

# Hemoglobinopatiscreening vid kunskapscentrum i Köpenhamn

Resurser bör avsättas för att lösa växande hälsoproblem i Norden

Hemoglobinopatierna är de vanligaste ärftliga sjukdomarna i världen. Även om det är beskrivet mer än 600 olika hemoglobinvarianter är  $\beta$ -talassemi och sicklecellanemi de viktigaste i kliniskt sammanhang. Det uppskattas att ca 3 procent av världens befolkning är heterozygota för  $\beta$ -talassemi och cirka hälften för sicklecellanemi, vilket innebär att 4–5 procent av jordens befolkning bär genen för en allvarlig hemoglobinopati [1].

Som framgår av Figur 1 är talassemi vanligast i det så kallade talassemibältet, som sträcker sig från Medelhavsområdet över Mellanöstern, Indien och Sydostasien till Indonesien. I hela området är  $\beta$ -talassemi vanlig, medan de allvarigaste  $\alpha^0$ -talassemisjukdomarna (Hemoglobin H-sjukdom och Hemoglobin Barts hydrops foetalis) är vanligast i den östligaste delen av området. De milda  $\alpha^+$ -talassemiformerna finns i hela området men är också utbredda i hela Afrika. Närmare 80 procent av varianten HbS finns i Afrika, men eftersom den är så allmän är den heller inte ovanlig utanför den afrikanska kontinenten [2] (Figur 1). I den afroamerikanska befolkningen är både  $\alpha^+$ -talassemi,  $\beta$ -talassemi och sicklecellanemi vanligt förekommande.

Hemoglobinopatierna är, med få undantag, karaktäriserade av sin recessiva ärftlighetsgång. Heterozygota bärare av  $\beta$ -talassemi ( $\beta$ -thalassaemia minor) är friska eller bara lätt anemiska, medan homozygota patienter ( $\beta$ -thalassaemia major eller Cooleys anemi) är präglade av svår sjukdom och betydligt ökad mortalitet [3]. Kliniska mellanformer, där  $\beta$ -globinkedjesyntesen fortfarande är intakt men reducerad, är vanliga ( $\beta$ -thalassaemia intermedia) [4]. Motsvarande är patienter som är heterozygota

för hemoglobin S (sicklecell trait) friska, medan homozygota är präglade av betydligt ökad morbiditet och mortalitet (sicklecellanemi) [5]. Hemoglobinvarianterna HbC, HbD och HbE ger endast milda sjukdomsbilder men är allvarligare om de uppträder i dubbel heterozygoti med  $\beta$ -talassemi eller med HbS, t ex HbE/ $\beta$ -talassemi, som är den vanligaste  $\beta$ -talassemisjukdomen i Thailand.

De medicinska behandlingsmöjligheterna vid hemoglobinopati är, bortsett från allogen benmärgstransplantation, enbart symtomatiska [6, 7]. Då dessa behandlingsmodaliteter är dyrbara, kommer endast ett fåtal patienter, främst i den västliga världen, att få denna behandling (först och främst blodtransfusion och desferalbehandling). På grund av den starkt ökade invandringen och det ökande antalet politiska flyktingar till Nordeuropa från områden, där hemoglobinopati är vanlig (Figur 1) har incidensen av dessa sjukdomar och speciellt antalet bärare av dessa sjukdomar ökat betydligt under senare år.

En systematisk genomgång i Köpenhamns amt visade att 3–4 procent av invandrarbefolkningen från relevanta länder är heterozygota för en allvarlig hemoglobinopati, framför allt  $\beta$ -talassemi och sicklecellanemi [8]. Sjukvårdssystemen måste därför vara inställda på att avsätta resurser för att lösa detta hälsoproblem. I överensstämmelse med WHO:s rekommendationer [9] sker detta i en rad länder där problemen har varit kända under flera år [10–12].

Den danska Sundhedsstyrelsen har i sin nyligen reviderade redogörelse för omsorg om gravida prioriterat detta område [13]. Hanteringen av hemoglobinopati involverar en rad medicinska discipliner och omfattar diagnostik, screening av gravida vad gäller bärartillstånd, genetisk rådgivning, prenatal diagnostik, generell rådgivning och behandling av homozygota patienter.

