

## Mini-instruks for thalassæmi

Målet med denne korte instruks er at give introduktion, vejledning og anbefalinger angående de almindeligste spørgsmål, som opstår ved behandlingen af patienter med thalassæmi. Hensigten er ikke at give en komplet beskrivelse af sygdommene eller mere specifikke kliniske situationer; her må henvises til lærebøger og øvrig litteratur. I Danmark har vi i øjeblikket kendskab til ca. 35 patienter med behandlingskrævende thalassæmi, derudover er 12 patienter knoglemarvstransplanteret pga. deres thalassæmi (januar 2006). Thalassæmisygdommene er arvelige (autosomt recessive) og har deres hovedforekomst i et bælte på begge sider af Middelhavet, i Mellemøsten, Indien, Pakistan og Sydøstasien.  $\beta$ -Thalassæmi er vigtigst hvad angår hyppighed og sygelighed. Der findes mere end 200 kendte  $\beta$ -globin mutationer, men ofte dominerer 5 – 10 typer i en befolkning. Kombinationer med andre hæmoglobinopathier, f.eks.  $\alpha$ -thalassæmi, HbS (seglcelleanæmi) eller HbE ses ofte. Disse hæmoglobin-kombinationer (compound heterozygote) giver oftest et glidende spektrum mellem intermediære og svære former.

Patienter der behandles med regelmæssige blodtransfusioner (hypertransfusionsprogram) og kelatbehandling anbefales regelmæssig kontakt med et regionalt center med erfaring indenfor thalassæmi.

### Hvordan klassificeres $\alpha$ -thalassæmi?

2  $\alpha$ -globingener findes på hvert kromosom 16 og mutationer kan derfor give forskellig klinisk ekspression afhængig af antallet af muterede alleler (1 – 4 stk). Mutationerne er sædvanligvis store deletioner. Med aftagende antal fungerende alleler falder ratio af  $\alpha/\beta$ -globin syntese i retikulocytten fra det normale 1.0 mod 0.

	Normal	$\alpha^+$ , silent carr.	$\alpha^+$ , homozygot.	$\alpha^0$ , trait	HbH ( $\beta_4$ )	Hb Bart ( $\gamma_4$ )
<b>Synonym</b>		$\alpha$ -thal. 2	$\alpha$ -thal. 1	$\alpha$ -thal. 1		
<b>Fung. Gener</b>	4	3	2	2	1	0
<b><math>\alpha/\beta</math>-ratio</b>	1.0	0,8	0,6	0,6	0,3	0
<b>Genotype</b>	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/-\alpha$	$--/\alpha\alpha$	$--/-\alpha$	$--/--$
<b>MCV</b>	90 +/-5 →	81 +/- 7 → ↓	69 +/-4 ↓↓	69 +/-4 ↓↓	65 +/-7 ↓↓↓	110-120
<b>Fænotype</b>	i. a.	i. a.	mild anæmi	mild anæmi	mod/svær hæmolytisk anæmi, splenomegali, akut hæmolytisk og aplastisk krise	død in utero/neonat.

MCV varierer normalt med alderen. MCV er høj ved fødslen, er i nadir ved 2-3 måneders alderen (nedre grænse er 70) og stiger herefter.

Mangel på begge  $\alpha$ -globingener på samme kromosom ( $\alpha^0$ -thalassæmi;  $--/\alpha\alpha$ ) er almindelig i Sydøstasien, sjældent i Middelhavsområdet og meget sjældent i Afrika.

HbH sygdom og hydrops fœtalis er derfor mere almindelig i Sydøstasien og forekommer sjældent i befolkningerne ved Middelhavet og findes principielt ikke i Afrika.

## Hvordan klassificeres $\beta$ -thalassæmi?

$\beta$ -globin generne er lokaliseret på kromosom 11. Heterozygot  $\beta$ -thalassæmi indebærer symptomfrit bærerskab eller  **$\beta$ -thalassæmia minor**. Homozygot eller sammensat (compound) heterozygot  $\beta$ -thalassæmi fører klinisk til  **$\beta$ -thalassæmia intermedia eller major**.

