

Hemoglobinopathiediagnostiek in de regio Midden Holland

G.W.A. LANSBERGEN¹, I. van ROOIJEN-NIJDAM¹, K. HAANAPPEL¹, P.J.M.J. KOK¹, F.G.A. VERSTEEGH²
en P.C. GIORDANO³

Het Groene Hart Ziekenhuis heeft een adherentie van ca. 240.000 inwoners in de regio Midden-Holland met een diversiteit aan etnische achtergronden. In het klinisch-chemisch laboratorium wordt al bijna twee decennia diagnostiek verricht voor hemoglobino-pathieën. Uit de periode van 1992 t/m 2008 zijn alle gevonden hemoglobinopathieën binnen de regio Mid-den-Holland verzameld en geëvalueerd, waarbij ver-schillende varianten en combinaties zijn opgespoord en er tevens nieuwe mutaties zijn gevonden. In totaal zijn er 660 patiënten met een hemoglobinopathie ge-vonden, waaronder heterozygotie voor β -thalassemie in 206 gevallen (31%), heterozygotie voor α^+ - thal-
semie in 157 (24%), sikkelceltrait HbAS in 60 (9%), he-
terozygotie voor α^0 -thalassemie in 43 gevallen (6,5%).
Nieuw gevonden hemoglobinopathie-vormen zijn ge-
publiceerd als Hb-Gouda, Hb-Groene Hart, Hb-Bleu-
land en Hb-Sint Josef.

Sindsdien is er, met het oog op preventie, een gedetailleerde database opgebouwd van alle frequent voor-
komende hemoglobinopathieën. Daarnaast zijn er bij-
zondere varianten opgespoord en nieuwe mutaties met
bijzondere mechanismen gevonden (Hb Groene Hart).
Middels een systematische aanpak wordt er structu-
reel gezocht naar hemoglobinopathieën, hetgeen es-
sentieel is voor een goed preventiebeleid.

Trefwoorden: hemoglobinopathie; thalassemie; Hb-varianten; preventie; diagnostiek; hematologische parameters

Hemoglobinopathieën zijn wereldwijd de meest voor-
komende autosomaal recessief-erfelijke ziekten bij de
mens. Naar schatting is 7% van de wereldbevolking
drager van een hemoglobinopathie met hoge preva-
lenties in met name Aziatische, Mediterrane en Afri-
kaanse populaties, o.a. als gevolg van bescherming
tegen malaria. In Nederland wordt het aantal dragers
onder de autochtone populatie geschat op ca. 0,1%
(1 op 1300 personen) en onder de allochtone populatie

op 4-10% (gemiddeld 1 op 15 personen). De laatste
decennia is het aandeel alloctonen gegroeid naar
ca. 15% van de Nederlandse bevolking en zijn er
naar schatting 180.000 hemoglobinopathiedragers van
zowel autochtone als allochtone afkomst (1, 2). Bin-
nen Nederland komt sikkelcelziekte (SCZ) en α - en
 β -thalassemie het meest frequent voor. De incidentie
van sikkelcelziekte en thalassemia major ligt tussen
de 40-75 per jaar (3-5). In het klinisch-chemisch labo-
ratorium (KCL) te Gouda vindt al geruime tijd diag-
nostiek plaats voor hemoglobinopathieën. Het Groene
Hart Ziekenhuis te Gouda heeft een adherentiegebied
van ca. 240.000 inwoners in de regio Midden Holland,
waarvan 13,5 % een allochtone achtergrond heeft
(tabel 1). Het KCL bestaat o.a. uit het Huisartsenlabo-
ratorium Gouda (HAG), welke dienst doet voor ca. 80
huisartspraktijken en 10 verloskundige praktijken bin-
nen de regio. Naast de diagnostieaanvragen van kin-
derartsen, hematologen en huisartsen komen er veel
aanvragen vanuit de gynaecologie en verloskunde. Dit
is het gevolg van een actief beleid van dragerschaps-
diagnostiek ter preventie van hemoglobinopathieën
bij niet-westerse zwangere vrouwen. Gedurende de
onderzoeksperiode zijn er vele verschillende hemoglo-
binopathieën en thalassemieën opgespoord, evenals
nieuwe mutaties gevonden. De resultaten hiervan wor-
den in dit onderzoek geëvalueerd.

