

# Sällsynt "Norrländssjukdom" genlokaliserad

CDA-III blodsjukdom med dominant ärftlighetsgång

**Kongenital dyserytropoetisk anemi typ III (CDA-III) är en sällsynt, ärftlig blodsjukdom med dominant ärftlighetsgång – ytterligare en i raden av sällsynta »Norrländssjukdomar». Den kliniska bilden karakteriseras av mild till måttlig anemi samt en dramatisk benmärgsbild som domineras av aktiv erythropoes med stora flerkärniga erytroblaster. I en svensk släkt med CDA-III som vi studerat påträffades hög frekvens av ögonbottenförändringar och monoklonal gammopati. Med kopplingsanalys har genen för CDA-III lokaliserats till kromosom 15q22.**

Kongenitala dyserytropoetiska anemier (CDA) utgör en grupp sällsynta ärftliga anemier som karakteriseras av ineffektiv erythropoes samt varierande grad av anemi. Baserat på morfologiska förändringar i benmärg, laboratoriefynd och klinisk bild har denna grupp av ärftliga anemier indelats i tre olika typer, CDA-I–III (Tabell I) [1]. Det finns också ytterligare fall som inte kan klassificeras som typ I–III, för vilka man nyligen föreslagit benämningen CDA-IV [2-4]. Den kliniska bilden varierar mellan dessa anemier, vissa patienter är helt besvärsfria med normalt Hb medan andra kan behöva blodtransfusioner.

## Låg incidens

Incidensen av CDA är mycket låg. Enligt en nyligen publicerad genomgång av litteraturen rapporterades 90

## Författare

HERBERT SANDSTRÖM

med dr, distriktsläkare, Backens vårdcentral, Umeå

ANDERS WAHLIN

docent, överläkare, medicinska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

fall av CDA-I, 120 fall av CDA-II samt mindre än 50 fall av CDA-III [4]. Tidigare ansågs det att fall av CDA mest var lokaliserade till Östersjöområdet och kring Medelhavet, men sporadiska fall har rapporterats från alla världsdelar.

## Okända patologiska mekanismer

Den genetiska defekten vid CDA-III kunde 1995 lokaliserats till kromosom 15q22 [5]. Genen för CDA-I har också nyligen lokaliserats till långa armen i kromosom 15, men i en annan region, 15q15.1–15.3 [6]. CDA-II har genetiskt lokaliserats till 20q11.2 [7]. Vissa enzymdefekter hos patienter med CDA-II har lokaliserats på molekylär nivå [8], men för övrigt är inte mycket känt beträffande de patologiska mekanismerna bakom dessa sjukdomar. Kliniska och laboratoriemässiga karakteristika för olika typer av CDA visas i Tabell I.

Termen »dyserythropoes», som innefattar både morfologiska och kinetiska aspekter på erythropoesen, är ett samlande begrepp för störningar någonstans under utvecklingen från den tidiga erytroblasten till funktionsduglig erythrocyt, oberoende av den primära orsaken (Ruta). De defekta erytroblasterna blir sedan på grund av sina defekter i varierande omfattning fagocyterade av benmärgens makrofager eller uppfångade i mjälten eller andra delar av det retikuloendoteliala systemet, vilket leder till en brist på funktionsdugliga erythrocyter trots ökad aktivitet i benmärgen [9].

Dyserythropoes kan också orsakas av en stamcellsdefekt, t ex myelodysplastiskt syndrom, eller av »miljöfaktorer» i benmärgen, som brist på B<sub>12</sub>, folat och järn eller toxisk påverkan, exempelvis benmärgspåverkan, efter cytostatikabehandling. De benmärgsförändringar som ses vid CDA liknar i vissa avseenden de förändringar som man ser vid dessa tillstånd [4, 9].

## CDA-III ovanlig anemi med färre än 50 fall

CDA-III, den ovanligaste av dessa anemier, har autosomalt dominant ärftlighetsgång med full penetrans beträffande manifestationer i benmärg, dock med viss variation i den kliniska bilden.

Majoriteten av dessa patienter hör till den svenska släkt som beskrivs här. Sporadiska fall, sannolikt spontana mutationer, har rapporterats från andra länder [10-12]. Sammanlagt finns färre än 50 fall rapporterade i litteraturen [4].

