIII:C<1%)

<sup>u</sup> allergische Reaktion auf FIX-Präparate

<sup>v</sup> Konkudtorin ohne untersuchten Patienten in der Familie

<sup>w</sup> Neumutation

<sup>x</sup> unter Dauerprophylaxe