Patiënten en Methodes

Van 1992 t/m 2008 zijn alle gevonden hemoglobino-
pathieën verzameld van patiënten binnen de regio
Midden-Holland. In de periode 1996 t/m 2008 ver-
richtten wij bij 2348 patiënten hemoglobinopathie-
onderzoek op gerichte aanvraag vanwege belaste fa-
milieanamnese of n.a.v. afwijkende HbA_{1c}-metingen.
Als basis voor hemoglobinopathieonderzoek dient het
document 'Onderzoek Hemoglobinopathieën in de
praktijk' opgesteld door de werkgroep Hemoglobino-
pathieën van de Vereniging Hematologische Labora-
toriumdiagnostiek (VHL) (6). Middels een aanvraag-
formulier kan een hemoglobinopathiepakket worden
aangevraagd, bestaande uit Hb, MCV, MCH, BSE,
erythrocyten, ery-morfologie, reticulocyten, ferritine,
CRP, haptoglobine, LDH, bilirubine, vitamine B12,
foliumzuur, HbA₂%, HbF% en Hb-scheiding. Tevens
bestaat er een gereduceerd pakket voor dragerschaps-
diagnostiek. De Q-index (MCV/aantal erythrocyten) is
alleen gebruikt voor deze studie en wordt niet gerap-
porteerd (7). Diagnostiek is verricht middels hemocy-
tometrie met de Xe-2100 (Sysmex) en Hb-scheiding

*Afdeling Klinische Chemie - Groene Hart Ziekenhuis
Gouda¹; Afdeling Kindergeneeskunde - Groene Hart
Ziekenhuis Gouda²; Afdeling Hemoglobinopathieën
Humane en Klinische Genetica; Leiden Universitair
Medisch Centrum, Leiden³*

Correspondentie: dr. G.W.A. Lansbergen, Afdeling Klinisch Che-
mie, Groene Hart Ziekenhuis, Postbus 1098, 2800 BB Gouda.
E-mail: gideon.lansbergen@ghz.nl

Tabel 1. Samenstelling van de bevolking in regio Midden-Holland in 2005 en 2007, versus Nederland 2008 (bron GGD)

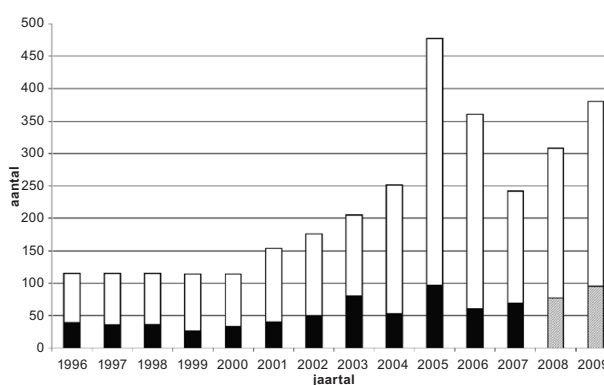
	Regio Midden-Holland		Regio Midden-Holland		Nederland	
	2005 %	Aantal	2007 %	Aantal	2008 %	Aantal
Bevolking totaal	100	250.238	100	248.658	100	16.405.399
Allochtonen totaal	13,28	33.240	13,54	33.669	19,60	3.215.416
Westerse allochtonen	6,06	15.155	6,07	15.094	8,84	1.449.686
Niet-westerse allochtonen	7,23	18.085	7,47	18.575	10,76	1.765.730
Marokkanen	3,83	9.585	4,00	9.940	2,04	335.127
Turken	0,33	838	0,36	892	2,27	372.714
Surinamers	0,75	1.887	0,75	1.869	2,05	335.799
Nederlands-Antillianen en Arubanen	0,35	884	0,36	884	0,80	131.841
Overige niet-westerse allochtonen	1,95	4.891	2,01	4.990	3,60	590.249

met HPLC (Agilent 1100). Indien van toepassing is er DNA-analyse verricht op het referentielaboratorium met onderzoeksmethoden zoals eerder beschreven (8). Aanwezigheid van HbS is bevestigd met een sikkelceltest (metabisulfiettest) (9). Alle resultaten van het hemoglobinopathie-diagnostische pakket worden beoordeeld door een klinisch chemicus en, van commentaar en advies voorzien, verstuurd naar de aanvrager. Vanuit het referentielaboratorium worden patiëntenbrieven verstrekt met achtergrondinformatie betreffende de gevonden afwijking en adviezen over preventie. Uitslagen van het laboratoriumonderzoek zijn elektronisch opgeslagen in een Laboratorium Informatie Systeem (GLIMS), inclusief persoonsgegevens van de patiënt en de naam van de aanvrager. Van alle gevonden patiënten met een thalassemie/Hb-pathie zijn de labuitslagen opgenomen in een database, inclusief de eventuele bekende etnische achtergrond.

