

# HEREDITÄR SFÄROCYTOS VANLIGARE ÄN MAN TROR

Hemolys, anemi och mjältförstoring bland symtomen

**Den röda blodkroppen har normalt formen av en bikonkav skiva, och till dess formstabilitet bidrar ett flertal proteiner i cellskellet. Vissa genförändringar kan påverka dessa äggviteämners funktion resulterande i förkortad erythrocytöverlevnadstid i blodbanan. Kliniskt kan då en sjukdomsbild av varierande svårighetsgrad urskiljas: från mycket lindriga till svåra hemolytiska tillstånd. De lindriga formerna av hereditär sfärocytos är sannolikt inte ovanliga, men även om de inte orsakar anemi kan det vara av värde att de diagnostiseras för att undvika onödiga utredningar i framtiden.**

Hereditär sfärocytos (HS) är en inte sällan asymtomatisk sjukdom vars främsta kliniska kännetecken är hemolys, vilken ibland åtföljs av anemi, samt måttlig mjältförstoring, ofta med icterus eller subicterus, ibland även gallkonkrement. Behandlingen utgörs främst av splenektomi, som dock brukar utföras endast vid symptomgivande sjukdom. Vid behov ges transfusioner av erythrocytkoncentrat. Kolecystektomi kan bli aktuell vid gallstensbesvär.

Differentialdiagnostiska överväganden innefattar främst förvärvade orsaker såsom immunhemolys, intravaskulär koagulation eller klaffproteser. Mindre sannolika hemolysorsaker är hereditär elliptocytos, intraerythrocytära enzymlister, hemoglobinopatier eller paroxysmal nattlig hemoglobinuri. Mycket låga eller ej mätbara haptoglo-

binnivåer, som karakteriserar ökad erythrocytomsättning, kan förekomma i samband med leversjukdomar, hyperplenism och pernicios anemi, men uppträder även hos friska barn.

En relativt vanlig orsak till måttlig icterus med ökad mängd av okonjugerat bilirubin hos i övrigt symptomfria personer är en konjugeringsdefekt som vid morbus Gilbert [1].

## Prevalens

Hereditär sfärocytos har angetts i litteraturen som relativt sällsynt, med en förekomst av 1:5 000 (0,02 procent) [2]. Vid undersökning av blodgivare i Norge [3] och Tyskland [4] har man emellertid funnit nedsatt erythrocytär osmotisk resistens förenlig med sfärocytos hos ca 1 procent av givarna. Denna betydligt högre siffra beror sannolikt på att materialen inte har varit selekterade, vilket lett till att även de många lindriga och symptomfria tillstånden fångats in.

I fjärde upplagan av »Hematology», 1990, beskrivs hereditär sfärocytos som »a common disorder» utan närmare precisering av prevalensen [5].

## Etiologi och patofysiologi

De röda blodkropparna filtreras ett flertal gånger genom mjälten röda pulpa, där defekta celler fångas in och förstörs. För återinträde i cirkulationen måste de passera tunna spalter, vilket kräver formförändring. Denna anpassningsförmåga är till största delen beroende av ett optimalt förhållande mellan membranarea och cellvolym, till mindre del av cytoplasmans viskositet. Minskad formförändringsförmåga leder till ökad stockning av erythrocyter i pulpan och ökad celldöd. Sekundärt framkallar detta ofta en tilltagande mjältförstoring.

Under de senaste decennierna har bilden av erythrocytmembranernas uppbyggnad av lipider och proteiner klarats. Även de ingående äggviteämnenas gener har kunnat spåras till skilda kromosomer, och genernas DNA-struktur har kunnat klarläggas [6].

Mutationer eller deletioner i de gener som styr syntesen av proteiner ingå-

ende i membran och cellskelett kan orsaka minskad proteinbildning eller protein med nedsatt funktion. Förändringarnas läge inom generna kan skilja sig från individ till individ, vilket förklarar den i hög grad varierande kliniska bilden vid hereditär sfärocytos – från asymtomatiska tillstånd till svåra och livshotande hemolytiska anemier [7].