Videncenter för hemoglobinsydomme etablerades 1995 i Köpenhamns amt som en samarbetsfunktion mellan hematologisk avdelning L vid Köpenhamns amts sjukhus i Herlev och John F Kennedy-institutet i Glostrup – initialt för att hitta en lösning på områ-

## Sammanfattat

- Hemoglobinopatierna är de vanligaste ärftliga sjukdomarna i världen.
- Den medicinska behandlingen vid hemoglobinopati är, bortsett från allogen benmärgstransplantation, enbart symtomatisk.
- Genom det ökande antalet invandrare till Nordeuropa från områden där hemoglobinopati är vanlig har incidensen och antalet bärare av dessa sjukdomar ökat under senare år.

dets hemoglobinopati problem. Senare har kunskapscentret i samarbete med resterande del av Köpenhamn (huvudstadsområdet) etablerat gemensamma riktlinjer för screening av gravida med relevant etnisk bakgrund och har i övrigt varit rådgivande vid etableringen av motsvarande system i andra delar av landet.

## KUNSKAPSCENTRETS FUNKTIONER

### Diagnostik (Faktaruta 1)

Den primära diagnostiken och screeningen av hemoglobinopati ( $\beta$ -talassemi och merparten av hemoglobinvarianterna) är baserad på hemoglobinelektrofores och HPLC. Alla prov undersöks initialt med HPLC och om denna är onormal eller resultatet ger anledning till tvivel dokumenteras detta genom

## FAKTARUTA 1

### Laborierdiagnostik av hemoglobinsjukdomar är baserad på tre metoder.

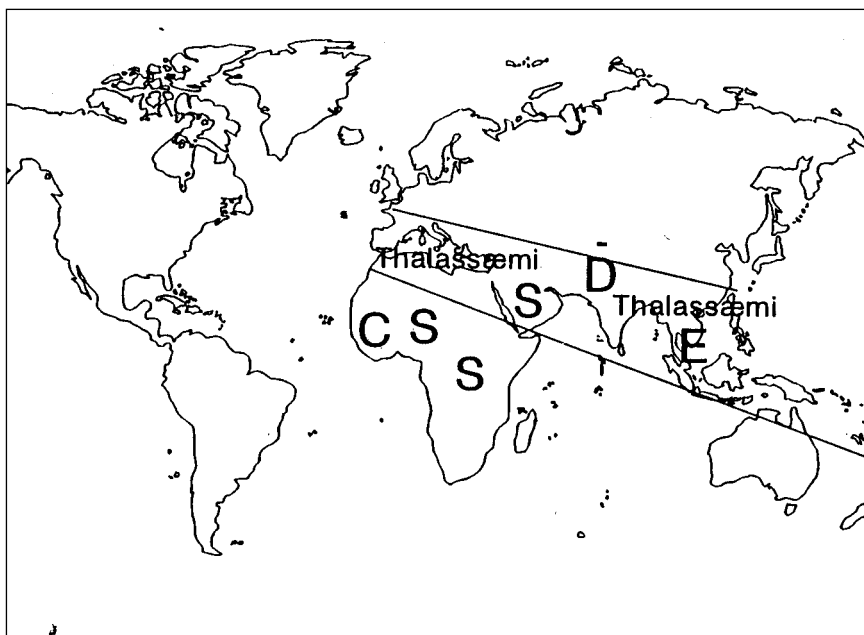
- Hemoglobinelektrofores (isoelektrisk fokusering).
- Högtrycksvätskekromatografi (HPLC).
- PCR-baserade molekylärbiologiska tekniker.

## Författare

HENRIK BIRGENS

överläkare, dr med, Videncenter for hæmoglobinsydomme, Medicinsk hæmatologisk afdeling L, Københavns amts sygehus i Herlev, DK-2730 Herlev.

E-post: hebi@herlevhosp.dk



**Figur 1.** Denna karta visar den globala utbredningen av talassemierna och de vanligaste allvarliga hemoglobinvarianterna.



