



Göran Elinder, professor i pediatrik, Institutionen Södersjukhuset, samt överläkare, Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm (goran.elinder@admin.ki.se)

Talassemi – ärftlig anemi på intåg även i Sverige

Benmärgstransplantation den enda behandling som kan ge bot

GRAFIK: HELENA LUNDING

Det är viktigt att tidigt hitta bärare av sjukdomen för att ge bästa möjlig möjlighet till ställningstagande till eventuell abort, blodtransfusion, profylax mot järnintoxikation eller benmärgstransplantation.

nya terapeutiska möjligheter, bl a bättre hantering av järnintoxikation vid kronisk blodtransfusion, förbättrad prenataldiagnostik och möjligheter till benmärgstransplantation.

Balans mellan alfa- och betaglobulin för normalt hemoglobin

Normalt hemoglobin kräver en balans mellan alfa- och betaglobulin. Om alfa- eller betaglobulin produceras i alltför liten mängd, eller om något av globulinerna är defekt, resulterar detta i ett defekt hemoglobin, vilket i sin tur leder till ineffektiv erytropoes och skador på den röda blodkroppen, som genomgår en intramedullär apoptos. De röda blodkroppar som tar sig ut ur märgen och in i blodbanan är defekta, genomgår lättare hemolys och har kortare överlevnad.

Tillsammans leder detta till anemi av varierande svårighetsgrad. Kraven på märgen att bilda nya blodkroppar kan öka enormt. Resultatet blir ofta en mer eller mindre avancerad extramedullär blodbildning i lever, mjälte, periost, sino-dalvävnad eller hud. I svåra fall leder detta obehandlat till Cooleys anemi, ett syndrom först beskrivet i Detroit, USA, år 1925 och som kännetecknas av svår anemi, kortvuxenhet, le-

|| Talassemier är en grupp ärftliga sjukdomar med en gemensam bakgrund, nämligen defekter i syntesen av hemoglobin. Redan för mer än ett halvsekel sedan kunde man konstatera att de vanligaste talassemiformerna berodde på en defekt produktion av antingen alfa- eller betaglobulin, de två viktiga beståndsdelarna i adult hemoglobin. Sjukdomen ärvs vanligen autosomt recessivt, så att de heterozygota individerna är symtomfria bärare (thalassaemia minor) och de homozygota har sjukdomen. De homozygota kan

ha varierande symtom: från inga symtom alls till måttliga symtom (thalassaemia intermedia), ibland till och med behov av livslång regelbunden blodtransfusion (thalassaemia major) [1]. Varje år föds ca 100 000 barn med talassemi, och flera miljoner är bärare. Den ökade förståelsen av sjukdomens patofysiologi har lett till

Sammanfattat



Talassemi, en komplex ärftlig anemi som finns endemiskt i det s k malariabältet, har genom invandring ökat i vårt land.

Regelbunden blodtransfusion, som krävs till de sjukaste barnen, avhjälper på kort sikt symtom och kroppsliga förändringar men ger på lång sikt upphov till toxisk järnackumulering.

Noggrann desferalbehandling krävs för att undvika allvarlig hemosideros.

Benmärgstransplantation samt tillförsel av hydroxiurea och butyrat har förbättrat prognosen för patienter med talassemi.

Se även artikeln på sidan 2580 i detta nummer.

ver- och mjälteförstoring samt förändrat ansiktsutseende (alfansikte). Dessa barn dog tidigt i svår anemi och hjärtsvikt under det första till tredje levnadsåret. Blodtransfusionsterapi, som infördes på 1960-talet, gjorde de drabbade symtomfria med bättre tillväxt och normalt utseende [2]. Transfusionernas järnbelastning ledde dock till kronisk intoxication och för tidig död (i 10–12-årsåldern) på grund av framför allt skrumplever och skador på hjärtats retledningssystem. Järnintoxikationen gav också skador på endokrina organ, med bl a sjuklighet i diabetes mellitus, tillväxtrubbning och störd pubertetsutveckling [3].

Mutationerna vid talassemi klassificeras beroende på om individerna har en total oförmåga att bilda alfa- eller betaglobulin eller om mutationen lett enbart till en minskad globulinproduktion. Man har hittat mer än 200 olika mutationer enbart i betagenen. De flesta består av en punktmutation i DNA, mRNA eller RNA som ger en abnorm translation av genen till en genprodukt som inte fungerar. Mångfalden av mutationer leder till en mångfald av fenotyper: från tysta bärare till en svår sjukdomsbild som vid Cooleys anemi. Kroppen kan delvis kompensera förlusten av betaglobulinet genom att växla över till produktion av andra globuliner. Så kan t ex gammaglobulin förena sig med al-

Tabell I. Nya fall av blodtransfusionskrävande talassemi från universitets-orterna i Sverige 1986–2003.

Ort	1988–1995	1996–2003	Procent efter 1996
Umeå	1	0	0
Uppsala	0	2	
Örebro	1	2	
Karolinska sjukhuset	4	2	33
Sachsska barnsjukhuset	3	0	0
Huddinge Universitetssjukhus	2	2	50
Linköping	1	0	0
Göteborg	3	6	66
Lund	0	0	
Malmö	3	7	
Summa	18	21	

faglobulin till ett fetalt hemoglobin (HbF). De mutationer som medger denna växling ger bäraren av sjukdomsgenen ett betydligt lindrigare förlopp som ibland inte kräver regelbundna transfusioner.