Den röda blodkroppen har formen av en bikonkav skiva med diametern 7–8 µm och volymen 80–100 fl. Erythrocytens yttre begränsning utgörs av ett membran som består av ett dubbelt lipidiskt, penetrerat av proteiner med olika funktioner, och innanför detta ett sk cellskelett sammansatt av proteiner [8].

Med Na-dodecylsulfat-polyakrylamidgel-elektrofores har de ingående äggviteämnen kunnat separeras i fraktioner, eller band, som fått sifferbenämningar efter deras mobilitet. Efter hand som en del av proteinerna närmare karakteriserats har de erhållit egennamn.

Skelettet (Figur 1) är huvudsakligen uppbyggt av spektrin, där två peptider, α- och β-spektrin, är associerade sida vid sida med sammanbindning av dessa heterodimerer ända mot ända till ca 200 nm långa tetramerer. Dessa tetramerer är i sin tur förenade till ett, i utsträckt form, oftast hexagonalt gallerverk. I knutpunkterna förstärks bindningarna av aktin-oligomerer samt av protein 4.1.

Lipidskiktet, som visar fluiditet, penetreras av sk integrala proteiner, vilka i sin cytoplasmatiske ände förankras direkt, eller via andra äggviteämnen, till cellskelettet. De viktigaste integrala äggviteämnen är protein 3 (anjonbytare) samt glykoforin A och C. Protein 3 förankras till skelettets β-spektrin av ankyrin. Protein 4.2 anses stabilisera interaktionen mellan protein 3 och ankyrin. Protein 4.1, som ökar hållfastheten i knutpunkterna, förmedlar även bindningen cellskelett–glykoforin [7].

Den väsentliga faktorn för att den normala erythrocyten skall anta bikonkav form anses vara det dubbla lipidlagret. Tack vare denna form kan den röda blodkroppen deformeras i hög grad utan areaförändringar. Förkluster av lipidmembran utan motsvarande volym-

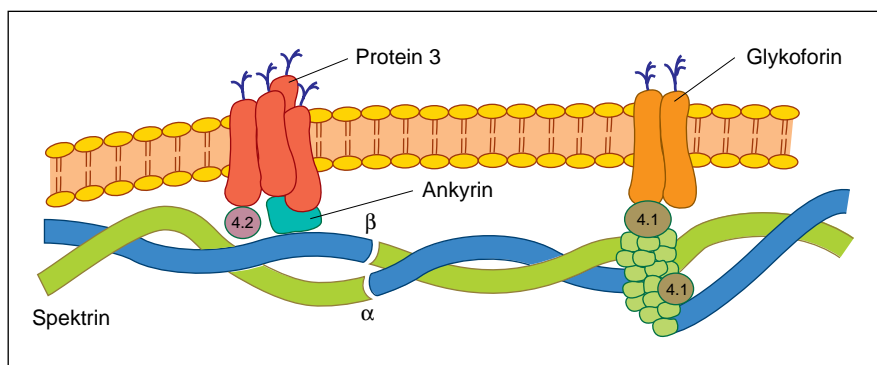
## Författare

OLLE RUDOLPHI

fd överläkare, kliniskt kemiska laboratoriet

PER HÖRNSTEN

med dr, överläkare, medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.



**Figur 1.** En schematisk skiss av erytrocytmembranernas dubbla lipidlager med integrala proteiner och cellskelett. Figuren baseras på en liknande teckning i en artikel av Patrick G Gallagher och Bernard G Forget, »Spectrin genes in health and disease» i *Seminars of Hematology* nr 1/1993.

minskning leder till ökad cellstyvhet och ökad retention i mjälten.

Cellskelettet anses ha en stabiliserande och bindande effekt på lipidskiktet i membranerna. Skelettet, som har ett spektrinnätverk i stort överskott, visar stor följsamhet vid erytrocytens deformation men kan översträckas, varvid bestående formförändringar kan uppstå. Finns alltför stora luckor i nätverket, eller är kopplingen mellan integrala proteiner och nätverk defekt, kan de-lar av lipidlagret lossna varvid cellens yta minskar [9].