Resultaten

Diagnostiek voor hemoglobinopathieën wordt aangevraagd vanuit verschillende disciplines van het Groene Hart Ziekenhuis en uit de regio Midden-Holland. Tijdens deze onderzoeksperiode kwamen de aanvragen van kinderartsen (32%), gynaecologen en verloskundigen (31%), huisartsen (26%) en internisten/hematologen (11%). Het aantal aanvragen voor diagnostiek is gedurende de jaren 2000-2005 toegenomen van 115 tot ruim 450, waarmee ook het aantal gevonden hemoglobinopathieën is gestegen (figuur 1). Van alle 2.438 onderzochte patiënten bleek 660 (27%) een hemoglobinopathie te hebben. Hiervan werd ruim de helft (340) opgespoord middels een belaste familieanamnese. Veel patiënten die zijn ingestuurd hebben een niet-westerse allochtone achtergrond, met Marokkanen als grootste groep. Binnen de regio Midden-Holland is het aandeel niet-westerse allochtonen ruim 7%, wat iets meer is dan de helft van het totaal aantal allochtonen (tabel 1). Van alle gevonden hemoglobinopathieën zijn het meest voorkomend: heterozygotie voor β -thalassemie in 206 gevallen (31%), heterozygotie voor α^+ -thalassemie in 157 (24%), dragerschap van HbS 60 (9%) en heterozygotie voor α^0 -thalassemie 43

gevallen (6,5%) (tabellen 2 en 3). Naast de veel voorkomende vormen van hemoglobinopathieën zijn er diverse zeldzame vormen van thalassemie en hemoglobinevarianten gevonden waaronder Hb-OsuChristianborg, Hb-Evanston en Hb-Showa-Yakushiji (10-12). In een Nederlandse familie is bij 9 familieleden een α^0 -thalassemie gevonden met een 33-kb-deletie, genaamd de 'Dutch I'-deletie (13). Bij een andere Nederlandse familie is een nieuwe grote deletie gevonden van beide α -globinegenen, de twee $\psi\alpha$ -genen, het $\psi\zeta_1$ -gen en het ζ -gen, hetgeen ook resulteert in een α^0 -thalassemie. Inmiddels zijn er 13 dragers binnen deze familie gevonden met de zogehete - -^{OH} α -thalassemie deletie, ook wel de 'Dutch IV'-deletie genoemd (14). Tevens zijn er in totaal zes nieuwe mutaties gevonden binnen de regio Midden-Holland, welke o.a. zijn gepubliceerd als Hb-Gouda, Hb-Groene Hart, Hb-Bleuland en Hb-Sint Josef (8, 15-18). Hb-Reeuwijk, een nieuw gevonden mutatie op het $\alpha 1$ -gen, werd echter door anderen gepubliceerd als Hb-Buffalo (19, 20). Recent is in de regio een nog niet eerder beschreven mutatie gevonden in het $\alpha 2$ -gen (CD28 GCC>-CC) bij een Marokkaanse patiënt uit de geboorteplaats Nador (manuscript in voorbereiding). In totaal zijn er de afgelopen jaren ruim 40 verschillende vormen en combinaties



Figuur 1. Het aantal onderzoeken en de daaruit gevonden hemoglobinopathieën. Het aantal gevonden Hb-pathieën in 2008 en 2009 is een schatting op basis van voorgaande jaren.

Tabel 2. Gevonden hemoglobinemutaties van patiënten binnen de regio Midden-Holland vanaf 1992

Hb-mutaties	Aantal	Etnische achtergrond	Localisatie op het gen		Jaar
Hb-Groene Hart *	12	Marokko	$\alpha 1$	cd 119 (pro ->ser)	2001
Hb-Gouda *	5	Nederland	$\alpha 2$	cd 72 (his -> gln)	1996
Hb-Evanston	4	Afghanistan	$\alpha 1$	cd 14 (trp ->arg)	2003
Hb-Bleuland *	3	Suriname	$\alpha 2$	cd 108 (thr->asn)	2006
Hb-Constant-Spring	3	Irak/ Thailand	$\alpha 2$	cd 142 (stop->gln)	2001
Hb-St Jozef *	3	Marokko	$\alpha 1$	cd 1 (val->leu)	2006
Hb-Buffalo/ Reeuwijk *	1	Somalië	$\alpha 1$	cd 89 (his ->gln)	2003
Hb-Buffalo/ Reeuwijk + Hb-S *	1	Somalië	$\alpha 1$	cd 89 (his ->gln)	2003
Hb-G-Philadelphia	1	Marokko	$\alpha 1$	cd 68 (asn>lys)	2006
Hb-Hopkins-II	1	Nederland	$\alpha 1$	cd 112 (his->asp)	2005
Hb-Nador *	1	Marokko	$\alpha 2$	cd 28 GCC-> -CC	2009
Hb-S	60	o.a. Suriname, Afrika	β	cd 6 (glu -> val)	1996
Hb-C	29	Afrika, Curacao	β	cd 6 (glu -> lys)	1996
Hb-E	20	Nederland/ Indonesië/Thailand	β	cd 26 (glu ->lys)	1996
Hb-D Punjab/ Los Angeles	19	m.n. Nederland	β	cd 121 (glu ->gln)	1998
Hb-Showa-Yakushiji	5	Nederland	β	cd 110 (leu->pro)	2006
Hb-J Baltimore	3	Nederland	β	cd 16 (gly->asp)	2002
Hb-OsuChristianborg	3	Ghana/DomRep	β	cd 52 (asp ->asn)	1999
Hb-Athens-GA	2	Nederland	β	cd 40 (arg->lys)	2004
Hb-SC	2	Liberia	β	cd 6 (glu -> lys/val)	1998
Hb-E (homozygoot)	1	Thailand	β	cd 26 (glu ->lys)	2006
Hb-AndrewMinneapolis	1	Nederland	β	cd 144 (lys ->asn)	2001
Hb-D Iran	1	India	β	cd 22 (glu->gln)	2005
Hb-Lepore-Hollandia	1	Suriname		($\delta 1-22/ \beta 50-146$)	2003

