

**Rapport van de werkgroep hemoglobinopathieën van de
Vereniging Hematologische Laboratoriumdiagnostiek.
Enquêteresultaten en aanbevelingen t.b.v.
dragerschapdiagnostiek en preventie van de
hemoglobinopathieën**

**Leden van het Landelijke Werkgroep Hemoglobinopathieën
van de Vereniging van Hematologische Laboratoria**

Dr. P.C. Giordano, voorzitter.

Dr. M. Herruer

Dr. W. Huisman

Dr. J. Pouwels

Dr. J. Smit

Dr. N. Verhoef

Dr. P. Wijermans

Samenvatting

De VHL- werkgroep heeft ter verbetering van de diagnostiek en preventie van hemoglobinopathieën d.m.v. een enquête een inventarisatie verricht naar de laboratoriumdiagnostiek van hemoglobinopathieën in Nederland. Uit deze inventarisatie is duidelijk geworden dat de diagnostiek verbeterd zou kunnen worden wanneer een standaardprotocol voor de diagnostiek kan worden geïntroduceerd waarbij het uitwisselen van resultaten de laboratoria onderling en/of de laboratoria en de referentiecentra gestimuleerd zal worden.

Er wordt tevens voorgesteld informatieteksten te introduceren bij positieve uitslagen van dragerschap om de aanvragende arts en daarbij ook de patiënt op de hoogte te stellen van de eventuele preventiemogelijkheden.

De werkgroep zal aanbevelingen doen m.b.t. hoe in de Nederlandse gezondheidszorg preventie van de hemoglobinopathieën kan worden bereikt met daarin een centrale rol voor de laboratoriumdiagnostiek.

Hemoglobinopathieën

Inleiding

Hemoglobinopathieën is de verzamelnaam voor ziekten van het hemoglobine eiwit, het eiwit in de rode bloedcellen, dat zuurstof in het lichaam van de longen naar de cellen in de verschillende weefsels transporteert.

Hemoglobinopathieën zijn de meest voorkomende autosomaal recessieve ziekte in de mens. Wereldwijd worden jaarlijks 300.000 kinderen geboren met één van de meest ernstige vormen van hemoglobinopathie. Ondanks het feit dat de hemoglobine genen al meer dan 15 jaar bekend zijn, heeft deze kennis nog niet tot een afdoende genezende therapie geleid. Wel heeft de moleculaire kennis en de ontwikkeling van DNA technieken routinematige preventie middels prenatale diagnostiek mogelijk gemaakt.

Door toepassing van deze kennis en technieken heeft preventie in landen aan de Middellandse zee de geboorte van aangedane kinderen met bijna 100% doen dalen. In de immigratie landen van Noord-Europa is aan dit probleem weinig aandacht besteed. Een uitzondering is Engeland waar een actief beleid tot 50% preventie heeft geleid. De meest ernstige vormen van de hemoglobinopathieën hebben in Nederland inmiddels dezelfde omvang bereikt als de ziekte cystische fibrose.

De ziektes en hun genetische achtergrond

De moleculen van het hemoglobine eiwit bestaan uit vier globineketens, twee paren van twee verschillende ketens. In het menselijk DNA zijn verschillende hemoglobinegenen aanwezig, die afhankelijk van het ontwikkelingsstadium de verschillende hemoglobinemoleculen kunnen vormen. Voor de geboorte komen voornamelijk de α - en γ -genen tot expressie, waarbij HbF ($\alpha_2\gamma_2$) wordt gevormd. Na de geboorte zijn het voornamelijk de α - en de β -genen, die HbA ($\alpha_2\beta_2$) vormen, waarbij de beperkte expressie van de δ -genen tot de vorming van de HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) leidt.

Storingen in de aanmaak van de verschillende ketens kunnen aanleiding geven tot een vorm van hemoglobinopathie.

De meest bekende vorm van hemoglobinopathie is de sikkelcelziekte, veroorzaakt door de aanwezigheid van de abnormale hemoglobine HbS. T.o.v. HbA is het glutaminezuur op positie 6 van de β -keten vervangen in het HbS door een valine. Door deze aminozuursubstitutie ontstaat polymerisatie van de hemoglobinemoleculen, waardoor vormverandering van de erythrocyten optreedt, de z.g. sikkelcellen.