**$\beta^0$ -thalassæmi:** Mutation i  $\beta$  globin-genet som giver ophævet  $\beta$ -globin syntese. Klinisk mild (minor) thalassæmi hvis et gen er involveret; klinisk svær (major) thalassæmi hvis begge gener er involveret.

**$\beta^+$ -thalassæmi:** Mutation i  $\beta$ -globin genet, som fører til nedsat, men ikke totalt ophævet syntese af  $\beta$ -globin. Thalassæmia minor hvis et gen er involveret. To involverede gener, hvoraf mindst et af disse er en  $\beta^+$ -mutation vil typisk føre til fænotypen thalassæmia intermedia. Sværhedsgraden af denne er meget varierende afhængig af mutationernes sværhedsgrad.

Specielle former er  **$\delta\beta$ -thalassæmi** (deletion af  $\delta\beta$ -gener giver intermediær klinik); **Hb Lepore** (overkrydsning mellem  $\delta$ - og  $\beta$ -gener giver hybrid globin, intermediær-svær klinik); **hereditær persistens af fœtalt hæmoglobin** (HPFH, type af  $\delta\beta$ -thalassæmi hvor defekt  $\beta$ -globin produktion er helt kompenseres af øget  $\gamma$ -globin syntese, klinisk normale). En særlig  $\beta$ -thalassæmiform er HbE/ $\beta$ -thalassæmi sygdom, som er den hyppigste alvorlige thalassæmisygdom i Asien og USA. Her er patienten compound heterozygot for  $\beta$ -thalassæmi og den thalassæmiske variant HbE (i visse områder i Sydøstasien er op mod 50 % af befolkningen bærer af denne egenskab).

Der findes en mængde forskellige  $\beta$ -globin mutationer og kombinationer med andre hæmoglobinopathier, f.eks.  $\alpha$ -thalassæmi, som giver et glidende klinisk spektrum mellem intermediære og svære former (se nedenfor).

## Hvordan diagnostiseres thalassæmi?

$\beta$ -thalassæmi børn er normalt symptomfrie i de første tre måneder, hvor børn ikke er afhængige af  $\beta$ -globinproduktionen.

**Diagnosen  $\beta$ -thalassæmi** kan stilles ved hæmoglobin fraktionering, elektroforese (mest sensitiv er isoelektrisk fokusering) eller HPLC (high pressure liquid chromatography). Heterozygot  $\beta$ -thalassæmi ( **$\beta$ -thalassæmia minor**) er karakteriseret ved forhøjet HbA<sub>2</sub> (>3.5%), undertiden tillige let øget HbF. Næsten alle har svært nedsat MCV og MCHC, men der findes milde (og sjældne) varianter med normalt MCV og normalt HbA<sub>2</sub>. Homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi (**Thalassæmia major**) har næsten udelukkende HbF og normal eller let øget HbA<sub>2</sub>. Ved  **$\beta$ -thalassæmia intermedia** findes i tillæg til HbF en mere eller mindre stor fraktion af HbA. DNA undersøgelse ved  $\beta$ -thalassæmi har først og fremmest betydning ved prænatal diagnostik eller afklaring af uventet fænotype (se nedenfor).  $\delta\beta$ -Thalassæmi,

herunder HbLepore og HPFH (hereditær persisterende føtal hæmoglobin) kræver DNA diagnostik.

**Diagnosen  $\alpha$ -thalassæmi** kræver DNA diagnostik. Hyppigst er der tale om deletioner og metoden er her gap-PCR. HbH sygdom kan dog diagnostiseres ved hæmoglobin fraktionering.

### **Genotype-fænotype relation.**

Undertiden er der ikke overensstemmelse mellem genotype og fænotype ved  $\beta$ -thalassæmi. Eksempelvis ses thalassæmia intermedia fænotype ved homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi. Årsagerne er mangfoldige, men nedenfor er nævnt nogle af disse:

*Compound heterozygoti for  $\alpha$ -thalassæmi og  $\beta$ -thalassæmi:* Mangel på 2  $\alpha$ -globin gener og homozygot  $\beta^+$  thalassæmi giver mild thalassæmia intermedia. Mangel på 3  $\alpha$  globin gener (HbH sygdom) og homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi giver thalassæmia intermedia. 6  $\alpha$ -globin gener ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ) og heterozygot  $\beta$ -thalassæmi giver thalassæmia intermedia.

