

## Informasjonsskriv til rekvirerende lege

### Utredning av hemoglobinsyntesesvikt (thalassemier og hemoglobinopatier)

Ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet, utføres følgende laboratorieundersøkelser som del av utredning av hemoglobinsyntesesvikt:

- Hemoglobintyping
- Genotyping for de 7 hyppigste  $\alpha$ -thalassemidelesjonene
- I spesielle tilfeller sekvenseres  $\beta$ -globingenet

#### Indikasjon for utredning av hemoglobinsyntesesvikt.

Uklar anemi hos pasienter som kommer fra geografiske områder med høy prevalens for slike sykdommer. Utgangspunktet vil ofte være mikrocytær (lav MCV og MCH) anemi uten holdepunkt for jernmangel, eller hemolytisk anemi hvor andre årsaker til hemolyse er utelukket. Screening av gravide med innvandrerbakgrunn kan være aktuelt.

#### Rekvirering av utredning av hemoglobinsyntesesvikt

Ved anemi av usikker årsak, når jernmangel er utelukket eller adekvat behandlet, kan man benytte Rekvisisjon til Rikshospitalets laboratorier og krysse av i rubrikken for *Hemoglobintyping* under Anemiutredning. Rekvisisjon til Avdeling for medisinsk biokjemi kan også benyttes. Kryss av for *Hemoglobintyping* i en åpen rubrikk. Dersom det spesifikt ønskes kun analysering for  $\alpha$ -thalassemi, kan det skrives *gentest for  $\alpha$ -thalassem* i en åpen rubrikk. **Klinisk problemstilling** må beskrives i feltet avsatt til dette og det må opplyses om **jernstatus** og **hvilket land pasienten opprinnelig kommer fra**.

**Prøvemateriale.** EDTA-blod, 1 ml.

#### Hemoglobintyping

Hemoglobintyping utføres med HPLC-metodikk. Ved nyoppdaget hemoglobinvariant analyseres prøven normalt også ved kapillærelektroforese for å gi sikrere diagnostikk. Undersøkelsen vil kunne påvise  $\beta$ -thalassemi og hemoglobinopatier som sigdcelleanemi, HbC, HbD, HbE osv., samt bærertilstand for disse.

Hemoglobintyping vil ikke kunne påvise  $\alpha$ -thalassemi (utenom ved HbH-sykdom). Til det gjøres gentest som beskrevet nedenfor.

#### $\beta$ -thalassemi

Det normale hemoglobinet hos voksne utgjøres hovedsakelig (97-98%) av HbA som består av to  $\alpha$ -globin og to  $\beta$ -globin peptidkjeder. I tillegg har vi normalt 2-3% HbA<sub>2</sub> (to  $\alpha$ -globin og to  $\delta$ -globin) og i spedbarnsalder avtagende mengder HbF (to  $\alpha$ -globin og to  $\gamma$ -globin).

Det finnes ett  $\beta$ -globingenet på hvert kromosom 11.

Ved  $\beta$ -thalassemi minor er pasienten heterozygot for en mutasjon som sterkt reduserer ( $\beta^+$ ) eller helt utslukker ( $\beta^0$ ) uttrykket av  $\beta$ -globin fra det affiserte genet. Det andre  $\beta$ -genet er normalt. Disse

pasientene har mikrocytose (MCH ofte 18-22 pg hos voksne) og ofte litt høyt antall erythrocytter med lett eller ingen anemi. Tilstanden trenger vanligvis ikke behandling.

Ved  $\beta$ -thalassemia major er begge  $\beta$ -globingenene forandret slik at de ikke (eller i svært liten grad) uttrykker protein. Det normale HbA mangler derfor. Disse pasientene utvikler gjerne alvorlig anemi i løpet av de første ett til to leveår parallelt med at HbF nedreguleres. Tilstanden trenger behandling ved sykehus med adekvat kompetanse.

### $\alpha$ -thalassemi

$\alpha$ -thalassemi er verdens hyppigste enkeltgensykdom, med høyest forekomst i tropiske og subtropiske strøk (malaria-områder) i Europa, Afrika og Asia (1,2). Hvert kromosom 16 har 2  $\alpha$ -globin-gen,  $\alpha 1$  og  $\alpha 2$ , slik at hvert individ har 4 alleler ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Det finnes flere ulike punktmutasjoner som kan gi  $\alpha$ -thalassemi, men  $\geq 95\%$  av alle sykdomstilfellene skyldes delesjoner av hele eller deler av ett ( $-\alpha$ ; kalles også  $\alpha^+$ ) eller begge ( $--$ ; kalles også  $\alpha^0$ ) allelene.