Dragers van de HbS mutatie (heterozygoten) hebben doorgaans geen klachten. Ernstige sikkelcelziekte treedt op bij de homozygoot wanneer de mutant op de beide β -genen aanwezig is. Combinatie van een heterozygote vorm van HbS met andere hemoglobine afwijkingen kunnen ook sikkelcelziekte veroorzaken (zie hiervoor figuur 1).

De pathologie van sikkelcelziekte begint rond de 6de levensmaand en kan gepaard gaan met acute infecties met fatale afloop al voor de diagnose bij de baby is gesteld. De klachten bij ernstige sikkelcelziekte bestaan uit ernstige pijn aanvallen, infarcten in allerlei organen en ernstige hemolytische crises.

Vervanging van glutaminezuur op positie 6 in de β -keten door het aminozuur lysine leidt tot de vorming van HbC. Naast deze twee meest bekende aminozuursubstituties zijn er nog zeer veel andere bekend, die alle aanleiding geven tot de vorming van abnormale hemoglobines. Slechts 1/3 daarvan is geassocieerd met klinische verschijnselen.

Andere vormen van hemoglobinopathieën zijn de thalassemieën. Thalassemie is een verzamelnaam voor een aantal klinische beelden die het gevolg zijn van een verminderde synthese van een of meer eiwitketens van het hemoglobine. Afhankelijk van het type keten dat verminderd of niet aangemaakt wordt spreekt men van b.v. α -thalassemie en β -thalassemie.

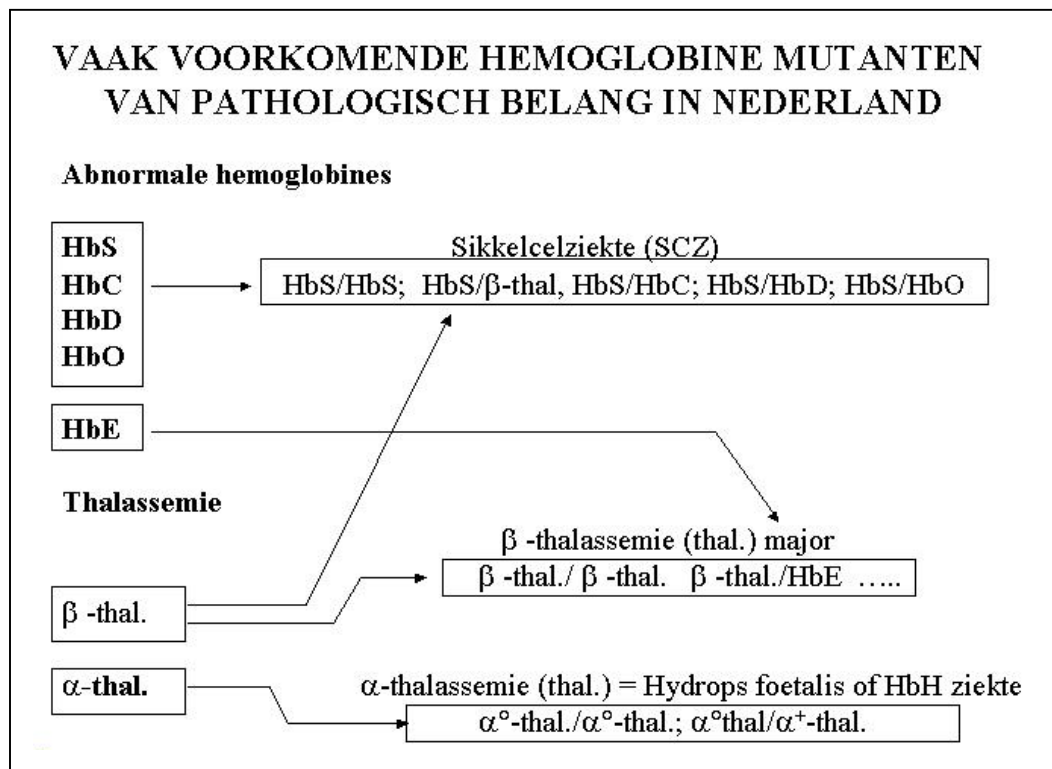
Bij β -thalassemie mutaties kan de productie van β -ketens geheel (β^0), of deels (β^+ -thalassemie) ontbreken. Het eerste type mutaties leidt doorgaans tot thalassaemia major, het tweede type kan een thalassaemia intermedia produceren waarbij de patiënt in meer of mindere mate transfusie behoeftig kan zijn.