*Variation i HbF syntesen:* Polymorfier som øger  $\gamma$ -globin syntesen vil altid mildne fænotypen ved  $\beta$ -thalassæmi. Fænomenet er kun delvist forstået. Co-inheritance af *Xmn1-G $\gamma$*  polymorfien og homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi giver ofte fænotypen thalassæmia intermedia pga. øget HbF produktion, særlig udtalt hvis der også foreligger en  $\alpha^+$ -thalassæmi allel. Der er beskrevet andre "milde" fænotyper hos patienter med homozygot  $\beta$ -thalassæmi, som skyldes at de samtidig har arvet en HPFH mutation (heterocellulær HPFH). Øget  $\gamma$ -globin syntese ses også på basis af faktorer uden for  $\beta$ -globin komplekset (trans-acting factors).

**HbH sygdom findes i princippet i 2 former.** Den mildeste af disse skyldes compound heterozygoti for en  $\alpha^0$  thalassæmi allel (hyppigst SEA deletion) og en  $\alpha^+$  deletion (hyppigst  $-\alpha^{3.7}$  deletion). En sværere form med lavere hæmoglobin findes ved compound heterozygoti for en  $\alpha^0$  deletion og en  $\alpha$ -globin mutation på den anden allel. Den hyppigste form er compound heterozygoti for en SEA deletion og Constant Spring mutationen ( $--/\alpha^{CS}\alpha$ ).

## **Svær $\beta$ -thalassæmi.**

### **Patogenesen ved $\beta$ -thalassæmi?**

- Mutation i  $\beta$ -globin genet, som giver enten ophævet eller reduceret syntese af  $\beta$ -globin ( $\beta^0$ - resp.  $\beta^+$ - varianter).
- $\alpha$ -globinkæder dannes i overskud i erytrocytforstadier. Disse er ustabile og udfælder, hvilket medfører celledød.
- En øget erythropoietin sekretion medfører en øget, men ineffektiv erythropoiese.
- Erytrocyterne har forkortet overlevelse og destrueres først og fremmest i milten.
- Den øgede og stærkt ekspanderet erythropoiese fører til knoglemarvshypertrofi (hypertrofi af calvarium, mandibel og maxiller), osteopeni, osteoporose, hepatosplenomegali og extramedullære hæmopoietiske foci (oftest langs columna og langs ribben i lunger).
- Jernabsorptionen øges.

### Hvilke laboratorie- og røntgenfund har patienten med svær $\beta$ -thalassæmi?

- Anæmi - hypokrom, mikrocytær
- Retikulocytose
- Differentialtælling - target celler, anisocytose, polykromasi, basofil punktering, cirkulerende normoblaster
- HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) udgør hovedparten af hæmoglobin i erythrocytterne. HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) normal eller forhøjet.
- Erytroid hyperplasi, evt. megaloblastisk knoglemarv (ved folinsyremangel)..
- Ferritin øget, øget jernmætning.
- Evt. leukopeni, trombocytopeni
- Påvirkede levertal ved udtalt siderose
- Røntgen af skelettet vil vise fortykket calvarium, halisterese og compactaudtynding i rørknogler.

### Kliniske tegn på utilstrækkelig behandling (transfusion) af patienter med svær $\beta$ -thalassæmi?

- Dårlig trivsel, bleghed og træthed.
- Vækstretardering. Kan dog skyldes både for lidt transfusion og for meget desferal.
- Hyperplastisk marv som ekspanderer og fortynder corticalis. Facies thalassæmica. Pseudotumorer i rørknogler og ribben. Generel osteoporose.
- Hepato-splenomegali. Hypersplenisme med ekspansion af plasmavolumen, forkortet livslængde af røde blodlegemer, leukopeni, trombocytopeni. Galdesten.
- Ekspansion af plasmavolumen med kardial insufficiens. Kronisk anæmi – hypoxæmi – død af kardiale årsager.