Tap av ett allel ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) gir vanligvis ingen symptomer. Tap av to ( $--/\alpha\alpha$  eller  $-\alpha/-\alpha$ ) kan gi lett, mikrocytær anemi. Tap av 3 alleler ( $--/-\alpha$ ) gir HbH sykdom med kronisk hemolytisk anemi av varierende alvorlighetsgrad. Tap av alle fire allelene ( $--/--$ ) gir Hb Bart's hydrops foetalis med død intrauterint eller like postnalt.

### Laboratoriediagnostikk av $\alpha$ -thalassemi

Diagnose av  $\alpha$ -thalassemi stilles ved gentesting, siden det ikke foreligger noen enkel og pålitelig fenotypisk diagnostikk. Avdeling for medisinsk biokjemi analyserer for de syv vanligste  $\alpha$ -thalassemidelesjonene (3):

#### $\alpha^0$ -delesjoner:

- ( $--^{SEA}$ ) Hyppigst. Allelfrekvens 0,045-0,14; sydøst-Asia og Kina
- ( $--^{FIL}$ ) Filippinene
- ( $--^{MED}$ ) Middelhavslandene og arabiske land; allelfrekvens  $<0,001$ - $0,007$ .
- ( $--^{20.5}$ ) Middelhavslandene og arabiske land; allelfrekvens  $<0,001$ - $0,007$ .
- ( $--^{THAI}$ ) Sydøst-Asia.

#### $\alpha^+$ -delesjoner:

- ( $-\alpha^{3.7}$ ) Hyppigst. Allelfrekvens 0,022-0,26; middelhavsland, arabere, indere, Sydøst-Asia og Oceania, Kina
- ( $-\alpha^{4.2}$ ) Middelhavsland, arabere, indere, sydøst-Asia og Oceania, Kina

I tillegg påvises eventuell tilstedeværelse av normalt  $\alpha 2$ -gen som indikerer at minst ett av de to kromosom 16 har normale  $\alpha$ -alleler. Enkelte, sjeldne  $\alpha$ -thalassemi-mutasjoner vil ikke kunne detekteres, for eksempel punktmutasjoner, og vil altså likevel kunne foreligge til tross for påvisning av normalt  $\alpha 2$ -gen. Slike eventuelle mutasjoner vil affisere ett av de to allelene på det aktuelle kromosom 16.

### Hvilken diagnostisk informasjon gir våre gentester for $\alpha$ -thalassemi?

- Påvisning av én  $\alpha^0$ -mutasjon vil si tap av to  $\alpha$ -globinalleler.
- Påvisning av én  $\alpha^+$ -mutasjon vil si tap av ett  $\alpha$ -globinallel.
- Påvisning av normalt  $\alpha 2$ -allel vil tale for at pasienten har normale  $\alpha$ -globingener på minst ett kromosom 16 (se likevel forrige avsnitt)
- Manglende påvisning av  $\alpha$ -thalassemidelesjon betyr ikke at pasienten ikke kan ha mer sjeldne  $\alpha$ -thalassemimutasjoner, siden genotypingen vi utfører påviser bare om lag 95 % av alle  $\alpha$ -thalassemier. **Pasienten kan derfor i sjeldne tilfeller ha  $\alpha$ -thalassemi selv om ikke noen delesjoner påvises.**

I henhold til **Lov om medisinsk bruk av bioteknologi** kreves ingen spesielle forholdsregler for å utføre diagnostiske gentester på pasienter med symptomer eller tegn på aktuelle sykdom.

Prediktiv eller presymptomatisk testing eller testing for å påvise eventuell bærertilstand krever imidlertid skriftlig samtykke og genetisk veiledning før, under og etter gentesting. For personer under 16 år skal skriftlig samtykke innhentes fra foreldre eller andre foresatte.

**Rekvirerende lege må sørge for at slik informasjon blir gitt der det er påkrevd.**

**Kontaktpersoner ved Avdeling for medisinsk biokjemi:**

Olav Klingenberg, overlege, dr.med.      Tel.: 23 07 09 09

Helge Rootwelt, overlege, dr.med        Tel.: 23 07 09 22

Marit Hansen Hallberg, avd.bioing.      Tel.: 23 07 10 35