De heterozygote status voor β^0 of β^+ mutaties heet β -thalassemie minor en veroorzaakt doorgaans geen of geringe klinische verschijnselen. Bij β -thalassemie major bestaat er vanaf 6 maanden na de geboorte een ernstige anemie met hemolyse en icterus en door extramedulaire erythropoïese een toenemende hepatosplenomegalie. De hyperplastische, maar ineffektieve erythropoïese veroorzaakt typische skeletafwijkingen en groeiachterstand. Op den duur treedt door transfusie therapie ernstige ijzerstapeling met portaal fibrose, endocriene insufficiëntie en decompensatio cordis op.

Door de combinatie van een β -thalassemie mutatie met de frequent voorkomende HbE mutant (figuur 1) kan ook β -thalassemie major ontstaan.

Bij α -thalassemie is er sprake van een afwijking in de α -genen, meestal veroorzaakt door deleties in het α -genen cluster. Doordat er 2 α -genen op chromosoom 16 aanwezig zijn kan er sprake zijn van multipale defecten. Bij een of twee defecte α -genen kan een lichte tot matige microcytaire hypochrome anemie ontstaan. Bij patiënten met drie defecte α -genen (HbH ziekte) kan een matige tot intermediaire microcytaire hypochrome anemie ontstaan, waarbij hemolyse en hepatosplenomegalie kunnen optreden. HbH (β_4) is in variabele concentraties aanwezig als een niet functionele en instabiele Hb fractie en is met vitale kleurstof als insluitsels in de rode bloedcellen aantoonbaar. Een thalassemie defect aan vier α -genen leidt tot perinatale sterfte (Hb-Bart's hydrops foetalis).

Figuur 1



De behandeling

De behandeling van ernstige sikkelcelziekte bestaat, naast algemene maatregelen, zoals antibiotica profylaxe, foliumzuur suppletie en supportieve crises behandeling, uit het zo laag mogelijk houden van het HbS gehalte, zonodig met wisseltransfusies en met het verhogen van de HbF expressie met hydroxyurea behandeling.

De prognose op langere termijn is wisselend. Sommige HbS homozygoten kunnen oud worden met periodiek optredende milde of matige klachten, anderen vertonen al op jonge leeftijd ernstige klachten.

De pathologie van de β -thal. major patiënt (β -thal. "homozygoot") gaat met ernstige hemolytische anemie gepaard, waardoor de patiënt, meestal vanaf de zesde levensmaand, geheel afhankelijk wordt van bloedtransfusies. Het zeer frequent toedienen van bloedtransfusies leidt al gauw tot ernstige ijzerstapeling. Deze moet met chelanten worden bestreden, hetzij d.m.v. subcutane infusie (Desferal), hetzij oraal (Ferriprox) of met een combinatie van beiden. Door intensieve behandeling kunnen deze patiënten 40 jaar en ouder worden, maar bij slecht behandelde ijzerstapeling overlijden zij meestal reeds in de tweede of derde decade.

De prognose van een persoon met een of twee defecte α -genen is normaal en, zoals bij β -thalassemie minor, blijft de behandeling van de eventuele anemie beperkt tot foliumzuur suppletie. IJzer toediening is alleen geïndiceerd bij aangetoonde lage ferritine. Bij HbH ziekte kan de anemie toenemen onder invloed van infecties en bepaalde geneesmiddelen, waarbij een versterkte hemolyse optreedt. Ook kunnen galstenen ontstaan. Adequate behandeling van infecties en Hb-dalingen is van belang, soms is splenectomie geïndiceerd.

De werkgroep en de doelstellingen

Vanuit het Hemoglobinopathieën Laboratorium van het Centrum voor Humane en Klinische Genetica (LUMC) zijn initiatieven ontwikkeld om een Landelijke Werkgroep Hemoglobinopathieën (LWH) binnen de Vereniging van Hematologische Laboratoria (VHL) te vormen.