Viktigt att tidigt hitta bärare

Det är viktigt att tidigt hitta bärare av sjukdomen för att ge bästa möjlighet till ställningstagande till eventuell abort, blodtransfusion, profylax mot järntoxikation eller benmärgstransplantation. I endemiska områden bör alla kvinnor i fertil ålder testas, åtminstone i samband med graviditet och helst under första trimestern. Om kvinnan testas positivt bör även hennes partner testas. Lämpligen tas blodstatus innehållande Hb, erythrocytvolymfraction (EVF), »mean corpuscular volume« (MCV), »mean corpuscular hemoglobin« (MCH), »mean corpuscular hemoglobin concentration« (MCHC) och ferritin. Hittas ett lågt MVC och MCHC men normalt ferritin talar det för en talassemi av betatyp. Kompletterande Hb-elektrofores förfinar i regel diagnostiken genom att ange hur mycket av de olika hemoglobinerna som finns i de röda blodkropparna. Finner man risk för sjukdom hos barnet bör prenataldiagnostik genomföras och lämpliga åtgärder vidtas.

Flera länder med hög prevalens av talassemi har program för att minska antalet nya fall av sjukdomen. Detta sker i vissa stater med förbud mot äktenskap mellan bärare av sjukdomen eller genom prenataldiagnostik enligt ovan. Ibland erbjuds även preimplantation med befruktade ägg som kontrollerats med avseende på sjukdomsanlag.

Behandling

Behandling av talassemi går ut på att få patienten att inte bilda sitt eget defekta hemoglobin. Detta kan göras genom att hela tiden förse patienten med blod utifrån som hämmar den egna erytropoesen. Blodtransfusioner behöver ofta ges var tredje till var fjärde vecka för att i tillräcklig grad hämma den egna produktionen. Helst bör patientens Hb inte understiga 95 g/l. Varje blodtransfusion tillför kroppen 200 mg, vilket motsvarar 4 procent av kroppens totala järnförråd. Eftersom kroppen i stort sett saknar möjlighet att själv göra sig av med järnöverskottet ökar järndepåerna snabbt.

För att hindra järnets toxiska effekter försöker kroppen binda upp det i ferritin, ett kroppseget leverprotein som binder 4 000 järnatomer. Plasmanivån av ferritin hos transfunderade patienter stiger till mycket höga värden. Vid nivåer över 1 000 mmol/l måste patienten tillföras desoxiferritin, en kelatbindare som kan utsöndra järn via njurfiltration. Prepa-

ratet tillförs helst subkutant som en långsam infusion under åtta till tio timmar fem till sju nätter/vecka. Behandlingen, som är krävande, måste fortgå så länge man ger blodtransfusion, ibland ytterligare ett år för att få ner järnbelastningen.

Benmärgstransplantation är den enda behandling som kan ge bot. Över 1 000 transplantationer har genomförts i världen. Mycket goda resultat har nåtts vid HLA(»human leucocyte antigen group A«)-kompatibla syskontransplantationer. Ju sämre kompatibilitet och ju större järninlagring patienten har, desto sämre är långtidsresultaten. Det är därför angeläget att transplantationsutreda alla talassemi-patienter tidigt och erbjuda transplantation vid kompatibilitet [4].

Under senare år har terapi för att öka kroppens förmåga att bilda fetalt hemoglobin utvecklats. Ibland kan även en marginell höjning av HbF göra att man kan ge färre blodtransfusioner. Ämnen som prövats har varit hydroxiurea, butyrat och erythropoetin. Mest erfarenhet finns från hydroxiurea, som också med framgång använts vid sicklecellanemi [5].

Under 1980-talet fram till mitten av 1990-talet såg vi en snabb ökning av antalet blodtransfusionskrävande talassemi-er i Sverige [6]. Under den senaste tioårsperioden tycks denna trend ha planat ut. En enkät till landets större barnkliniker visar att ökningstakten när det gäller antalet nya fall under de senaste tio åren har dämpats (Tabell I). Farhågorna har alltså inte besannats, vilket kan bero dels på en större medvetenhet i länder med hög prevalens, dels på de program som startat i form av genetisk screening av blivande föräldrar och prenataldiagnostik.

Förekomsten av thalassaemia minor på Gotland är intressant. Den visar på sjukdomens komplexitet och genetiska variation. Det är viktigt att bärarna på Gotland får samma information som bärarna i malariabältet avseende risken för att få barn med allvarlig sjukdom.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser:

- Lo L, Singer ST. Thalassaemia: current approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:1165-91.
- Piomelli S, Loew T. Management of thalassaemia major (Cooley's anemia). *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:557-69.
- Gabutti V, Borgna-Pignatti C. Clinical manifestation and therapy of transfusional haemosiderosis. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:919-40.
- Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in thalassaemia. The experience of Pesaro. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:270-5.
- Pearson HA. Pharmacologic manipulation of fetal hemoglobin levels in sickle cell disease and thalassaemia: promise and reality. *Adv Pediatr* 1996;43:3093-4.
- Sandström L, Ljung R, Henter JI, Elinder G. Talassemi på väg in i landet. Ny patientgrupp på svenska barnkliniker. *Läkartidningen* 1996;93:26-30.



= artikeln är referentgranskad