### Hvilke sekvelae risikerer patienten?

Selv velbehandlede patienter risikerer følgende komplikationer, som dog frem for alt rammer patienter med for sent indsat behandling, dårlig compliance eller dårlig balance mellem blodforbrug og kelatbehandling:

- Hjereteinkompensation eller arytmi, skyldes overvejende siderose.
- Endokrine forstyrrelser - vækstretardering, forsinket pubertet, diabetes mellitus, hypogonadisme, binyrebarkinsufficiens, hypothyroidisme, hypoparathyroidisme.
- Levercirrose.

### **Hvilke patienter skal have regelmæssig transfusions behandling?**

Patienter som ikke kan holde Hb > 4,3 mmol/l pga. ineffektiv erythropoiese og/eller hæmolyse.

Hvis Hb spontant kan holdes omkring 4,3 – 5,0 bør man observere vækst, knogleforandringer, særligt ansigtsasymmetri, som ofte viser sig indenfor 1-2 år, samt undersøge for tiltagende splenomegali. Hvis der kommer forstyrrelser her bør også disse patienter transfunderes.

### **Transfusionsbehandling.**

Målsætning:

- Præ-transfusions-Hb tilstræbes at være over 5,4 – 5,9 mmol/l (UK rekommandationer 2005)

Øgning/normalisering af Hb-niveauet har flere formål:

- Giver normal fysisk aktivitet og vækst.
- Hindrer kronisk hypoxæmi.
- Reducerer marvhyperplasien som giver sekundære knogleforandringer og hypervolæmi.
- Modvirker udvikling af splenomegali og hypersplenisme.

### **Hvilket transfusionsregime skal vælges?**

Transfusion med filteret, fænotypisk identisk, leukocytfattigt erythrocyt-koncentrat, som ikke skal bestråles. Husk udvidet fænotypeundersøgelse før start på transfusionsprogram for at undgå immunisering (bør udover Rhesus inkludere Kell, Kidd og Duffy systemet).

Blodet skal være mindre end 7 dage gammelt for at holde længst muligt.

Transfusion gives i henhold til Hb-niveau, oftest hver 3.- 4. uge med 10-15 ml/kg givet på 2 -3 timer

Hvis der er hjerteinsufficiens eller Hb < 3,1 mmol/l gives 5 ml/kg på 2-3 timer.

En skånsom strategi hos små børn er at give 15 – 20 ml/kg hver 4. uge i løbet af de første leveår for at undgå alt for frekvente sygehusbesøg. Intervallet mellem transfusionerne mindskes successivt til ca. 2 uger med 7,5 - 10 ml/kg erythrocyt-koncentrat per gang. Hyppigere transfusioner med mindre mængder er mere effektivt end sjældnere transfusioner med større mængder blod.

Patienterne vaccineres mod hepatitis B.

### Har patienten et rimeligt forbrug af erythrocytter?

Blodtransfusionsprotokol anbefales til hver patient hvor det årlige blodforbrug beregnes.

DATO	ERY-KONC ML GIVET	HB FØR TRANSFUSION	HB EFTER TRANSFUSION	HB MIDDEL	KUMULATIV ERY-KONC ML/KG	ØVRIGT

"Normalt" blodforbrug hos splenektomerede patienter, som skal holde middel-Hb omkring 7,4 mmol/l er ca. 250 ml erythrocyt-koncentrat/kg/år svarende til 1 portion/kg/år.

Hvis blodforbruget per år er >250 ml erythrocyt-koncentrat/kg/år (erythrocyt-koncentrat med hæmatokrit omkring 60 %) er der grund til at undersøge:

- Har patienten udviklet erythrocytantistoffer? Kan man finde blod med bedre forlidelighed?
- Har patienten udviklet hypersplenisme (milten ofte > 6 cm nedenfor venstre arcus costalis)?