År 1951 rapporterade Wolff och van Hofe om en kvinna och hennes tre barn med mild anemi och ovanlig benmärgsbild med riklig förekomst av flerkärniga erytroblaster. Tillståndet fick benämningen »familiar erythroid multinuclearity» och klassifierades senare som CDA-III [13].

## Studier av den största kända slakten med CDA-III

År 1954 blev en 35-årig man föremål för utredning vid medicinkliniken i Umeå på grund av anemisyntom. Den

## Orsaker till dyserythropoes

### Förvärvade tillstånd

Brist på B<sub>12</sub> eller folat  
Järnbristanemi  
Hög alkoholförbrukning  
Myelodysplastiskt syndrom  
Akut myeloid leukemi  
Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)  
Aplastisk anemi  
Aids  
P falciparum malaria  
P vivax malaria  
Kala azar (visceral leishmaniasis)  
Intag av brunalg  
Leversjukdomar  
Efter benmärgstransplantation  
Efter cellgiftsbehandling

### Ärftliga tillstånd

Vissa talassemisyndrom  
Homozygota för HbC eller HbE  
Vissa hemoglobinopatier  
Hereditär sideroblastisk anemi  
Vissa tiaminkänsliga anemier  
Kongenital myelodysplasi  
CDA typ I, II, och III  
Andra typer av CDA

**Tabell I.** Klassifikationskriterier för kongenitala dyserytroetiska anemier.

|                                   | Typ I  | Typ II   | Typ III  |
|-----------------------------------|--|--|--|
| <i>Kliniska fynd</i>              |  |  |  |
| Icterus                           | Ja   | Ja   | Ja   |
| Splenomegali                      | Ja   | Ja   | Ibland   |
| Hepatomegali                      | Nej  | Ja   | Nej  |
| Ökade järndepåer                  | Ja   | Ibland   | Nej  |
| »Angioid streaks»                 | Ej rapporterat   | Ej rapporterat   | Ja   |
| <i>Laboratoriefynd</i>            |  |  |  |
| B-hemoglobin                      | Mild till måttlig anemi<br>Svåra neonatala fall              | Mild till måttlig anemi                                      | Mild till måttlig anemi  |
| MCV                               | Mild till måttlig makrocytos                                 | Normal till mild makrocytos                                  | Normal till mild makrocytos  |
| Acidified-serum test (Hams test)  | Negativ  | Positiv  | Negativ  |
| Anti-i- och anti-I -agglutination | Lätt   | Stark  | Varierande   |
| Gammopati                         | Ej rapporterat   | Ej rapporterat   | Ja   |
| Tymidinkinas                      | Förhöjt  | Ej rapporterat   | Förhöjt  |
| Hemosiderinuri                    | Ja   | Ej rapporterat   | Ja   |
| <i>Genetik</i>                    |  |  |  |
| Ärftlighetsgång                   | Autosomt recessiv  | Autosomt recessiv  | Autosomt dominant  |
| Genlökus                          | 15q15,1-15,3   | 20q11,2  | 15q22  |
| <i>Benmärgsmikroskopi</i>         |  |  |  |
| Multinukleära erythroblaster      | Sparsamt, 5-10 procent tvåkärniga                            | Måttligt, 20-30 procent tvåkärniga                           | Rikligt, »gigantblaster» med upp till tolv kärnor                    |
| Internukleära bryggor             | Ja   | Nej  | Nej  |
| <i>Elektronmikroskopi</i>         |  |  |  |
|                                   | Kärnor med svampaktigt utseende, invagination av kärnmembran | Rikligt med cisterner ofta i anslutning till plasmamembranet | Klyftor i kärnan, autofagiska vakuoler, järninlagring i mitokondrier |

kliniska undersökningen var väsentligen normal utan tecken till förstoring av lever, mjälte eller lymfkörtlar. Laboratorieanalyser visade normokrom anemi med uttalad anisocytos utan tecken till järnbrist. Benmärgsbilden uppvisade likheter med di Guglielmos syndrom (erytroleukemi). Patienten följdes under fem år utan att uppvisa några tecken till progress i sjukdomen. En stor släktundersökning utfördes som sträckte sig tillbaka till mitten av 1700-talet, där den första personen med CDA-III var född i slutet av 1800-talet. 1962 kunde Berg-