**Liten pojke med thalassaemia major** med sin trogna följeslagare desferalpumpen.

hemoglobinelektrofores (isoelektrisk fokusering) [11]. Kunskap om varifrån patienten härstammar geografiskt och erythrocyternas medelvolum (MCV) är viktiga faktorer vid tolkningen av resultaten, och det anmodas att upplysningar om detta skrivs på rekvisitionssedeln. Man kan inte påvisa  $\alpha$ -talassemi genom HPLC eller hemoglobinelektrofores, utan detta kräver molekyllärologisk undersökning [14]. Vid tvivel och/eller om prenatal diagnostik behövs är molekyllärologisk undersökning av  $\beta$ -globin-genen nödvändig. Det finns beskrivet mer än 150 genetiska lesioner (övervägande punktmutationer, som medför upphävd eller nedsatt  $\beta$ -globinkedjesyntes och därmed  $\beta$ -talassemi) och mer än 600 hemoglobinvarianter.

Trots denna heterogenitet på molekyllärologisk nivå är antalet molekyllära defekter i en väldefinierad riskpopulation begränsat och metoderna, t ex PCR-baserad reverse dot blot (RDB), är därför utformade så att de primärt är riktade mot

de vanligast förekommande mutationerna i det berörda området [12]. I Nordeuropa, där invandrarna kommer från alla delar av världen, måste metoderna inrättas för att påvisa okända mutationer. Vi och många andra använder denaturerande gradientgelelektrofores (DGGE) [12, 15].

Då de kliniska manifestationerna vid de olika hemoglobinopatierna är ytterst varierande läggs vikt vid att laboratorievsvaret ledsagas av klinisk rådgivning om vad de aktuella fynden betyder. Detta är nödvändigt, eftersom den kliniska kunskapen om dessa sjukdomar fortfarande är mycket begränsad. Ofta har ett fynd ingen klinisk utan endast genetisk betydelse, vilket bör framgå av svaret.

### Screening av gravida bärare

Screeningproceduren är utformad med tanke på att identifiera de gravida som är bärare av en kliniskt relevant hemoglobinopatisjukdom, dvs en genetisk lesion som i homozygot form eller i kombination med en annan hemoglobinopati i en dubbelt heterozygot form kommer att medföra betydlig sjukdom hos den drabbade, och där prenatal diagnostik med eventuellt efterföljande

abort därför kan vara relevant (Tabell I).

Alla med heterozygoti för  $\beta$ -talassemi bör spåras upp genom screening, då detta tillstånd kan medföra  $\beta$ -thalassaemia major och sicklecellanemi (när genen finns i dubbel heterozygoti med HbS, dvs när  $\beta$ -talassemimutationen finns på den ena kromosom 11 och HbS på den andra). Med hänsyn till sicklecellanemi bör screening inriktas på alla tre genotyper som medför sicklecellanemi: homozygot HbS, dubbel heterozygoti för  $\beta$ -talassemi och HbS samt dubbel heterozygoti för HbC och HbS.

Fyra identiska gener, två på varje kromosom 16, styr  $\alpha$ -globinkedjesyntesen. När det gäller  $\alpha$ -talassemi är det oftast deletioner som »släcker» båda  $\alpha$ -globingenerna på samma kromosom som är av klinisk betydelse, eftersom homozygoti för en av dessa deletioner kommer att medföra totalt upphävd  $\alpha$ -globinkedjesyntes. Dessa barn föds med svår anemi (Hb Barts hydrops foetalis) och dör kort efter födseln. Den absolut viktigaste är den så kallade  $\alpha^{SEA}$ -deletionen, som finns hos upp emot 5 procent av befolkningen i Sydostasien (SEA = Southeast Asia). Misstanke föreligger när individen har relevant etnisk bakgrund, mikrocytos och normal hemoglobinelektrofores. Förändringen påvisas genom PCR [14].

Om den gravida kvinnan kommer från ett område, där bara  $\beta$ -talassemi är ett sannolikt fynd, sker den primära sorteringen av proven via en MCV-mätning (Faktaruta 2). Om denna är  $>78$  behövs man inte gå vidare, eftersom talassemisk sjukdomsgen då kan uteslutas med stor sannolikhet [12]. På några ställen används för initial sortering av proven ett medelerythrocythemoglobin MCH  $>27$  pg [11]. Genom detta »filter» kan ca 75 procent av proverna sorteras bort från berörda områden, och därmed kan resurser sparas.