### Hvilke komplikationer giver jernophobning efter blodtransfusioner?

#### Endokrine:

- retarderet vækst
- forstyrret, forsinket pubertetsudvikling
- hypothyroidisme
- hypoparathyroidisme
- hypogonad hypogonadisme
- diabetes mellitus

#### Hjertebivirkninger:

- arytmi
- hjertesvigt

#### Levercirrose

#### Neurologiske bivirkninger (fx paræstesier)

### Hvornår skal kelatbehandling med desferrioxamin påbegyndes?

- Ved Ferritin koncentration vedvarende over ca. 1000 ng/ml eller mere end 10-12 transfusioner (UK-rekommandation, 2005)

Sædvanligvis gives 20 – 50 mg/kg/behandling som kontinuerlig sc. infusion over 8 - 12 timer. Hos børn bør infusionstiden og frekvensen ofte styres efter hvad der er praktisk gennemførligt for barnet og forældrene, i starten 1-2 gange om ugen stigende til 5-6 dage om ugen. Hos større børn og voksne må man tage hensyn til daglige gøremål som skole og arbejde.

Følgende rekommandationer giver i reglen optimal indstilling:

Ferritin <2000	25 mg/kg/dag 7 dage/uge (kan fordeles på færre dage)
2-3000	35 mg/kg/dag ifølge det ovenstående
>3000	50 mg/kg/dag og overveje kombination med oral kelator

Dosis justeres således at ferritin ligger mellem 1000 og 1500 ng/ml (UK rekommandation, 2005).

Ved ferritin < 1000 reduceres desferaldosis.

#### Desferal-index:

Gennemsnits (desferrioxamin mg/kg/dag: ferritin mikrogram/l ) skal være < 0.025.

10 % desferrioxaminopløsning anvendes (0,5 g opløses i 5 ml sterilt vand).

Det er også muligt at give desferrioxamin som iv. infusion, eksempelvis ved hjælp af implanterbar venøs port. Samme doser kan anvendes som til subkutan administration.

Minipumpe til små sprøjtevolumina giver sikrere administration sammenlignet med engangs, vakuumstyrede, infusionsaggregater. Sidstnævnte kan dog være en praktisk og gennemførlig metode hos nogle, men det er en dyrere administrationsform.

### **Hvilke problemer plejer at opstå under desferrioxamin behandling?**

Lokal reaktion med hævelse i huden, men uden smerte. Forøg fortyndingen ved at tilsætte mere sterilt vand. Anvend en plastiknål i stedet for metal (fås hos firmaet Meditronic ([www.meditronic.com](http://www.meditronic.com)). En anden mulighed er "Quick set" (<http://www.minimed.com/products/infusionsets/quickset.html>). Lokal kløe, smerte, udslet - tilsæt i en periode lidt hydrokortison 1 mg/ml til desferrioxamin opløsningen.

Væksthæmning

Hørenedsættelse, særligt høje frekvenser. Audiometri anbefales hvert år.

Optikusatrofi, påvirket farvesyn, katarakt, natteblindhed. Øjenlægeundersøgelse hvert andet år i småbarnsårene og senere årligt.

Risiko for øjen- og øreskader er størst ved lave ferritinniveauer (højt desferal-index).

Ved Yersinia infektion eller mistanke om dette: Stop Desferalbehandling midlertidigt.

### **Hvilke regelmæssige kontroller bør gøres hos patienter med svær thalassæmi?**

Regelmæssig kontrol fx. kvartalsvis bør gøres af basale blod-, jern-, leverprøver. Med længere intervaller og afhængig af barnets alder og status bør desuden overvåges:

- Jernaflejring – Ferritin (kvartalsvis), leverbiopsi/MRT lever hvis det er muligt.
- S-zink årligt.
- Øjne og ører årlig eller hvert andet år mht. desferrioxaminbivirkninger
- Hjertestatus – EKG, ultralyd, evt. MR. MUGA-skanning årligt fra 10 års alderen. T2\* MR skanning af hjertet, hvis muligt hvert 2. år (forløb kun på KASHerlev)
- Endokrinologisk status: T3, T4, TSH, FSH, LH, IGF-1, IGF-BP3, BS, Ca<sup>++</sup>, fosfat.
- Skeletstatus – Dexa-skanning hvert 3. år