* Voor het eerst gevonden in de regio Midden-Holland

van thalassemie en Hb-pathie gevonden vanuit de regio. Van een aantal patiënten is het nog onduidelijk wat voor Hb-pathie het betreft, en volgt er nog DNA-onderzoek. Van de meest gevonden vormen is een overzicht gemaakt van de gemeten hematologieparameters (tabel 4). Hierbij wordt gebruik gemaakt van standaard-gekozen drempelwaarden welke bij overschrijding kunnen duiden op een hemoglobinopathie. Bij alle vormen is het gemiddeld aantal erythrocyten $> 3,9 \times 10^{12}/l$, en het MCV nagenoeg bij allemaal verlaagd (< 80 fl). De ratio MCV/ery (Q-index) en het Hb zijn verlaagd (respectievelijk < 13 en $< 7,5$ mmol/l) bij samengestelde heterozygote α^+ -thalassemieën (LeftWard i.c.m. RightWard; LeftWard i.c.m. Hb-Evanston; RightWard i.c.m. Hb-Constant-Spring), homozygote α^+ -thalassemieën, heterozygote α^0 -thalassemieën en heterozygote β -thalassemieën. Van alle heterozygote β -thalassemieën is het gemiddelde HbA₂ en Hb-F duidelijk verhoogd. Een opvallend hoog Hb-F is gevonden bij vier Surinaamse familieleden met een heterozygote $G\gamma(A\gamma\delta\beta)0$ -thalassemie, waarvan de jongste de leeftijd van 13 jaar heeft. Geen van de gevonden patiënten met sikkelcelziekte was homozygoot HbS/S. Naast alle 60 patiënten met heterozygotie voor HbA/S waren er 8 met een HbA/S in combinatie met een α^+ -thalassemie. Niet alle HbS-dragers zijn onderzocht op α -thalassemiedragerschap. Tijdens de gehele periode zijn slechts 4 patiënten met een SCZ gevonden, waarvan 2 patiënten met een S/C-combinatie, één patiënt met S/C in combinatie met een α^+ -thalassemie, en één patiënt HbS i.c.m. een β -thalassemie.

Tabel 3. Gevonden patiënten met een thalassemieën (in combinatie met Hb-varianten)

Thalassemieën (in combinatie met Hb-varianten)	Aantal
α^+ -thalassemie (heterozygoot)	157
α^0 -thalassemie (heterozygoot)	
o.a. SEA, Dutch I, Dutch IV	43
α^+ -thalassemie (homozygoot)	0
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-S	8
α^+ -thalassemie (heterozygoot) samengesteld	
o.a. Lefw. & Rightw.	7
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-C (heterozygoot)	7
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met G6PD deficiëntie	5
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-E	2
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-SC	1
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-C (homozygoot)	1
α^+ -thalassemie (homozygoot) met Hb-C (heterozygoot)	1
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-D Los Angels	1
α^+ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-C en Hb Lepore	1
HbH-ziekte (-,-/-.alfa)	2
β -thalassemie (heterozygoot)	206
β -thalassemie (heterozygoot) met α^+ -thalassemie (heterozygoot)	3
β -thalassemie (heterozygoot) met G6PD-deficiëntie	3
β -thalassemie (heterozygoot) met Hb-C	2
β -thalassemie (homozygoot)	1
β -thalassemie (heterozygoot) met Hb-S	1
δ -thalassemie (heterozygoot)	4
$G\gamma(A\gamma\delta\beta)0$ -thalassemie	4
overige (waaronder alfa-triplicaties)	22

Tabel 4. Hematologieparameters (gemiddelden en standaarddeviaties) voor de meest frequent gevonden hemoglobinopathieën, waarbij een mogelijke combinatie met een ijzeregebrek niet is uitgesloten. Tussen haakjes standaard-vastgestelde drempelwaarden waarbij een overschrijding kan duiden op een hemoglobinopathie. In vet lettertype de uitslagen die de drempelwaarden overschrijden.