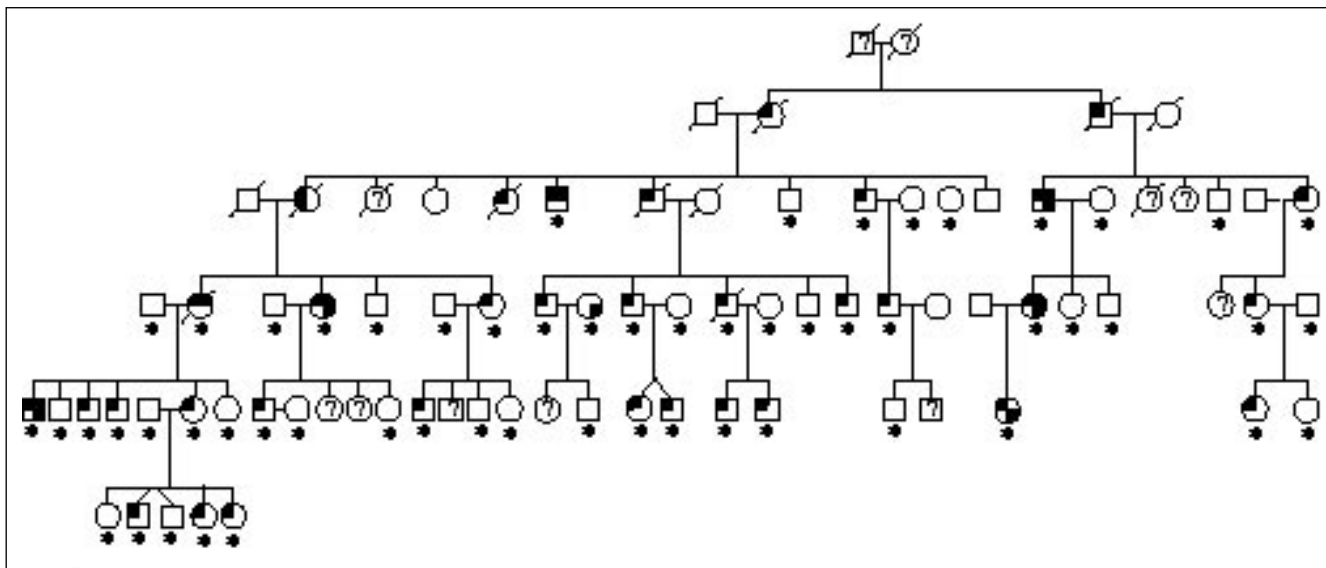
ström och Jakobsson presentera 15 fall med likartad klinisk bild från denna släkt. Man benämnde tillståndet »hereditär benign erytoretikulos» och fastställde ärftlighetsgången som dominant [14]. Släkten, som är den största kända släkten med CDA-III, har därefter studerats ur olika perspektiv [5, 15-18] (Figur 1).

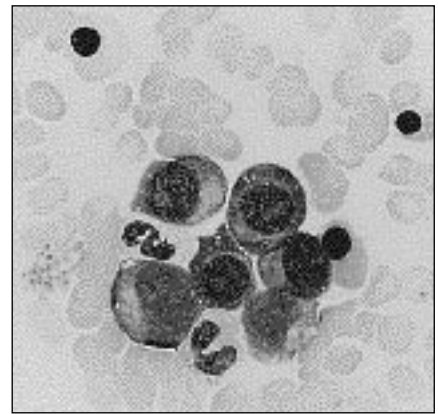
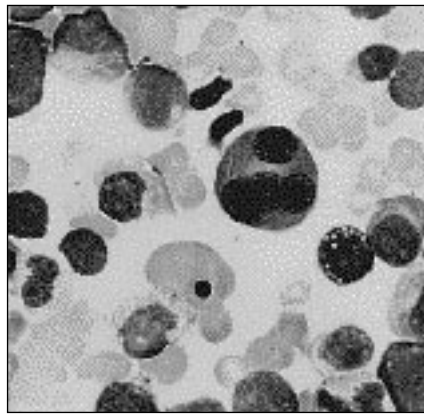
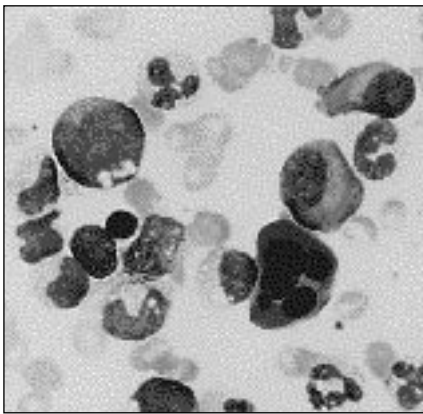
#### Anemisymtom dominerar den kliniska bilden