Prov från invandrare från resterande del av världen undersöks alltid eftersom det finns icke-tallemiska hemoglob-

**Tabell I.** Bärartillstånd som bör påvisas genom hemoglobinopatiscreening.

Bärartillstånd	Hemoglobinopati, som respektive bärartillstånd är involverat i
$\beta$ -talassemi	$\beta$ -thalassaemia major, HbE/ $\beta$ -talassemi, sicklecellanemi (HbS/ $\beta$ -talassemi)
$\alpha$ -talassemi (deletionerna $\alpha^{SEA}$ och $\alpha^{MED}$ )	Hb-Barts hydrops foetalis
Hemoglobin S	Sicklecellanemi (HbS/HbS, HbS/ $\beta$ -talassemi, HbS/HbC)
Hemoglobin C	Sicklecellanemi (HbS/HbC)
Hemoglobin E	Hemoglobin E/ $\beta$ -talassemi

## FAKTARUTA 2

### Målgrupp för hemoglobinopati-screening bland gravida invandrarkvinnor i Köpenhamn.

– Alla med MCV <78 som kommer från länder som gränsar till Medelhavet (undantaget länder i Mellanöstern) samt från Iran, Irak och Pakistan\*.

– Alla oavsett MCV från Afrika (undantaget nordafrikanska länder med gräns i Medelhavet), Mellanöstern (Libanon, Syrien, Israel, Jordanien och Arabiska halvön), Indien, Kina och Sydostasien inklusive Indonesien, samt alla av negroid härkomst inklusive afroamerikaner.

-----  
\* I dessa länder är det främst  $\beta$ -talassemi som kan ge anledning till allvarlig hemoglobinopati, och detta kan uteslutas om MCV är  $\geq 78$ .

insjukdomar och allvarliga  $\alpha$ -talassemi-former. För att göra arbetet i primärvården lättare görs denna MCV-baserade selektion i Köpenhamns praktiserande läkares gemensamma laboratorium med utgångspunkt i Faktaruta 2, dvs den praktiserande läkaren sänder bara in provet när det etniska förhållandet indicerar detta och anger patientens ursprungsland.

Om en gravid kvinna befinner sig vara heterozygot för en relevant hemoglobinopati kontaktas den praktiserande läkaren snarast möjligt för att barnafadern skall kunna kallas in. Våra erfarenheter är att ca 80 procent av fäderna kommer till denna provtagning. Om bägge är heterozygota inkallas paret till en obstetrisk avdelning för grundlig information om risken och konsekvenserna av att föda ett sjukt barn samt risken med prenatal diagnostik och de möjligheter som finns att avbryta havandeskapet om barnet befinner sig vara homozygot.

Videncentret har utarbetat en folder med skriftlig information som tar upp vad det innebär att vara bärare av sjukdomen  $\beta$ -talassemi. Foldern skickas automatiskt med laboratoriesvaret till alla som man finner vara heterozygota för  $\beta$ -talassemi.

### Genetisk rådgivning till familjer med hemoglobinopati

Det är vår erfarenhet att det finns ett betydande behov av rådgivning till familjer i vilka man påvisat hemoglobinopati. Ytterst få känner till dessa sjukdomar i förväg trots den stora utbredningen i hemländerna. En av orsakerna kan vara att en stor del av de gravida och yngre patienterna är andragenerationsinvandrare som inte har så stor kunskap om eller beröringspunkter med de länder som deras föräldrar eller far- och

morföräldrar lämnade.

Syftet med den genetiska rådgivningen är å ena sidan att understryka att det inte är farligt att vara bärare av dessa sjukdomar och därmed undanröja oro, men å andra sidan peka på risken vid graviditet om båda föräldrarna är bärare av en allvarlig hemoglobinopatigen. Information om konsekvenserna av att föda ett sjukt barn och de möjligheter som finns att undvika detta är viktig.

All information måste ta utgångspunkt i parets eller den involverade patientens kulturella och religiösa bakgrund, och man måste vara speciellt uppmärksam på språkbarriärer. Hjälp av tolk är ofta nödvändig, och man måste vara säker på att tolken är kvalificerad. Informationen kan annars bli förvanskad om ämnet man talar om är ömtåligt. Missförstånd kan avhjälpas genom att man skickar med skriftlig information.

### Rådgivning till vårdpersonal

Videncentret ger också råd till sjukvårdspersonal runt om i Danmark om hur information, diagnostik och behandling av patienter med hemoglobin-sjukdomar kan läggas upp. Dessutom försöker centret genom föredragsverksamhet och publikationer att öka kunskapen om dessa sjukdomar. En betydande del av läkarkontakterna handlar om barn. En del patienter kontaktar själva centret efter att ha hört att det existerar.