In vitro har man kunnat visa hur lipidmembraner hos erytrocyter med partiell brist på spektrin, ankyrin eller protein 3 knoppats av i form av mikrodroppar. I dessa har man kunnat påvisa integrala proteiner, men ej spektrin [10]. Det antas att en liknande process äger rum in vivo; membranarean minskar men volymen förblir i stort sett oförändrad, vilket leder till uppkomst av stomatocyter och sfärocyter.

Vid hereditär sfärocytos, där bindning av lipidskikt till cellskelett är försvagad, har kvantitativa bestämningar av skelettproteiner visat bristmönster som:

- isolerad brist på spektrin,
- kombinerad brist på spektrin och ankyrin,
- brist på protein 3,
- brist på protein 4.2, i kombination med andra mindre vanliga defekter [7].

### Ärftlighet

Hereditär sfärocytos har ansetts vara i huvudsak dominant ärftlig men 20–25 procent av fallen har under senare år visats ha ett recessivt ärftlighetsmönster [11, 12]. Särskilt svåra fall har diagnostiserats hos barn med heterozygota föräldrar och om föräldrarna har varit besläktade har barnen ansetts vara homozygota. Sannolikt förekommer dock

dubbla gendefekter även vid lindrigare fall av hereditär sfärocytos. Om ingen släktskap hos föräldrarna kan spåras och dominant nedärvning tycks orimlig är HS-patienten troligen dubbelt heterozygot.

Släktundersökning bör utföras för att säkerställa att sfärocytosen är ärftlig och, om så blir fallet, för att fastställa dominant eller recessiv ärftlighet. Nedärvningsmönstret har betydelse för bedömningen av risk för eventuella nya fall i kommande generationer.

### Laboratorieundersökningar

Laboratorieproven visar retikulocytökning, haptoglobinsänkning och oftast bilirubinemi. Anemitendensen kan vara väl kompenserad, MCV (mean cell volume) ökad, normal eller minskad och MCHC (mean cell hemoglobin concentration) ökad eller normal. Ett specifikt men något okänsligt test för sfärocytos är bestämning av erytrocyternas osmotiska resistens, som vanligen utförs med färskt blodprov. Vid lindrig sfärocytos blir resultatet ibland normalt, varför diagnosen kan missas.

Analysen bör kompletteras med mätning av osmotisk resistens på blodprov som inkuberats vid 37°C över natten för förbrukning av blodsockret. För de röda blodkropparna medför detta energibrist med membranförluster, vilka är mer uttalade för HS-erytrocyter än för normala erytrocyter.

Blodkropparna bör granskas på utstryk, eller hellre i suspension, med faskontrastmikroskop för att söka stomatocyter eller små erytrocyter med till synes ökad hemoglobinisering, s k sfärocyter. Sådana blodkroppar förekommer vid mer uttalade tillstånd, men i flertalet fall av lindrig sfärocytos ses till största delen bikonkava erytrocyter, varför frånvaro av synliga sfärocyter inte alls utesluter tillståndet.

Svårare fall av hereditär sfärocytos diagnostiseras vanligen tidigt under barnåren, medan lindriga former ibland uppdagas först vid hög ålder. Äldre personer med hemolys torde i första hand misstänkas ha en immunologisk orsak till sin sjukdom, särskilt

om ingen nära släkting visar samma symtom. Även antikroppsbedingad hemolys kan framkalla mikrosfärocyter, som i likhet med sfärocytos ger minskad osmotisk resistens, men de röda blodkropparna visar ofta större formvariationer vid immunhemolys än vid hereditär sfärocytos. Om direkt antiglobulintest utfaller negativt och sjukdomsförloppet förblir i stort sett oförändrat under några års observationstid är det dock sannolikt fråga om en tidigare asymtomatisk sfärocytos.

Efter att ha fått uppmärksamheten fäst på möjligheten av hereditär sfärocytos har vi överraskande ofta stött på patienter med oförklarad icterus, med gallsten, med MCV-ökning eller hemolytisk anemi där orsaken visat sig vara ökad erytrocytomsättning på grund av ärftlig sfärocytos.