Deze werkgroep heeft als doel het bevorderen van diagnostiek en preventie d.m.v. een aantal initiatieven:

- Inventarisatie van de basale laboratoriumdiagnostiek in Nederland.
- Het optimaliseren en het coördineren van de basale laboratorium diagnostiek, o.a. d.m.v. het uitwisselen van ervaring tussen de laboratoria onderling en/of de laboratoria en de referentiecentra.
- Introductie van informatie bij positieve uitslagen van dragerschap, om de aanvragende arts over de preventiestappen te informeren.
- Aanbevelingen t.b.v. preventie

Initiatieven

1) Enquête: Het eerste initiatief van de werkgroep is een schriftelijke enquête geweest gericht aan alle laboratoria die in de almanak van de NVKC zijn vermeld.

De hoofddoelen van deze enquête waren het in kaart brengen van de analytische methoden bij de diagnostiek van hemoglobinopathieën in Nederland en het toetsen van de bereidheid korte informatieve teksten toe te voegen aan positieve uitslagen t.b.v. preventie. Het enquêteformulier is als bijlage aan dit rapport toegevoegd.

Enquête resultaten

De respons op de enquête is 90% geweest (n = 108 antwoorden op 119 adressen) (zie tabel 1).

**Tabel 1: Hemoglobinopathieën Werkgroep VHL
Inventarisatie van het analyse potentieel**

Definitieve resultaten		
Bruikbare adressen	=	119
Onbeantwoorde formulieren	=	9
Beantwoorde formulieren	=	108 (90%)
Labs met specialistische HbP analyse	=	8
Labs met basis HbP analyse	=	44
Labs zonder HbP analyse, doorverwijzend	=	48
Labs zonder HbP analyse niet doorverwijzend	=	8
Totaal	=	108
Aantal labs die de informatie teksten:		
Niet kennen en verzoeken om info	=	62
Reeds toepassen of willen toepassen	=	35
willen overwegen	=	10
Niet willen toepassen	=	1
Totaal	=	108

Tabel 1: Slechts 44 van de 108 laboratoria maken melding van een protocol voor de basale dragerschapdiagnostiek. 8 laboratoria doen geen analyse en verwijzen ook niet door. 48 verwijzen door naar gespecialiseerde laboratoria. De verwijzingen zijn meestal naar het CLB (Amsterdam) of het Hemoglobinopathieën Laboratorium te (Leiden). Specialistische expertise wordt door 8 laboratoria gemeld.

Conclusies

Onderzoek op Indicatie

Er vanuitgaand dat laboratoriumonderzoek op indicatie wordt aangevraagd, kan deze indicatie variëren van de aanwezigheid van een duidelijke microcytaire anemie tot een microcytair hypochroom bloedbeeld zonder anemie, of tot vermoeidheidsklachten, familie anamnese of simpelweg, verdenking vanwege etnische afkomst.

Aantallen

In de grote Nederlandse steden vindt men een grote concentratie aan recente allochtonen. Binnen deze populatie is gemiddeld 1 op de 15 mensen drager van een vorm van hemoglobinopathie.

De daar aanwezige laboratoria melden soms onwaarschijnlijk lage aantallen, als het gaat om hemoglobinopathieonderzoek.

Dit zou kunnen betekenen dat:

- Huisartsen en specialisten de vraag niet aan de laboratoria stellen.
- De laboratoria geen initiatief nemen om bij indicatie, zelfstandig of in overleg met huisarts of specialist, vervolgonderzoek naar Hb-pathie dragerschap te doen.

Subjectiviteit

Door de subjectiviteit in de interpretatie van de vragen en bij het invullen van de antwoorden, geven de resultaten van deze enquête slechts een indicatie.

De verklaring "Ons laboratorium verricht **WEL** basis hemoglobinopathie (Hemoglobinopathie) analyse d.m.v.:" (zie bijlage), is door de geënquêteerden op verschillende wijze geïnterpreteerd.

Sommige geënquêteerden beantwoordden deze vraag met wel, echter zij vermelden vervolgens alleen de sikkeltest. Dit is echter onvoldoende m.b.t. hetgeen de werkgroep onder basisdiagnostiek verstaat bij hemoglobinopathie. Daarom is bij de verwerking van de resultaten alleen **WEL** meegerekend, indien tenminste die technieken zijn vermeld waarmee β -thalassemie-dragerschap en HbS-dragerschap kan worden vastgesteld.

Ervaring

De enquête stelde geen vragen over de specifieke ervaring op het gebied van de Hb-pathieën. De mate van ervaring die nodig is voor de interpretatie van de resultaten die met een basis hemoglobinopathie analyseprotocol worden verkregen, wordt niet alleen door technische elementen bepaald. Van ervaring kan alleen sprake zijn indien er voldoende geschoold personeel aanwezig is, de leiding specifieke kennis van zaken heeft en er voldoende verrichtingen per jaar worden gedaan.