### Behandling av hemoglobinopati

Behandling av patienter med talassemi och sicklecellsjukdom är en hematologisk specialuppgift som kräver expertis. Behandlingsprinciperna skiljer sig från dem som vanligtvis används vid hematologiska sjukdomar, t ex hypertransfusionsregimer, blodbyte vid sicklecellanemi, järnkelerande terapi, hydroxyureabehandling för att stimulera fetal hemoglobinsyntes (HbF) samt behandling av komplikationer vid sicklecellanemi. En centralisering av behandlingen av dessa patienter är därför medicinskt motiverad. De flesta behandlingskrävande  $\beta$ -talassemi-patienterna i Danmark är barn och behandlas på särskilt inriktade barnavdelningar. Behandlingen av merparten av de vuxna patienterna (kanske alla) med hemoglobinopati i Köpenhamnsområdet är centraliserad till hematologisk avdelning L på amtssjukhuset i Herlev.

### Referenser

1. Community control of hereditary anaemias: memorandum from a WHO meeting. Bulletin of World Health Organization 1983; 61: 63-80.
2. Epidemiology of hematological disease.

In: Bailliere's Clinical Haematology (Flemming AF, ed) 1992; 5: 209-38 (Part I) and 331-66 (Part II).

3. Weatherall DJ. The thalassaemias. BMJ 1997; 314: 1675-8.
4. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Genotype-phenotype correlations in  $\beta$ -thalassaemias. Blood Rev 1994; 8(1): 1-12.
5. Serjeant GR. Sickle-cell disease. Lancet 1997; 350: 725-30.
6. Olivieri N. Thalassaemia: Clinical management. In: Bailliere's Clinical Hematology (Rogers GP, ed) 1998; 147-62.
7. Davies SC, Oni L. Management of patients with sickle cell disease. BMJ 1997; 315: 656-60.
8. Birgens HS, Karle H, Guldberg P, Güttler F. Hæmoglobinopati i Københavns Amt. Ugeskr Læger 1997; 159: 3934-9.
9. Joint WHO/TIF Meeting on the prevention and control of haemoglobinopathies (7th meeting of the WHO working group on the control of hereditary anaemias). Nicosia 1993.
10. Angastiniotis MA, Hadjiminias MG. Prevention of thalassaemia in Cyprus. Lancet 1981; 1: 369-71.
11. Guideline. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. Br J Haematol 1998; 101: 783-92.
12. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. In: Bailliere's Clinical Haematology (Rogers GP, ed). 1998; 11: 215-38.
13. Svangreomsorg. Retningslinjer og redegørelse. Sundhedsvesenets indsats i forbindelse med graviditet, fødsel og barselperiode. København: Sundhedsstyrelsen 1998.
14. Bowden DK, Vickers MA, Giggs DR. A PCR-based strategy to detect the common severe determinants of  $\alpha$ -thalassaemia. Br J Haematol 1992; 81: 104-8.
15. Cai SP, Kan YW. Identification of the multiple  $\beta$ -thalassaemia mutations by denaturing gradient gel electrophoresis. J Clin Invest 1990; 85: 550-3.

### Summary

#### Screening for hemoglobinopathies at knowledge center in Copenhagen

Henrik Birgens

Läkartidningen 2000; 97; 2252-4.

Increased immigration to the nordic countries of people from areas in which hemoglobinopathies are common diseases has resulted in an increased frequency of individuals heterozygous for serious hemoglobin disorders such as  $\beta$ -thalassaemia and sickle cell disease. Thus, in Copenhagen County, about 4 per cent of the immigrants from these countries are carriers of one of these diseases. A center for hemoglobinopathies has been established in Copenhagen County, dealing with diagnostics, screening procedures, genetic counseling, prenatal diagnosis, education and treatment of various hemoglobin disorders. In collaboration with Rigshospitalet and the laboratory serving general practitioners, a screening program for pregnant women of relevant ethnic origin has been established, capable of serviceing the entire Copenhagen area.

Correspondence: Henrik Birgens överläkare, dr med, Videncentret for hæmoglobinsygdomme, Medicinsk hæmatologisk afdeling L, Københavns amts sygehus i Herlev, DK-2730 Herlev.

E-mail: hebi@herlevhosp.dk