### **Peroral keling?**

Patienter som har udviklet allergisk reaktion på desferrioxamin eller af anden grund ikke kan behandles med parenteral keling, eller hvor denne behandling ikke giver den ønskede reduktion i jernophobningen, bør tilbydes peroral keling med deferiprone (Ferriprox®). Dosis er 25 mg/kg x 3 dagligt. Flere studier har vist gunstige resultater ved en kombinations behandling af desferrioxamin og deferiprone, samt at præparaterne kan have varierende effektivitet i forskellige væv. Således synes deferiprone at være særlig effektivt ved myokardiel siderose og desferrioxamin ved hepatisk siderose. Kombinationsbehandling bør derfor overvejes ved kardiell siderose. Behandling med deferiprone, indikation, dosering og evt. kombination med desferrioxamin, bør diskuteres med centre som har erfaring med denne behandling. Det er forventeligt, at kombinationsbehandling nok vil blive tiltagende hyppig efterhånden som dokumentationen for denne behandlingsform formentlig øges. Ulempen ved deferiprone er risiko for neutropeni og agranulocytose (1%), og neutrofil tallet bør kontrolleres hyppigt, i begyndelsen én gang ugentlig. Patienterne bør informeres om at få kontrolleret neutrofil tallet ved feber.

### **Øvrig terapi ved $\beta$ -thalassæmia major**

C-vitamin kan øge jernudskillelsen under desferalbehandling. C-vitamin gives efter WHO anbefaling umiddelbart før indgift af desferal. Børn under 10 år 50 mg; børn > 10 år 100 mg. Det er oftest lettest at opløse brusetablet på 1 g og give den beregnede mængde. Giv ikke mere end 200 mg (obs. kardielle bivirkninger).

Folinsyre - behøves i reglen ikke til velbehandlede, transfunderede patienter. Anvendes, hvis der ikke gives transfusion.

Farmakologisk stimulering af HbF syntese (hydroxyurea med eller uden samtidig erythropoietin) må anses at være på en eksperimentel behandling. Det samme gælder behandling med butyrater eller -derivater (L-carnitin). Effekten er særlig dokumenteret ved HbE/ $\beta$ -thalassæmi sygdom.

### **Diæt ved thalassæmia major?**

Generelt er der ikke behov for speciel diæt til velbehandlede thalassæmi patienter. Vitaminpille bør være jernfri (fx. Biovinci)

Ved utilstrækkelig behandling med højt jernoverskud kan der tages hensyn til kostens jernindhold. I det tilfælde bør familien vejledes af diætist.

## **Skal patienten knoglemarv/ stamcelle transplanteres?**

Knoglemarv/stamcelle transplantation (SCT) er i dag den eneste behandling, som kan helbrede thalassæmi. Alle patienter med svær thalassæmi, forældre og søskende bør derfor tilbydes HLA-typning.

Dansk Hæmatologisk Selskabs anbefalinger vedrørende allogene stamcelletransplantation konkluderer:

A. Patienter i Pesaroklasse I (se nedenfor) og med HLA-identisk søskendedonor kan tilbydes SCT. Patienter med genotypisk identisk familiedonor (typisk som konsekvens af forældre konsangvinitet) kan på lige fod tilbydes SCT.

B. Patienter i Pesaroklasse II-IV bør om muligt forsøges bragt ned i klasse I (evt. II) med effektiviseret kelerende behandling, hvorefter de kan transplanteres med donorer, som nævnt under A.

C. Patienter uden genotypisk familiedonor bør som hovedregel ikke transplanteres. Børn med meget dårlig compliance (eller som ikke tåler kelerende behandling) i Pesaroklasse I kan dog overvejes transplanteret med ubeslægtet donor med fuld genotypisk allel-match (10/10).

Ligeledes kan børn, der formodes at skulle leve hovedparten af deres liv i lande med dårlig sundhedstilstand, herunder blodbank service, overvejes transplanteret med ubeslægtet donor med fuld genotypisk allel-match (10/10).

Transplantation af børn med HLA identisk navlesnor-stamceller fra søskende anvendes i tiltagende grad. Denne transplantation kan forberedes, hvis der laves prænatal diagnostik, hvor fosterets vævs-genotype kan bestemmes.