	Aantal	HbA2 (<2,5; >3,5%)		HbF (>1%)		Hb (♂ <8,5 ♀ <7,5 mmol/l)		Erythrocyten (♂ >4,5 ♀ >3,9*10 ¹² /l)	
		Gemid.	SD	Gemid.	SD	Gemid.	SD	Gemid.	SD
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot)	157	2,5	0,3	0,9	1,3	7,6	0,9	4,9	0,5
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) + G6PD def.	5	2,6	0,2	0,3	0,3	6,7	0,4	4,9	0,7
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-C (het.)	7	3,3	0,6	0,8	0,9	8,2	1,1	5,0	0,4
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-S (het.)	8	3,2	0,2	1,3	1,1	7,7	0,9	4,7	0,6
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) samengesteld	7	2,3	0,2	0,4	0,2	7,0	0,6	5,5	0,5
α ⁺ -thalassemie (homozygoot)	10	2,6	0,2	0,2	0,1	7,3	0,8	5,6	0,4
α ⁰ -thalassemie (heterozygoot)	43	2,3	0,3	0,4	0,3	7,5	0,8	5,8	0,6
β-thalassemie (heterozygoot)	206	5,2	0,8	3,4	6,7	6,9	1,0	5,5	0,6
δ-thalassemie (heterozygoot)	4	1,5	0,1	1,2	0,4	7,7	0,7	4,9	0,5
Gγ(Aγδβ)0 thal	4	2,2	0,3	21,1	4,1	7,7	0,9	4,8	x
Hb-Groene Hart	12	2,3	0,4	1,5	2,2	8,0	0,7	5,0	0,4
Hb-C	29	3,0	0,8	2,0	6,2	7,4	1,3	4,5	0,6
Hb-D	21	3,2	0,8	0,3	0,2	8,3	0,9	4,6	0,4
Hb-E	21	2,6	0,3	1,2	2,0	7,8	0,9	5,0	0,7
Hb-J	9	2,4	0,1	0,2	0,0	9,0	0,9	4,7	0,5
Hb-S	60	3,0	0,5	0,9	1,2	7,8	1,1	4,5	0,7

	Aantal	MCV (<80 fl)		MCV/Ery (<13)		MCH (<1680 amol)		Reticulocyten- aantal/1000 ery's	
		Gemid.	SD	Gemid.	SD	Gemid.	SD	Gemid.	SD
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot)	157	77	6,3	15,7	2,0	1548	128	8,8	4,4
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) + G6PD def.	5	70	7,9	14,6	3,8	1377	194	13,5	7,0
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-C (het.)	7	75	5,7	14,9	1,8	1606	159	12,2	4,2
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) met Hb-S (het.)	8	75	5,7	16,1	1,9	1626	59	10,7	3,7
α ⁺ -thalassemie (heterozygoot) samengesteld	7	66	5,1	12,3	2,0	1278	92	14,1	8,6
α ⁺ -thalassemie (homozygoot)	10	67	5,0	12,7	1,0	1376	118	7,7	1,7
α ⁰ -thalassemie (heterozygoot)	43	66	5,0	11,9	1,8	1329	108	10,2	6,6
β-thalassemie (heterozygoot)	206	63	6,5	11,7	2,1	1249	139	15,4	7,7
δ-thalassemie (heterozygoot)	4	79	7,5	15,7	2,3	1572	33	10,3	4,8
Gγ(Aγδβ)0 thal	4	71	2,6	14,8	x	1503	x	14,8	5,6
Hb-Groene Hart	12	77	4,4	15,6	1,3	1593	79	12,3	6,1
Hb-C	29	75	6,4	17,0	3,3	1639	221	12,3	4,3
Hb-D	21	85	6,2	18,6	2,4	1775	141	7,9	2,3
Hb-E	21	74	6,9	15,2	3,3	1501	157	11,3	4,7
Hb-J	9	95	4,2	19,7	2,5	1903	55	14,0	x
Hb-S	60	81	8,3	18,5	4,5	1682	212	11,5	4,9

Discussie

Dit onderzoek geeft een overzicht van alle (nieuw) gevonden Hb-pathieën van de afgelopen jaren in de regio Midden-Holland. Diagnostiek naar Hb-pathieën is steeds meer in de belangstelling komen te staan en er is meer aandacht gekomen voor preventie bij o.a. een toenemend aantal niet-westerse allochtonen in Nederland (2). In 2007 is de hielprikscreening uitgebreid voor sikkelcelziekte en thalassaemia major en daarnaast worden steeds vaker dragerschapdiagnostiekpakketten samengesteld en aangeboden vanuit de klinisch-chemische laboratoria (5, 21). Het Groene Hart Ziekenhuis heeft geruime tijd goede ervaringen met een samengesteld thalassaemiepakket op het aanvraagformulier voor huisartsen en verloskundigen, en sinds kort ook voor specialisten.