### Fallbeskrivningar

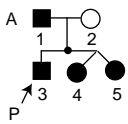
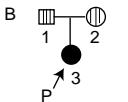
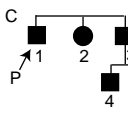
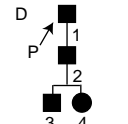
Nedan redovisas några sådana fall med familjär förekomst av hemolys. Gångse analysmetoder har använts. Retikulocytbestämning har utförts med en Sysmex R 3000 retikulocyträknare. Referensvärdet är 30–110 × 10<sup>9</sup>/l. Relevanta analysresultat redovisas i Tabell I.

*Familj A.* Probanden (A3) var en 13-årig pojke som intagits på infektionsklinik på grund av infektion med gulstot men sedan överförts till barnklinik för fortsatt icterusutredning. Hemolytisk sjukdom med minskad osmotisk resistens konstaterades. Enligt pojakens mor syntes ofta i samband med infektioner övergående ökning av ögonvitornas gulfärgning.

Vid genomgång av möjlig hereditet för sfärocytos uppdagades att pappan (A1) kontrollerades vid medicinsk klinik för hemolytiskt tillstånd efter att ha blivit avförd som blodgivare på grund av anemitendens. Mamman (A2) var frisk. Även probandens båda systrar (A4 och A5) visade sig ha förändringar som vid hemolys, plus patologisk osmotisk resistens. Fallet visade sig vara en dominant form av ärftlig sfärocytos. Förutom probanden upptäcktes ytterligare tre fall.

*Familj B.* Här var patienten en 17-årig kvinna (B3) som remitterats till medicinsk klinik från kirurg för bedömning av hyperbilirubinemi. Tidigare väsentligen frisk, men åtta månader före medicinkonsultationen gallopererad efter att ha haft gallkolikbesvär under ett par månader. Vid kolecystektomi fann man en hasselnötstor sten i gallblåsan. Det visade sig att patienten sedan minst tre år tillbaka periodvis noterat gulfärgade ögonvitor och någon gång även gulaktigt hy. Hon hade dock känt sig fullt frisk hela tiden. Mjälten normal-

**Tabell I.** Släkttavlor med laboratorieresultat över de familjer som omnämns i texten. I familjesymbolerna längst till vänster är P = proband, vitt fält = frisk, svarta fält = hemolysnerande, streckade fält = anlagsbärare.

Familj	B-Hb, g/l	B-retikulo-cyter, x10 <sup>9</sup> /l	P-bilirubin, mmol/l	P-haptoglobulin, g/l	Erythrocytostatisk resistens		
					inom 2–4 timmar	efter 24 timmar	
	A1	134	140	28	<0,1	minskad	minskad
	A2	145	68	12	0,9	normal	normal
	A3	132	216	64	<0,1	minskad	minskad
	A4	135	128	17	<0,1	minskad	minskad
	A5	143	84	20	<0,1	normal	minskad
	B2	150	44	18	1,4	normal	minskad
	B2	149	70	9	1,4	normal	minskad
	B3	138	217	86	0,1	minskad	minskad
	C1	130	368	20	<0,1	minskad	minskad
	C2	128	126	12	<0,1	normal	minskad
	C3	152	146	25	<0,1		
	C4	150	203	22	<0,1		
	C5	141	203	55	<0,1		
	D1	108	210	17	<0,1	minskad	minskad
	D2	110	433	49	<0,1		
	D3	150	141	23	<0,1		
	D4	144	112	37	0,5		

stor. Ingen anemi. Retikulytökning, bilirubinemi och lågt haptoglobulin. Erythrocyterna visade minskad osmotisk resistens. Bägge föräldrarna var friska, men osmotisk resistens efter inkubering var misstänkt patologiskt nedsatt för båda. Inga andra släktingar med känd hemolys eller anemi.

Föräldrarna, som kommer från olika länder, är sannolikt bärare av skilda defektanlag och dottern troligen dubbelt heterozygot för ärftlig sfärocytos.