### **Risikofaktorer for KMT af thalassæmi (Lucarellis risikofaktorer):**

- Hepatomegali med palpabel lever >2 cm nedenfor højre arcus i medioclavikulær linjen
- Portal fibrose i leverbiopsi
- Dårligt compliance ved kelatbehandling herunder uregelmæssig behandling

### **Risikoklasser for KMT af thalassæmi (Lucarellis/Pesaro risikoklasser):**

Klasse I - ingen af risikofaktorerne

Klasse II - 1 eller 2 risikofaktorer

Klasse III - 3 risikofaktorer

### **Hvilket resultat kan forventes af knoglemarvstransplantation?**

Flere materialer er publiceret hvoraf det største er fra Lucarelli og baseret på Lucarellis risikoklassifikation (Lucarelli, NEJM 1990, Angelucci & Lucarelli, Bone marrow transplantation in patients with Thalassaemia, Cambridge Univ Press 2001).

Klasse I (n=124, alder 1-35 år) - 91 % "Thalassaemia-free survival".

Klasse II (n=297, alder 1-35 år) - 84 % "Thalassaemia-free survival".

Klasse III" (n=122, alder <17 år) - 58 % "Thalassæmia free survival".

### Screening - Genetisk rådgivning

Indvandrerkvinder fra lande med thalassæmi bør screenes for thalassæmi, hvis MCV er  $< 78$  fl, forudsat at disse værdier ikke skyldes jernmangelanæmi. Denne screening anbefales af Sundhedsstyrelsen (Svangreomsorg fra 1998). Følgende thalassæmi syndromer bør omfattes af screeningen:

- Heterozygot  $\beta$ -thalassæmi
- Hæmoglobin E
- $\alpha^0$ -Thalassæmi

Hvis en af disse bærertilstande påvises undersøges også barnefaderen. Hvis han er heterozygot henvises parret til genetisk rådgivning og tilbud om prænatal diagnostik.

Hvis der er tegn på thalassæmi i perifer blodstatus men normal Hb fraktionering er der mistanke om  $\alpha$ -thalassæmi. Hvis patienten er fra Afrika bærer de sandsynligvis  $\alpha^+$ -thalassæmi og risikoen er lille for Hb Bart's. I alle andre tilfælde bør der analyseres for  $\alpha^0$ -thalassæmi med DNA-teknik (laves på KAS Herlev).

Hvis forældrene bærer forskellige thalassæmi former ( $\alpha$  eller  $\beta$ ), er der ingen risiko for at barnet er alvorligt sygt.

### Screening - nogle tolkningsproblemer:

- Individuer med heterozygoti for en mild  $\beta^+$ -thalassæmi og samtidig enten heterozygoti for  $\alpha_0$ -thalassæmi eller homozygoti for  $\alpha^+$ -thalassæmi har højere MCV-værdier end heterozygote for kun  $\beta$ -thalassæmi og kan derfor overses ved screening ved hjælp af MCV alene. Dette er formentlig sjældent, men kan undgås, hvis man benytter screening med Hb-fraktionering.
- Der findes sjældne meget milde  $\beta^{++}$ -thalassæmi-varianter, hvor heterozygote ikke har øget HbA<sub>2</sub>.

## **$\beta$ -thalassæmia intermedia**

### Hvad kendetegner $\beta$ -thalassæmia intermedia?

- Stor klinisk variation afhængig af genotypen
- Patienten har to defekte  $\beta$ -gener ( $\beta^+/\beta^+$  eller  $\beta^+/\beta^0$ ), men en del formår at holde Hb  $>4.3$  mmol/l og kræver derfor ikke regelmæssige transfusioner.
- Andre former er HbE/ $\beta$ -thalassæmi sygdom, dominant heterozygot  $\beta$ -thalassæmi samt former hvor øget HbF syntese modificerer fænotypen (se ovenfor).

- Intermedia-patienter har øget jernabsorption i tarmen og jernoplagering, hvilket fører til levercirrose, endokrine forstyrrelser, hyperpigmentering og kardial hæmosiderose, også selvom der ikke gives blod.
- Hepato-splenomegali, vækstretardering, hyperbilirubinæmi (galdesten) og jernaflejring, trombofili, osteoporose, knogledeformiteter.
- Aplastiske kriser ved infektioner, fx. parvo B19.
- Risiko for trombose og pulmonal hypertension. Det er vigtigt at påvise pulmonal hypertension tidligt (Doppler-flowmåling i a. pulmonalis fra 15 års alder).