Van alle gevonden Hb-pathieën in dit onderzoek is ruim de helft opgespoord middels een belaste familie-anamnese. Een goede voorlichting over dragerschap van hemoglobinopathieën binnen deze groep mensen kan dan ook een bijdrage leveren aan het preventiebeleid. Van alle niet-westerse allochtonen zijn Marokkanen het meest vertegenwoordigd in de regio Midden-Holland (tabel 1), en naar verwachting zal het aantal blijven groeien zoals ook wordt voorspeld voor Nederland (3, 22, 23). Deze groep inwoners van Marokkaanse afkomst heeft een verhoogde kans op dragerschap van hemoglobinopathieën, en er wordt daarom een actief preventiebeleid gehanteerd vanuit de verschillende zorgdisciplines in de regio. Uit eerder onderzoek is o.a. gebleken dat onder de niet-westerse allochtonen duidelijk behoefte is aan voor-

lichting en het uitvoeren van dragerschapdiagnostiek voor hemoglobinopathieën (24).

Van alle 42 verschillende gevonden vormen en combinaties van Hb-pathieën, zijn er tot heden zes nieuwe mutaties gevonden en benoemd vanuit onze regio. Wanneer wordt gekeken naar de frequentie van de verschillende gevonden vormen is het opvallend dat heterozygote β -thalassemieën bovenaan staan met 32%, gevolgd door heterozygote α^+ -thalassemieën met 24% en als derde HbS dragers met 10%. Dit weerspiegelt de genfrequenties van de immigrantenpopulatie in de regio, die hoofdzakelijk van Marokkaanse herkomst is, en wijkt enigszins af van de prevalentie in de 4 grote steden met elk een verschillende populatiesamenstelling (1-3, 25-27). Zo zijn er binnen de onderzoeksperiode slechts 4 patiënten met een SCZ gevonden (2 patiënten met een S/C-combinatie, één patiënt met S/C en een α^+ -thalassemie, en één patiënt met HbS en een β -thalassemie), hetgeen 5,5% is van alle gevonden patiënten met een HbS-mutatie. Vergelijk hiermee de incidentie van 8.5% via de landelijke hielprik-screening in 2007, waarbij er 76 patiënten gevonden zijn met een vorm van SCZ en 813 SCZ dragers (4).

Naast de reguliere patiëntenstroom binnen de regio voor hemoglobinopathiediagnostiek is er binnen de onderzoeksperiode ook een extra instroom geweest vanuit het Asielzoekerscentrum (AZC) Waddinxveen (1994-2002). T.o.v. de beginjaren is het aantal verrichte onderzoeken de laatste jaren toegenomen. In het jaar 2005 werden via een inventariserend onderzoek vanuit de afdeling verloskunde alle zwangere vrouwen ingestuurd voor hemoglobinopathiediagnostiek, hetgeen resulteerde in een piekjaar van het totaal aantal verrichte onderzoeken (28). Vanaf 2007 is vervolgens een start gemaakt met dragerschapdiagnostiek bij alle niet-westerse zwangere vrouwen tijdens de 12^e-week controle via de verloskundige praktijken in de regio. Vervolgens is deze aanpak geïmplementeerd als 'diagnostiekuitbreiding op indicatie' bij vroege zwangere in de regio Gouda en later ook in de regio Den Haag. Beide initiatieven zijn door medisch-ethische commissies (MEC) getoetst. Inmiddels kunnen vanuit de afdeling verloskunde alle zwangere vrouwen zich tijdens de 12^e-weekscntrole vrijblijvend laten onderzoeken op hemoglobinopathiedragerschap. Wij hopen hiermee binnen de regio Midden-Holland zo veel mogelijk hemoglobinopathieën op te sporen voor een zo goed mogelijk preventiebeleid. Met name bij mutaties die gevonden worden bij vroeg-zwangeren, maar ook bij jongeren (partner- en familieonderzoek) en ouderen (cascadeonderzoek), speelt preventie uiteraard een belangrijke rol en is goede voorlichting vereist.