Den kliniska bilden domineras av anemisymtom orsakade av mild till

måttlig hemolytisk anemi. Vid undersökning av 20 patienter med CDA-III upplevde 35 procent av patienterna regelbundet symtom i form av trötthet, orkeslöshet eller huvudvärk. Dessa sym-

**Figur 1.** Släktträd över familj med CDA-III, monoklonal gammopati och »angioid streaks». Cirkel = kvinna; kvadrat = man; övre vänstra kvadranten fylld = CDA III; övre högra kvadranten fylld = »angioid streaks»; nedre högra kvadranten fylld = monoklonal gammopati; nedre vänstra kvadranten fylld = myelom; ej fylld = frisk; frågetecken = ej undersökt; \* = provtagning för DNA-analys.





**Figur 2.** Benmärgsutstryk från patient med CDA-III och myelom. A. En stor flerkärnig erythroblast ses något till höger, ovanför ses två plasmaceller. B. Centralt ses en erythroblast med fyra kärnor. Nedtill, något till vänster ses en abnorm erythrocyt med polykromatisk kärnrest. På bilden ses också plasmaceller. C. Ansamling av plasmaceller.

tom var mest uttalade i samband med infektioner, efter trauma och i samband med graviditet. Trots detta upplevde majoriteten av patienterna sig som friska. Blodtransfusioner förekom endast i enstaka fall i samband med graviditet. Vid klinisk undersökning var status genomgående normalt förutom att 30 procent hade mild till måttlig ikterus, ingen hade förstörd mjälte [17].

#### Laboratoriefynd som vid måttlig normokrom anemi

Den perifera blodbilden uppvisar normokroma erythrocyter med tendens till makrocytos samt inslag av anisocytos och poikilocytos. Leukocyter och trombocyter är normala. Retikulocyterna är normala eller något låga, haptoglobin är alltid lågt. Hos alla föreligger tecken till intravasal hemolys samt hemosiderinuri [17], vilket torde förklara att järnöverskott inte är något problem hos patienter med CDA-III, till skillnad från vissa andra typer av CDA. Hos några föreligger en lätt bilirubinsteigerung samt lätt förhöjda transaminaser. Tymidinkinas är kraftigt förhöjt hos alla patienter vid såväl CDA-II som CDA-III, vilket har tolkats som ett uttryck för ökad omsättning och destruktion av erythroblaster [16, 19]. Hams test är regelmässigt negativt. Agglutination och hemolys av erythrocyter med anti-i- och anti-I-antikroppar har utförts med varierande resultat [4, 10].

Studier av erythroblasters DNA-innehåll och DNA-syntes visar att erythroblasternas cellcykel bromsas upp efter en period i S-fas. Såväl enkärniga som flerkärniga erythroblaster har ett ökat DNA-innehåll som är 28c respektive 48c jämfört med normalt 2c [15].

Studier av erythrocytmembran visar endast smärre förändringar vad gäller

membranbundna proteiner. Relevansen av detta fynd är oklar men skulle kunna tyda på att det även vid CDA-III kan föreligga skillnader i graden av glykosylering av membranbundna proteiner, vilket har anförts vid CDA-II [20].

#### Konstant benmärgsbild vid uppföljning

Benmärgsundersökning visar i vanliga utstryk genomgående erytroid hyperplasi med två- eller flerkärniga erythroblaster, vissa med upp till tolv kärnor av varierande storlek, s k »gigantoblaster» vilka är utmärkande för CDA-III (Figur 2). Benmärgsbilden har vid uppföljning varit konstant över åren hos 17 undersökta patienter jämfört med 10–25 år tidigare.