Specialisatie

8 laboratoria hebben voldoende technieken vermeld om van een specialistische status te spreken. Hierbij speelt subjectiviteit bij het beantwoorden van de vragen ook een rol. De mate van specialisme kent verschillende gradaties afhankelijk van basiskennis, ervaring, complexiteit, wetenschappelijke output etc... Vanzelfsprekend behoort ervaring bij specialistische laboratoria in voldoende mate aanwezig te zijn.

2) Aanbevelingen m.b.t. de diagnostiek van hemoglobinopathieën.

Algoritme

De werkgroep stelt voor om een algoritme toe te passen dat tijdens de routine bloed analyse bij een microcytaire hypochrome anemie een differentiatie tussen ijzergebreksanemie en thalassemie mogelijk maakt. Met dit initiatief kan het lab aan de onderzoeksaanvrager de mogelijkheid van Hb-pathie dragerschap suggereren en een gerichte onderzoek voorstellen. Anderzijds zou het lab rechtstreeks de uitvoering van Hb-pathie onderzoek kunnen overwegen op basis van het algoritme. Hiervoor zijn echter locale of landelijke afspraken nodig voor "reflex testing". In beide gevallen zal dit initiatief de diagnostiek bij jonge Hb-pathie dragers in de pre-conceptie fase ten goede komen. Zonder dit initiatief zal de jonge risico populatie, door gebrek aan tijd of kennis van huisarts of specialist, het recht op een goede diagnose en dus op preventie missen.

Standaard protocol

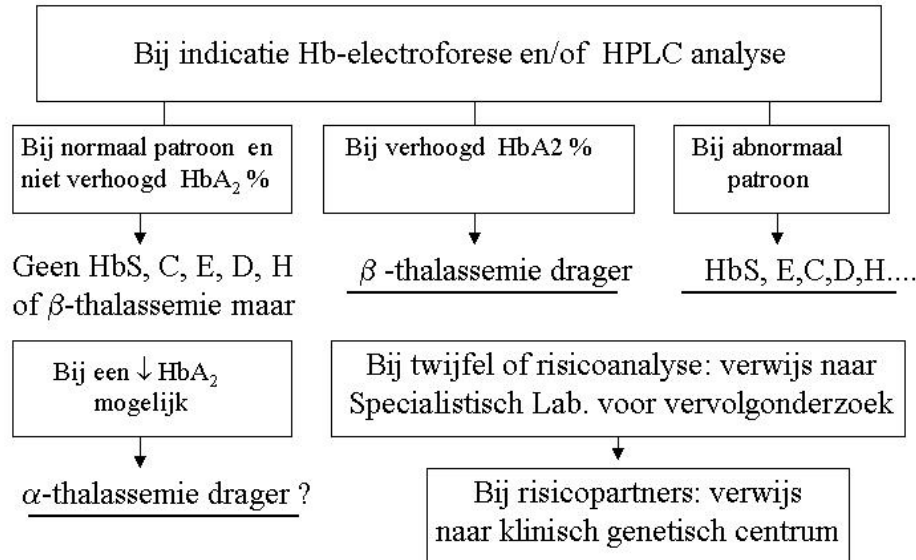
De werkgroep stelt de toepassing van een standaard protocol voor betreffende de laboratoriumdiagnostiek. Dit protocol bestaat uit technieken die de vaststelling van dragerschap van de meest voorkomende vormen van hemoglobinopathie mogelijk maakt (zie Fig. 2). De indicatie kan door de huisarts of specialist worden vastgesteld.

In de praktijk blijkt echter dat huisartsen in onvoldoende mate patiënten verwijzen voor onderzoek naar hemoglobinopathieën. De toepassing van het hierboven genoemde algoritme op een huisartsenlaboratorium, maar ook op elk ander laboratorium, zou ertoe kunnen leiden dat dit onderzoek wel plaats vindt.

Basis analyse bestaat uit scheiding van de hemoglobines d.m.v. chromatografie (HPLC) of electroforese met kwantificering van de fracties.