Conclusie

Vanaf 1992 zijn alle gevonden hemoglobinopathieën bijgehouden en geëvalueerd. Er zijn bijzondere varianten en combinaties met thalassemieën opgespoord, inclusief nieuwe mutaties. Middels een systematische aanpak, waaronder een specifiek Hb-pathieaanvraagpakket op het aanvraagformulier, vragen zowel medisch specialisten, huisartsen als verloskundigen routinematig hemoglobinopathiediagnostiek aan. Hiermee wordt mede getracht een zo goed mogelijk preventiebeleid te handhaven in de regio Midden-Holland.

Referenties

1. Giordano PC, Hartevelde CL, Heister AJ, Batelaan D, van Delft P, Plug R, et al. The molecular spectrum of beta-thalassemia and abnormal hemoglobins in the allochthonous and autochthonous dutch population. *Community Genet* 1998; 1: 243-251.
2. Giordano PC, Hartevelde CL. Preventie van erfelijke hemoglobinopathieën in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 2137-2141.
3. Giordano PC, Breuning MH. Van gen naar ziekte; van hemoglobinegenen naar thalassemie en sikkelcelanemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1910-1913.
4. Kemper-Propert ES, Elvers EH, Loeber JG. De nieuwe hielprik-screening vanuit de screeningslaboratoria: ervaringen en lessen na één jaar. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 189-196.
5. Peters M, Appel IM, Cnossen MH, Breuning-Boers JM, Heijboer H. Sikkelcelziekte in de hielprik-screening. I. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153.
6. Onderzoek Hemoglobinopathieën in de praktijk. Nederlands Referentie Laboratorium voor onderzoek en diagnostiek van Hemoglobinopathieën. www.hbpinfo.com.
7. Engbers-Buijtenhuijs P, Veurink JW, Hartevelde CL, van de Bergh FAJTM, Slomp J. Een Nederlandse familie met zowel beta- als deltathalassemie. *Ned Tijdschr Hematol* 2008; 5: 290-295.
8. Hartevelde CL, van Delft P, Plug R, Versteegh FGA, Hagen B, van Rooijen I, et al. Hb Groene Hart: a new Pro \rightarrow Ser amino acid substitution at position 119 of the alpha1-globin chain is associated with a mild alpha-thalassemia phenotype. *Hemoglobin* 2002; 26: 255-260.
9. Daland GA, Castle WB. A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells; the use of reducing agents. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 1082-1088.
10. Hartevelde CL, Wijermans PW, de Ree JE, Ter Hal P, Van Delft P, Van Rooijen-Nijdam IH, et al. A new Hb evanston allele [alpha14(A12)Trp \rightarrow Arg] found solely, and in the presence of common alpha-thalassemia deletions, in three independent Asian cases. *Hemoglobin* 2004; 28: 1-5.
11. Giordano PC, Hartevelde CL, Bernini LF, Doorduijn JK, Geenen AA, Kok PJMJ, et al. Haplotype analysis of two new, independent cases of Hb Osu-Christiansborg. *Hemoglobin* 1999; 23: 193-195.
12. Giordano PC, Addo-Daaku A, Sander MJ, van Rooijen-Nijdam I, van Delft P, Hartevelde CL, et al. The rare Hb Showa-Yakushiji [beta110(G12)Leu \rightarrow Pro, CTG \rightarrow CCG] in combination with an alpha gene triplication found in a Dutch patient during her first pregnancy examination. *Hemoglobin* 2007; 31: 167-171.
13. Hartevelde KL, Losekoot M, Fodde R, Giordano PC, Bernini LF. The involvement of Alu repeats in recombination events at the alpha-globin gene cluster: characterization of two alpha-zero-thalassaemia deletion breakpoints. *Hum Genet* 1997; 99: 528-534.
14. Nooitgedagt JE, Hartevelde CL, Starreveld JS, Versteegh FGA, Giordano PC. A new deletion defect leading to alpha-thalassaemia in a large Dutch Caucasian family. *Br J Haematol* 2007; 136: 662-665.
15. Hartevelde CL, Versteegh FGA, Kok PJMJ, van Rooijen-Nijdam IH, van Delft P, Giordano PC. Hb Bleuland [alpha108(G15)Thr \rightarrow Asn, ACC \rightarrow AAC (alpha2)]: a new abnormal hemoglobin associated with a mild alpha-thalassemia phenotype. *Hemoglobin* 2006; 30: 349-354.
16. Giordano PC, Hartevelde CL, Kok PJ, Geenen A, Batelaan D, Amons R, et al. Hb Gouda [alpha 72(EF1)His \rightarrow Gln], a new silent alpha chain variant. *Hemoglobin* 1996; 20: 21-29.
17. Hartevelde CL, Versteegh FGA, van Leer EHG, Starreveld JS, Kok PJMJ, van Rooijen-Nijdam I, et al. Hb St. Jozef, A Val \rightarrow Leu N-terminal mutation leading to retention of the methionine, and partial acetylation found in the globin gene in Cis with a -alpha3.7 thalassemia deletion. *Hemoglobin* 2007; 31: 313-323.