Vid elektronmikroskopisk undersökning ses avvikelser i cellkärnor och cytoplasma i de flesta flerkärniga och i vissa enkärniga erythroblaster. Vanligast förekommande är intranukleära klyftor (sprickor), vakuoler i cytoplasma samt järninnehållande mitokondrier.

#### Genetiska defekten lokaliserad till kromosom 15

Sammanlagt har 56 individer från denna släkt undersökts. Av dessa har 30 patienter med CDA-III identifierats. Tjugosex friska släktingar har också undersökts som ett led i den genetiska kartläggningen. Med hjälp av kopplingsanalys och rekombinationsdata har vi visat att den genetiska defekten vid CDA-III (CDAN3) är lokaliserad till kromosom 15 (15q21–25) inom ett område motsvarande 11 centimorgan (cM; 1 cM motsvarar ca  $10^6$  baspar) [5]. Ytterligare undersökningar som inte ännu är publicerade har minskat området till 4,5 cM (15q22).

#### M-komponent förekom

Trettio patienter undersöktes, på 25 utfördes S-elfores. Hos dessa förekom M-komponent i fem fall, alla av typ IgG-kappa, varav en patient med myelom. Hos en av de fem förelåg M-komponent endast i urinen, även denna av typ IgG. Medelåldern hos dessa patienter

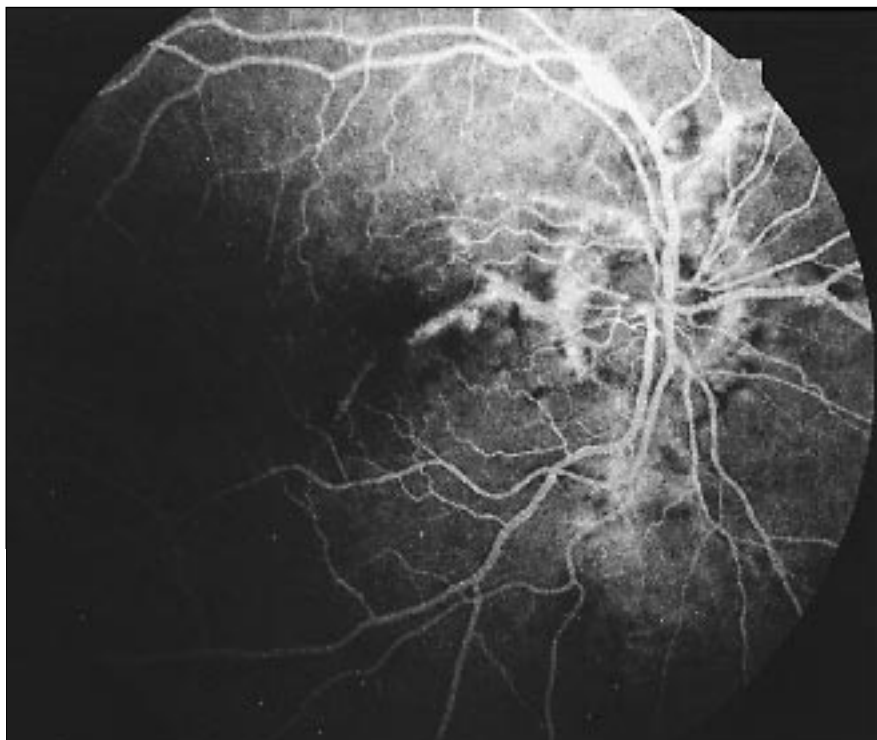
var 53 år (intervall 35–80). Patienten med myelom hade haft en M-komponent sedan 15 år och s k indolent myelom sedan tio år med >30 procent plasmaceller i benmärg men utan tecken till skelettdestruktioner eller progress. Ytterligare en patient med CDA-III från denna familj har haft myelom. I detta fall rörde det sig om myelom av typ IgG-lambda, patienten avled i denna sjukdom 1978 [17, 18].