Hiermee kunnen de meest voorkomende hemoglobinopathieën (HbS, HbC, HbE, HbD en β -thalassemie) worden gediagnosticeerd

Fig. 2: **Basis analyse voor de detectie van HbP dragerschap**



3) Aanbevelingen m.b.t. de preventie van hemoglobinopathieën.

Informatie teksten

De belangstelling voor de toevoeging van informatieve teksten aan positieve dragersuitslagen is groot. Ruim 30% van de laboratoria blijken de teksten die door het Hemoglobinopathieën Laboratorium van het LUMC worden aanbevolen (Fig. 3) reeds te gebruiken of te willen implementeren. Ruim 65% vraagt om deze teksten en/of overweegt de toevoeging.

Fig 3: Korte teksten ter informatie van de onderzoeksaanvrager ter begeleiding van een positieve HbP dragersuitslag voor de HbS, C, E, D, α - en β -thalassemie defecten

Bij Kind: Patiënt is drager bevonden van I.v.m. het mogelijk aanwezig genetische risico voor ernstige vormen van HbP is het geïndiceerd de beide ouders (en familie) te informeren en op HbP dragerschap te laten controleren.

Bij Jong-volwassen: Patiënt is drager bevonden van I.v.m. het mogelijk aanwezig genetische risico voor ernstige vormen van HbP in het nageslacht is het geïndiceerd de patiënt te informeren en de eventuele partner en familie op HbP dragerschap te laten controleren.

Bij ouderen: Patiënt is drager bevonden van I.v.m. het mogelijk aanwezig genetische risico voor ernstige vormen van HbP is het geïndiceerd patiënt en nageslacht van patiënt te informeren en op HbP dragerschap te laten controleren. Voor alle jonge HbP dragers is partneronderzoek geïndiceerd.

De werkgroep stelt daarom de besturen van de VHL en NVKC voor om de toepassing van de "Leidse" teksten (Fig. 3) (of aanpassingen daarvan) standaard toe te voegen aan een positieve dragerschapuitslag. Het ontbreken hiervan heeft in de regel tot gevolg dat partner en familieonderzoek niet wordt verricht en bruikbare informatie niet wordt benut voor preventie.