**Familj C.** Probanden (C1) var en 76-årig man (nummer 2 av sju syskon) som utreddes för klåda. Vid rutinprovtagning upptäcktes lågt haptoglobinvärde, varför hemolys misstänktes, närmast på grund av inopererad kärlprotes. Patientens erythrocyter visade patologisk osmotisk resistens, vilket föranledde provtagning på tillgängliga släktingar. En syster (C2), som samtidigt hade opererats för gallsten (pigmentstenar), visade sig ha hemolysvärden med patologisk osmotisk resistens. En bror (C3) och dennes båda söner (C4 och C5) visade likaledes hemolysvärden. Av geografiska skäl utfördes ingen OR-bestämning av deras röda blodkroppar. Probandens bror (C3) hade varit blodgivare i 25 år men nu slutat av åldersskäl.

Här förelåg dominant ärftlighet av hereditär sfärocytos. Hos en patient kunde hemolysorsak preciseras; hos en annan förklaring till gallstensbildning. Hereditär sfärocytos upptäcktes hos tre andra, friska personer.

**Familj D.** Hos 78-årig man (D1) (nummer 9 av 15 syskon) upptäcktes

vid rutinprovtagning anemi med MCV 104 fl. Detta väckte misstanke om kobalaminbrist men P-vitamin B<sub>12</sub> visade normala värden. Sänkt haptoglobulin och retikulytökning samt minskad osmotisk resistens hos erythrocyterna talade för hemolys på grund av sfärocytos. Vid släkthanamnes framkom att en son (D2) liksom hennes dotter (D4), kontrollerades vid medicinklinik för hemolytisk sjukdom. Även en son (D3) visade sig ha blodförändringar talande för hemolys.

Här påvisades dominant ärftlighet av hereditär sfärocytos. Sjukdomsförklaringar erhöles i tre fall; i ett fall upptäcktes hemolytiskt tillstånd hos en kliniskt frisk person.

I dessa undersökta familjer förekom således, förutom hos de fyra probanderna, erythrocytförändringar förenliga med genetiska defekter hos tre personer med känd men icke diagnostiserad hemolytisk sjukdom, hos en person med gallsten samt hos sex symptomfria, friska personer.

### Diskussion

De låga prevalensvärden för hereditär sfärocytos som vanligen anges i litteraturen grundas sannolikt på att de mer uttalade tillstånden diagnostiseras, medan många av de lindrigare formerna misstolkas eller undgår upptäckt. En av orsakerna till detta kan vara kravet på förekomst av mikrosfärocyter. Antingen saknas sådana röda blodkroppar, eller kan de lätt förändrade cellerna inte säkert skiljas från normala diskocyter vid lindriga tillstånd av hereditär sfäro-

cytos. En annan vilseledande faktor är att osmotisk resistens utförd med nyttiget blodprov kan vara normal. Undersökningen bör därför alltid kompletteras med OR-bestämning på inkuberade erythrocyter vilken har större känslighet.

Vi har inte utfört någon systematisk utredning av förekomsten av hereditär sfärocytos i Västerbotten. Vår uppfattning att tillståndet ej är ovanligt grundar sig på släkttutredningar, varav några redovisats ovan, samt på de tidigare nämnda litteraturuppgifterna rörande prevalens av hereditär sfärocytos [3-5].

Det kan anses motiverat att påvisa eventuella hemolystillstånd hos friska anhöriga till drabbade personer, då förr eller senare även dessa torde få anledning att uppsöka läkare. Avvikande laboratorievärden kan då ge upphov till onödiga utredningar som kan förhindras om grundorsaken är känd.

### Litteratur

- Schmid R. Gilbert's syndrome – a legitimate genetic anomaly? *N Engl J Med* 1995; 333: 1217-8.
- Morton NE, MacKinney AA, Kosower N, Schilling RF, Gray MP. Genetics of spherocytosis. *Am J Hum Genet* 1962; 14: 170-84.
- Godal HC, Heistø H. High prevalence of increased osmotic fragility of red blood cells among Norwegian blood donors. *Scand J Haematol* 1981; 27: 30-4.
- Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A, Schröter W. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol lysis test. *Ann Hematol* 1992; 64: 88-92.
- Palek J. Hereditary spherocytosis. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds. *Hematology* (ed 4) New York, NY: McGraw-Hill, 1990: 558 - 69.
- Delaunay J, Alloisio N, Morle L, Baklouti