#### Ögonförändringar hos vissa

Efter rapporter från ögonkolleger om att man funnit ögonförändringar hos vissa av CDA-III-patienterna gjordes en kartläggning av de CDA-III-patienter som var kända på vår ögonklinik. Av åtta patienter över 55 år boende inom sjukvårdsområdet var fem kända på ögonkliniken på grund av olika ögonbesvär. Dessa fem patienter och tre patienter utan ögonsymtom undersöktes med ögonbottenfoto och fluorescein-angiografi. Fem friska släktingar undersöktes också på samma sätt. Dessa undersökningar visade att fyra av de fem patienterna med ögonsymtom samt två av de tre symptomfria patienterna hade ögonbottenförändringar av typ »angioid streaks» (Figur 3) [18]. »Angioid streaks» förekommer vid en rad olika systemsjukdomar av vilken pseudoxanthoma elasticum (PXE), Pagets bensk sjukdom och vissa hemoglobinopatier såsom sicklecellanemi och talassemi är de vanligaste. »Angioid streaks» utgörs av oregelbundna, röda, gråbruna stråk som radierar ut från papillområdet. Förändringarna är vanligen bilaterala och varierar i vidd, från att vara knappt synliga vid oftalmoskopi, till tre till fyra gånger bredare än retinala kärl och således väl synliga även vid en rutinmässig ögonbottenundersökning. Fluorescein angiografi krävs för att säkerställa tidiga förändringar.

#### Benmärgsundersökningar i regel diagnosen

Trots att CDA är mycket ovanliga sjukdomar bör diagnosen övervägas



**Figur 3.** Flourescein angiografi av höger öga. »Angioid streaks« hos en 71-årig kvinna med CDA-III.

hos nyfödda, barn eller vuxna med normocytär eller makrocytär anemi, speciellt när anisocytos och poikilocytos föreligger och när anemin är familjär. Laboriemässiga fynd av hemolys och förhöjt bilirubin stärker misstanken om att det kan röra sig om någon form av CDA [21]. Järnöverskott ses ofta vid CDA-I och CDA-II.

Benmärgsundersökning bör utföras tidigt i utredningen, eftersom den i regel ger diagnosen. En noggrann familjeanamnes med fokus på förekomst av blodbrist, gulsot samt synnedsättning är väsentlig. Utredningen syftar till att utesluta de tillstånd som kan förväxlas med CDA, till exempel myelodysplastiskt syndrom (MDS), erytroleukemi, andra kongenitala och förvärvade hemolytiska tillstånd, talassemi, paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) m fl (se Ruta sidan 343) [4]. Vidare ingår blodstatus inklusive MCV och histogram (erytrocytvolum) blodutstryk och retikulocyter. För att utesluta megaloblastanemi skall B<sub>12</sub> och folat kontrolleras. Hb-elfores avslöjar eventuella hemoglobino-patier. S-tymidinkinas, som är förhöjt vid CDA-III och nyligen också visats vara högt vid CDA-I, är av stort värde vid familjeutredning där benmärgsundersökning av något skäl inte kan eller bör göras, t ex hos barn [16, 19].

#### Uppföljning behövs inte på symptomfria patienter

Vid CDA-III är anemin mild till måttlig och kräver vanligen ingen inter-

vention. Blodtransfusion krävs endast i undantagsfall vid svår anemi, exempelvis vid graviditet eller vid samtidig svår sjukdom av annan orsak. I övriga fall skall transfusion och järntillskott inte ges såvida inte en tydlig järnbrist föreligger. Tillskott av 5 mg folat per vecka har föreslagits även om S-folat vanligen är endast lätt sänkt [4]. Våra studier tyder på att patienter med CDA-III har en ökad risk för att utveckla monoklonal gammopati, myelom och ögonbottenförändringar (»angioid streaks») [18]. Av dessa skäl bör patienter med monoklonal gammopati eller »angioid streaks» följas upp. Fotokoagulation av tidiga neovaskulära ögonförändringar förefaller vara av värde för att förhindra synnedsättning vid »angioid streaks» [22]. Undersökning av oftalmolog rekommenderas i samband med diagnos. Därefter föreslås screening med ögonbottenfoto vart annat till vart tredje år hos patienter över 50 års ålder. Patienter med monoklonal gammopati bör undersökas årligen med rutinlaborationer inkluderande elfores. Nuvarande data tyder inte på att i övrigt symptomfria patienter behöver följas upp.