Verwijzingen

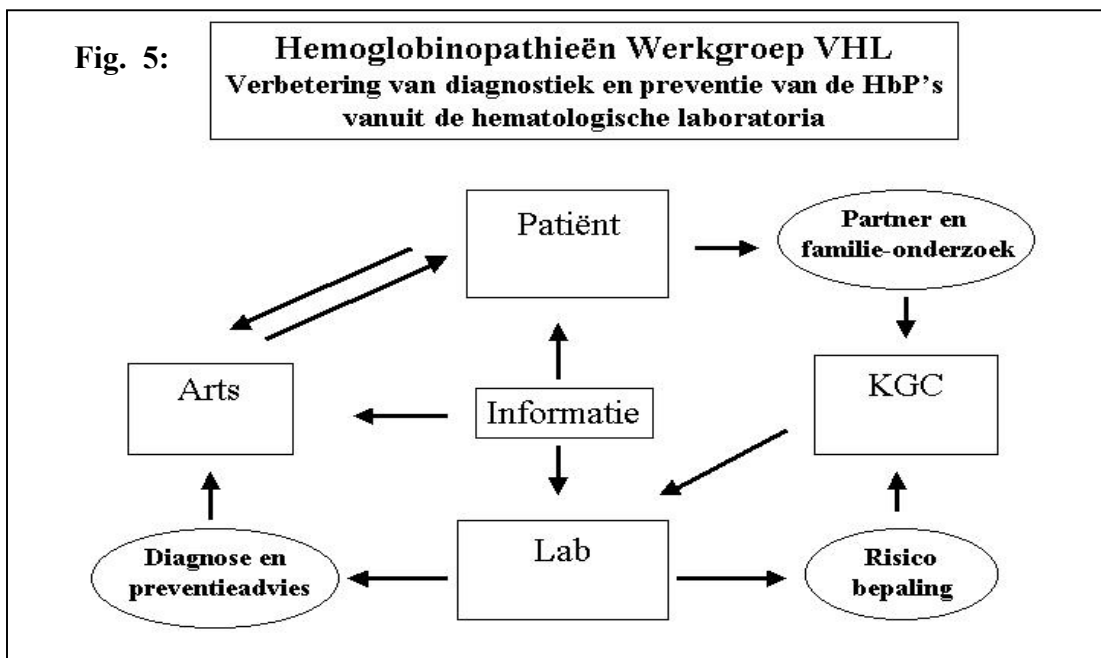
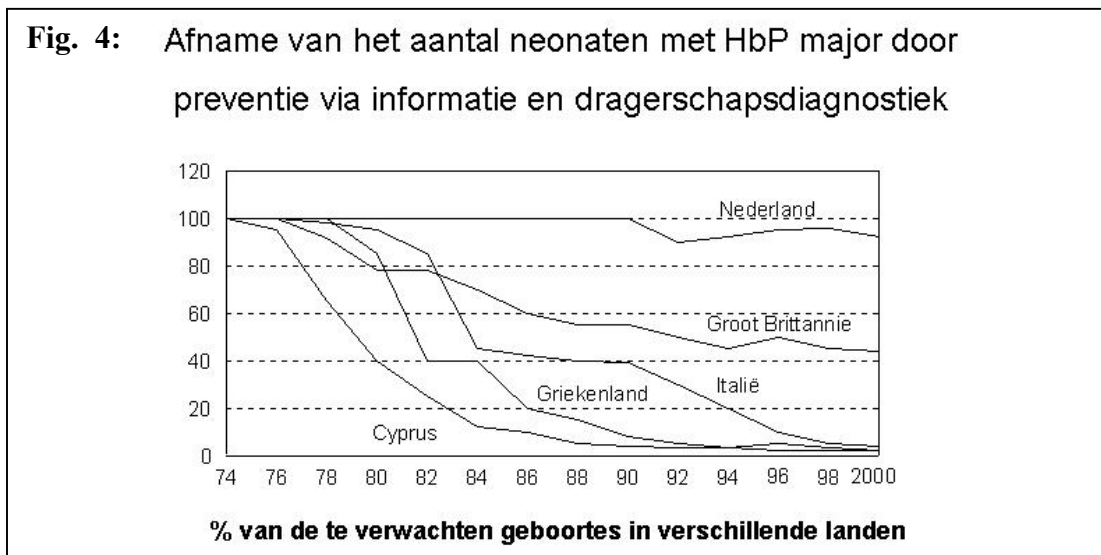
De werkgroep stelt het volgende verwijzingsprotocol voor

- Bij verdenking en bij het ontbreken van basisdiagnostiek in het eigen laboratorium, dient verwezen te worden naar laboratoria die deze diagnostiek wel uitvoeren en tevens voldoende analytische ervaring hebben.
- Verwijzing bij complexere dragerschapdiagnostiek. Bij α -thalassemie en/of zeldzame mutanten is verwijzing geïndiceerd naar laboratoria, die specialistische ervaring hebben inzake de moleculair-biologische diagnostiek van deze aandoeningen.
- Verwijzing bij vermoedelijk risico. Verwijzing, is altijd mogelijk. Verwijzing naar of raadpleging van het referentie laboratorium te Leiden, verbonden aan het klinische genetische centrum aldaar, is met nadruk aan te bevelen bij complexere analyses en bij dragerschapdiagnostiek t.b.v. risicobepaling. Tevens is dit laboratorium de aangewezen locatie voor prenatale diagnostiek voor hemoglobinopathieën.

Toelichting m.b.t. de preventie van de hemoglobinopathieën in Nederland

In Nederland wonen minstens 100.000 allochtone Hemoglobinopathie dragers en ca. 40.000 dragers van minder recente allochtone of van autochtone origine. De jonge allochtone populatie kiest doorgaans een partner binnen de eigen etnische groep en krijgt gemiddeld meer kinderen. Hierdoor zal in de twee komende decennia het allochtone aandeel van Nederland, 20% van de totale populatie uitmaken.

Op dit moment wordt in Nederland praktisch geen preventie aan de risicopopulatie aangeboden (Fig. 4). Afgezien van het leed dat door patiënten en ouders wordt geleden, is de maatschappelijke belasting van de supportieve therapie (gem.2.5 miljoen hf p.p.) minstens 10 maal hoger dan de preventie strategieën die in de landen vermeld op de grafiek worden toegepast.



De voornaamste oorzaken van het ontbreken van preventie zijn het **gebrek aan informatie** en informatieverstrekking (Fig. 5). Door gebrek aan informatie zullen risicoparen niet om genetisch advies vragen. Door gebrek aan kennis bij de eerste linie van de gezondheidszorg, blijft de risicopopulatie ongediagnosticeerd, ongeïnformeerd en zonder preventie.