- F. The genetic disorders of the red cell skeleton. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991; 33: 63-70.
7. Palek J, Jarolim P. Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. *Semin Hematol* 1993; 30: 249-83.
8. Ronquist G, de Verdier CH. Cellmembranets struktur och funktion i ny belysning – kliniska tillämpningsområden. *Läkartidningen* 1986; 83: 112-6.
9. Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993; 30: 171-92.
10. Liu SC, Derick LH. Molecular anatomy of the red blood cell membrane skeleton: structure-function relationships. *Semin Hematol* 1992; 29: 231-43.
11. Eber SW, Armbrust R, Schröter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: Relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility and autohemolysis. *J Pediatr* 1990; 117: 409-16.
12. Agre P, Asimos A, Casella JF, McMillan C. Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1579-83.

# SVÅRT ATT VÄRDERA HOT OM SJÄLVMORD

## Många anmälningar till Patientförsäkringen

**Det är ofta svårt att värdera allvaret i en persons hot om att ta sitt liv. Än svårare kan det vara att värdera suicidrisken hos personer med olika typer av förvirringstillstånd.**

**Att de som möter dessa patienter på olika nivåer i vårdparaten inte alltid riktigt tolkar risken för självdestruktiva handlingar visar många anmälningar som kommer till Patientförsäkringen.**



**SERIE**

De första artiklarna i den här serien var införda i *Läkartidningen* nr 17 1996.

En 34-årig kvinna hade gått på regelbundna provtagningar vid en psykiatrisk klinik med anledning av litiumbehandling. Hon kom spontant till en psykiatrisk vårdavdelning för att hon inte mådde bra. Hon bad om att bli intagen.

Efter att ha rådfrågat överläkaren uppmanade sjuksköterskan kvinnan att ta ett nytt litiumvärde. Sedan detta gjorts hänvisades hon till öppenvårdsläkare. I väntan på att få tid hos denne blev patienten psykotisk.

Kvinnans pappa vände sig till en psykolog på sjukhuset eftersom han inte fick någon kontakt med dottern. Efter förfrågan hos överläkaren gavs beskedet att man från klinikens sida inte kunde ingripa akut, men man hänvisade till distriktsläkare om det fanns behov av ett akut omhändertagande.

Distriktsläkaren ansåg sig dock inte kunna begära polishandräckning för undersökning enbart på uppgiften att patienten drog sig undan föräldrarna och inte svarade på tilltal.

### Hoppade ut genom fönster

Några dagar efter besöket på psykiatriska kliniken omhändertogs kvinnan av polis efter att ha badat i den isiga och kalla ån och fördes till sjukhusets akut-

mottagning. Där lämnades hon utan tillsyn, blev rädd, öppnade ett fönster och hoppade ut varvid bägge hämbenen krossades.

En psykolog hade kallats till akutmottagningen (inte en psykiater) men innan han hann dit hade fönsterhoppet skett.

Jourhavande psykiater utfärdade därefter ett vårdintyg och patienten hölls kvar på psykiatriska kliniken, där hon var psykotiskt förvirrad och rädd, ville slita av sig kläderna och avvika.

### Flera brister i omhändertagandet

Omhändertagandet av denna patient hade på flera sätt varit bristfälligt. De symtom som angavs vid det första besöket på psykiatriavdelningen borde ha föranlett undersökning av psykiater och i efterhand beslöt överläkaren att så skulle ske i framtiden.

Vid besöket på akutmottagningen borde man inte ha lämnat patienten ensam då hon var psykotiskt förvirrad och uppskrämd. I akutrummet borde fönstret ha varit säkert och spärrat.

Att en psykolog och inte jourhavande psykiater kontaktades för akutbedömningen syns inte adekvat. Distriktsläkarens negativa attityd förefaller anmärkningsvärd.

Därtill kommer att kontrollen av litiumvärdet inte fungerat utan det hade kort dessförinnan varit så lågt som 0,21

### Författare

**GUNNAR HOLMBERG**  
professor, medicinsk rådgivare vid  
Personskadereglering AB.