#### DISKUSSION

I en släkt med kongenital dyserythropoetisk anemi typ III (CDA-III) har hög frekvens av »angioid streaks» och monoklonal gammopati påträffats. »Angioid streaks» uppträder för övrigt vanligen hos patienter med svårare former av ärftliga anemier, t ex talassemi och

sicklecellanemi. »Angioid streaks» förekommer också vid en rad systemsjukdomar, varav pseudoxanthoma elasticum (PXE) och Pagets sjukdom är de vanligaste. Hos patienter med PXE förekommer »angioid streaks» i ca 80–87 procent och i ca 8–15 procent hos patienter med Pagets sjukdom, i båda fallen ökar prevalensen med åldern [23]. Vid sicklecellanemi varierar prevalenstalen mellan 1 och 21 procent [24].

De bakomliggande patologiska mekanismerna vid »angioid streaks» är inte kända, men histologisk undersökning visar förekomst av kalk- eller järninlagring i Bruchs membran i retina [23, 25]. Kopplingen mellan bindvävssjukdomar och »angioid streaks» är inte klarlagd, men genetiska faktorer anses vara viktiga [24]. Det faktum att »angioid streaks» och monoklonal gammopati uppträder i hög frekvens hos patienter med CDA-III men inte hos friska släktingar tyder på en koppling till CDA-III-mutationen.

Frågan huruvida dessa ögonförändringar och monoklonal gammopati är primärt kopplade till CDA-III-mutationen eller om de är ett uttryck för sekundära effekter kan för närvarande inte säkert besvaras, även om en direkt koppling till mutationen förefaller mest sannolik [18]. Dessa fynd kan ge oss unika möjligheter att, när den genetiska defekten har lokaliserats och karakteriserats, hitta nya pusselbitar som kan öka våra kunskaper om dessa båda associerade sjukdomstillstånd som till antal och betydelse är betydligt större än CDA-III.

#### Stort intresse för forskning inom området

Den genetiska lokaliseringen av genen för CDA-III har blivit startskottet för mera omfattande forskningsintresse inom området, vilket har lett fram till att generna för CDA-I och CDA-II nyligen också har kunnat lokaliserats, till kromosom 15q respektive kromosom 20q. I januari 1998 har de centra som har intresse av forskning inom CDA-området bildat en grupp för forskningssamarbete. Ett mål är att exakt lokalisera generna och karakterisera dem för att kunna studera deras funktioner, vilket sannolikt också kommer att ge kunskap om basala biologiska processer som mitos och apoptos. De centra som f n ingår i gruppen är Umeå (A Wahlin), London (S Wickramasinghe), Paris (J Delaunay), Bari (A Iolascon) samt Tel Aviv (H Tamary). För att möjliggöra mera exakt lokalisering av generna är ett utökad patientmaterial en kritisk faktor. Gruppens medlemmar är därför mycket intresserade av att få kontakt med kollegor som har patienter med CDA. Gruppen kan genom internt samarbete erbjuda

da diagnostisk hjälp i fall med osäker diagnos. Diagnostiken kräver ofta elektronmikroskopisk undersökning av benmärg.