### Behandling af $\beta$ -thalassæmia intermedia?

- Nogle patienter ophober jern selv uden transfusioner.
- Folsyre gives, hvis der er signifikant hæmolyse (retikulytose); mindst 1 mg dagl (voksne: 5 mg).
- Transfusioner i forbindelse med aplastiske kriser.
- Jern-kelerende behandling er aktuel, hvis ferritin stiger til 2000 (1000) ng/ml. Splenektomi kan blive aktuel. Behandling af  $\beta$ -thalassæmia intermedia er vanskeligere end ved  $\beta$ -thalassæmi major, hvor alle skal behandles. Her skal den kontrollerende læge nøje overveje, om der opstår komplikationer som følge af den ekspanderede ineffektive erythropoiese. Hvis dette sker skal patienten starte transfusionsbehandling og jernkelering som ved thalassæmia major,

## Mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi?

### Diagnose og behandling af mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi?

- Patienten er sædvanligvis af etniske oprindelse fra Middelhavsområdet, Mellemøsten, Iran, Irak, Indiske subkontinent, Sydøstasien, Oceanien eller Afrika.
- Hb normal eller let sænket, MCV  $\downarrow$ , MCHC  $\downarrow$  (mikrocytær, hypokrom anæmi), targetceller i differentieltælling.
- Hæmoglobin fraktionering viser ved  $\beta$ -thalassæmi øget HbA<sub>2</sub> og evt. let øget HbF. Ved  $\alpha$ -thalassæmi giver fraktioneringen ingen konklusiv information, men giver mistanke (og fravær af  $\beta$ -thalassæmi)

Behøver ingen behandling. Folsyre kan overvejes i opvækstårene, navnlig hvis der er retikulytose.

Familien bør tilbydes genetisk udredning og rådgivning. Er begge forældrene bærere og risikerer de at få børn med  $\alpha$ - eller  $\beta$ -thalassæmia major?

Personer (heriblandt søskende) med diagnosticeret thalassæmi bør have besked om deres bærerskab/sygdom. Det er vigtigt at huske, at andre kulturer kan have et andet syn på sygdom og at det derfor er vigtigt at understrege, at bærerskab ikke er en sygdom, men en egenskab.

## Hæmoglobin H sygdom

- Skyldes compound heterozygoti for en  $\alpha^0$ -deletion og en  $\alpha^+$ -deletion, eller compound heterozygoti for en  $\alpha^0$ -deletion og en  $\alpha$ -globin mutation.
- Patienterne har mikrocytær hæmolytisk anæmi og oftest splenomegali. Der er beskrevet trombosedisposition.
- Behandlingen omfatter folinsyre (5 mg daglig) og splenektomi ved svær anæmi.
- Transfusion ved plastisk krise (parvo B19 infektion)
- Jernkелering kan blive aktuel ved ferritin > 1000 (2000) ng/ml
- Undgå oxiderende lægemidler som ved G6PD mangel (sulfapræparater, sulfonsyre, nitrofurantoin, dapson)

## Referencer

Thalassæmia International Federation. Guidelines for the clinical management of Thalassæmia. April 2000.

Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. Thalassaemia Society, United Kingdom 2005 ([www.ukts.org](http://www.ukts.org))

Oliveri NF. The  $\beta$ -thalassæmias. N Engl J Med, 1999, 341, 99-109.

Oliveri NF, Brittenham GM, McLaren CE et al.. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferoxamine for thalassæmia major. N Engl J Med, 1999, 339, 417-423.

Giardini C, Lucarelli G. Bone Marrow transplantation for beta-thalassaemia. Hematol Oncol Clin North Am 1999, 13, 1059-1064.

Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. N Engl J Med, 2000, 343, 327-331.

Guideline. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. Brit J Haematol 1998; 101:783-92.

Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull WHO 2001; 79: 704-12.

Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of  $\beta$ -thalassemia major in North America. Blood 2004; 104: 34-39.

Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BSB et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in chinese patients. N Engl J Med 2000; 343: 544-50.

Udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Pædiatrisk Selskabs hæmatologi- og onkologiudvalg.

Malgorzata Wason, Birgitte Lausen, Henrik Birgens, Henrik Hasle, Niels Carlsen, Niels Clausen.  
Januar 2006.