18. Giordano PC, Zweegman S, Akkermans N, Arkesteijn SG, van Delft P, Versteegh FGA, et al. The first case of Hb Groene Hart [α 119(H2)Pro \rightarrow Ser, CCT \rightarrow TCT (α 1)] homozygosity confirms that a thalassemia phenotype is associated with this abnormal hemoglobin variant. *Hemoglobin* 2007; 31: 179-182.
19. Hartevelde CL, Van Delft P, Akkermans N, Arkesteijn S, Van Rooijen-Nijdam IH, Kok PJMJ, et al. Hb Buffalo [α 89(FG1)His \rightarrow Gln (α 1)], observed solely and in the presence of a Hb S [β 6(A3)Glu \rightarrow Val] heterozygosity. *Hemoglobin* 2004; 28: 223-227.
20. Hoyer JD, McCormick DJ, Snow K, Lawler J, Jadick M, Grageda R, et al. Three new variants of the α 1-globin gene without clinical or hematologic effects: Hb Hagerstown [α 44(CE2)Pro \rightarrow Ala (α 1)]; Hb Buffalo [α 89(FG1)His \rightarrow Gln (α 1)], a hemoglobin variant from Somalia and Yemen; Hb Wichita [α 95(G2)Pro \rightarrow Gln (α 1)]; and a second, unrelated, case of Hb Roubaix [α 55(E4)Val \rightarrow Leu (α 1)]. *Hemoglobin* 2002; 26: 291-298.
21. Wierenga KJ. Neonatale screening op sikkelcelziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 184-187.
22. Rengelink-van der Lee JH, Schulpen TW, Beemer FA. Incidentie en prevalentie van hemoglobinopathieën bij kinderen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 1498-1501.
23. Giordano PC, Smit JW, Herruer M, Huisman W, Pouwels JG, Verhoef N, et al. Dragerschapdiagnostiek en preventie van sikkelcelziekte en thalassemie major; aanbevelingen van de werkgroep Hemoglobinopathieën. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006; 31: 301-305.
24. Giordano PC, Dihal AA, Hartevelde CL. Estimating the attitude of immigrants toward primary prevention of the hemoglobinopathies. *Prenat Diagn* 2005; 25: 885-893.
25. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 39-69.
26. Aluoch JR. Sikkelcelziekte in Nederland, een inventarisatie-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1175-1179.
27. Hartevelde KL, Losekoot M, Heister AJ, van der Wielen M, Giordano PC, Bernini LF. α -Thalassemia in The Netherlands: a heterogeneous spectrum of both deletions and point mutations. *Hum Genet* 1997; 100: 465-471.
28. Giordano PC, Plancke A, Van Meir CA, Janssen CA, Kok PJMJ, van Rooijen-Nijdam IH, et al. Carrier diagnostics and prevention of hemoglobinopathies in early pregnancy in The Netherlands: a pilot study. *Prenat Diagn* 2006; 26: 719-724.

Summary

Lansbergen GWA, Rooijen-Nijdam I van, Haanappel K, Kok PJMJ, Versteegh FGA, Giordano PC. Hemoglobinopathy diagnostics in the middle region of the Netherlands. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 162-167.

The Groene Hart Hospital serves a population of some 240,000 people, from varying ethnic backgrounds and living in the Gouda-city environment, situated in the western and middle part of the Netherlands.

The Department of Clinical Chemistry performs hemoglobinopathy diagnostics for almost twenty years now. Results with the discovery of several new mutations are described here.

In the period 1992-2008, hemoglobinopathy diagnostics were performed for a total of 2,438 patients; hemoglobinopathy was diagnosed in a total of 660 patients, of which 206 (31%) were heterozygous β -thalassemia, 157 (24%) heterozygous α^+ -thalassemia, 60 (9%) sickle-cell trait HbAS and 43 (6.5%) heterozygous α^0 -thalassemia. Furthermore, uncommon traits associated with hemoglobinopathy were observed including new mutations with unique mechanisms. New hemoglobin variants have been published as Hb-Gouda, Hb-Groene Hart, Hb-Bleuland and Hb-Sint Josef.

For effective prevention management, all frequently diagnosed hemoglobinopathies have been registered in detail in our data base.

Key words: hemoglobinopathy; thalassemia; Hb variants; prevention; diagnostics; hematological parameters