## Referenser

- Heimpel H, Wendt F. Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhesis and multinuclearity of erythroblasts. *Helvetica Medica Acta* 1968; 34: 103-15.
- Wickramasinghe SN. Dyserythropoiesis and congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol* 1997; 98: 785-97.
- Lind L, Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Nilsson-Sojka B, Sikström K et al. Localization of the gene for congenital dyserythropoietic anemia type III, CDAN3, to chromosome 15q21-q25. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 109-12.
- Tamary H, Shalmon L, Shalev H, Halil A, Shaft D, Zoldan M et al. Localization of the gene for congenital dyserythropoietic anemia type I to chromosome 15q15.1-15.3. *Blood* 1996; 88 suppl 1: 144A.
- Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J, Totaro A. Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genome-wide search. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1112-6.
- Misago M, Liaoy Y-F, Kudo S, Eto S, Mattei M-G, Moremen KW et al. Molecular cloning and expression of cDNAs encoding human alpha-mannosidase II and a previously unrecognized alpha-mannosidase II(X) isozyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11766-70.
- Wickramasinghe SN, Parry TE, Williams C, Bond AN, Hughes M, Crook S. A new case of congenital dyserythropoietic anaemia, type III: studies of the cell cycle distribution and ultrastructure of erythroblasts and of nucleic acid synthesis in marrow cells. *J Clin Pathol* 1982; 35: 1103-9.
- Wolff JA, von Hofe FH. Familial erythroid multinuclearity. *Blood* 1951; 6: 1274-83.
- Bergström I, Jacobsson L. Hereditary benign erythroiderythrocytosis. *Blood* 1962; 19: 296-303.
- Wickramasinghe SN, Wahlin A, Anstee D, Parsons SF, Stopps G, Bergström I et al. Observations on two members of the Swedish family with congenital dyserythropoietic anaemia, type III. *Eur J Haematol* 1993; 50: 213-21.
- Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Bergström I. Serum thymidine kinase in congenital dyserythropoietic anaemia type III. *Br J Haematol* 1994; 87: 653-4.
- Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Bergström I, Wickramasinghe S. Intravascular haemolysis and increased prevalence of myeloma and monoclonal gammopathy in congenital dyserythropoietic anaemia, type III. *Eur J Haematol* 1994; 52: 42-6.
- Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Holmgren G, Lind L, Sandgren O. Angioid streaks are part of a familial syndrome of dyserythropoietic anaemia (CDA III). *Br J Haematol* 1997; 98: 845-9.
- Wickramasinghe SN, Hasan R, Menike D, Sandström H, Wahlin A. Serum thymidine kinase in congenital dyserythropoietic anaemia type I and homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1997; 59: 333-4.
- Mawby WJ, Tanner MJ, Anstee DJ, Clamp JR. Incomplete glycosylation of erythrocyte membrane proteins in congenital dyserythropoietic anaemia type II (CDA II). *Br J Haematol* 1983; 55: 357-68.
- Marks PW, Mitus J. Congenital dyserythropoietic anaemias. *Am J Hematol* 1996; 51: 55-63.
- Lim JI, Bressler NM, Marsh MJ, Bressler SB. Laser treatment of choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 414-23.
- Clarkson JG, Altman RD. Angioid streaks. *Surv Ophthalmol* 1982; 26: 235-46.
- Aessopos A, Savvides P, Stamatelos G, Rombos I, Tassiopoulos T, Karagiorga M et al. Pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions and angioid streaks in beta-thalassaemia. *Am J Hematol* 1992; 41: 159-64.
- Jampol ML, Acheson R, Eagle RC, Serjeant G, O'Grady R. Calcification of Bruch's membrane in angioid streaks with homozygous sickle cell disease. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 93-8.

*En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Herbert Sandström, Backens vårdcentral, Box 1442, 901 24 Umeå.*

## Summary

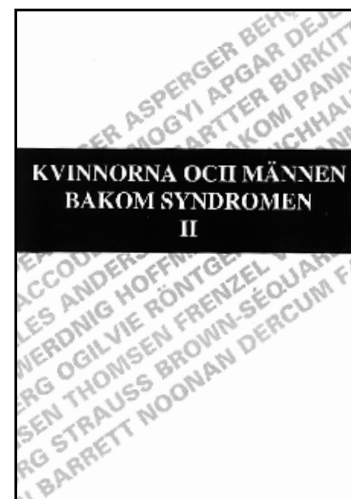
**The CDA-III gene localised; a rare 'Norrland disease' with autosomal dominant heredity.**

Herbert Sandström, Anders Wahlin

*Läkartidningen* 1999; 96: 343-7

The article consists in a review of available knowledge of the rare blood disorder, congenital dyserythropoietic anaemia, type III (CDA-III), a disease characterised by autosomal dominant heredity, and mild to moderate haemolytic anaemia. The gene causing CDA-III has been localised on chromosome 15q22. Most patients are adapted to their disease, and have few or no overt manifestations. Bone marrow examination yields a characteristic picture of erythroid hyperplasia and multinucleate erythroblasts. A Swedish family affected with CDA-III has been reported to be characterised by a high prevalence of monoclonal gammopathy and angioid streaks, a triad suggested by the authors to represent a hitherto unreported syndrome.

*Correspondence:* Dr Herbert Sandström, Backen Primary Care Centre, Box 1442, SE-801 24 Umeå, Sweden.



## Ännu en syndrombok!

• Boken "Männerna bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,  
Box 5603, 114 86 Stockholm.  
Telefax 08-20 76 19