Naast basis informatie, zijn de belangrijkste elementen in elke preventie strategie betreffende hemoglobinopathieën:

- De laboratoriumdiagnostiek gericht op de herkenning van de meest voorkomende vormen van hemoglobinopathie.
- Informatie over de te ondernemen stappen t.b.v. preventie na vaststelling van dragerschap (fig. 5). Hierbij speelt het laboratorium een essentiële rol bij het verstrekken van informatie aan de arts. De arts zal vervolgens deze informatie met de patiënt bespreken en eventueel adviseren onderzoek te laten verrichten bij partner en/of familie.

De Werkgroep hemoglobinopathieën adviseert een landelijke toepassing van de verwijzingen volgens de beproefde preventie strategie aangegeven in Fig. 6.

Fig. 6



Deze preventie strategie is in de 70er jaren ontwikkeld, in een samenwerking tussen de toenmalige WHO leden van de Universiteit van Leiden, Cagliari, Athene en andere centra.

Dit protocol is in de pre-conceptionele fase in verschillende Mediterrane landen en bij zwangeren in Italië, Griekenland en in het Verenigde Koninkrijk toegepast, waarbij dit leidt, zoals blijkt uit figuur 6, tot een succesvolle preventie.

Op grond van de hiervoor genoemde feiten inzake de achterblijvende preventie zal door de werkgroep het initiatief worden voortgezet met als doel verdere aanbevelingen te doen met betrekking tot de implementatie van preventie van hemoglobinopathie major in de Nederlandse gezondheidszorg.

Hierin is een centrale rol voor de laboratoriumdiagnostiek weggelegd.

ENQUETE FORMULIER GERICHT AAN VHL EN NVKC LEDEN BETREFFENDE:

- INVENTARISATIE VAN DE DIAGNOSTIEK VAN DE HEMOGLOBINOPATHIEËN
- CONSENSUS OVER DE TOEPASSING VAN INFORMATIE TEKSTEN BIJ POSITIEVE UITSLAGEN T.B.V. PREVENTIE

Naam Laboratorium/Ziekenhuis

Adres

Postcode..... Plaats.....

Gaarne aangeven hetgeen van toepassing is.

Analyse voor hemoglobinopathie (Hemoglobinopathie) diagnostiek

In ons laboratorium wordt **GEEN** (of minder dan een maal per maand) Hemoglobinopathie analyse aangevraagd.

Ons Laboratorium verricht **GEEN** basis analyse voor Hemoglobinopathie diagnostiek (zie onder) maar besteedt het uit aan:

Laboratorium naam

Ons laboratorium verricht **WEL** basis hemoglobinopathie (Hemoglobinopathie) analyse d.m.v.:

Hb-elektroforese (met welke systeem).....

HPLC (met welke apparaat)

Sikkelttest

HbA2 kwantitering

Anderen

In ons laboratorium wordt **REGELMATIG** Hemoglobinopathie analyse aangevraagd.

Gemiddeld 1 maal per maand

1 maal per week

meer dan een maal per week

(Graag bij benadering het gemiddelde aantal per week melden:.....)

Toepassing van informatie teksten (adviezen tot familie-onderzoek)

Wij zijn niet op de hoogte van het voorstel van de Werkgroep Hemoglobinopathieën om informatie teksten aan de positieve uitslagen toe te voegen en wij wensen informatie hierover

Wij hebben het voorstel van de Werkgroep Hemoglobinopathieën om informatie teksten aan de positieve uitslagen toe te voegen gelezen en overwogen

Wij zullen het voorstel aanvaarden en de informatie tekst gebruiken

Wij hebben het voorstel overwogen maar wij zullen het niet toepassen om de volgende reden:

.....
.....
.....

Het laboratorium hoofd c.q. de laboratorium verantwoordelijke

..... E-mail

(Gelieve de naam in blokletters vermelden)

Gaarne het enquête formulier terugsturen in bijgaande envelop aan:

P.C. Giordano, Werkgroep Hemoglobinopathieën VHL

Hemoglobinopathieën Laboratorium

Centrum voor Humane en Klinische Genetica

Wassenaarseweg 72

2333AL Leiden

p.c.giordano@lumc.nl