

Talassemi og sigdcellesykdom i Norge

Talassemi er utbredt i middelhavslandene, Midtøsten, deler av India og Sørøst-Asia. Talassemimutasjonene regnes som en av de vanligste genetiske sykdommer, med en prevalens på 2,5–15 % i relevante områder. Mutasjonene finnes i tillegg sporadisk hos alle folkeslag, også i Norge. Sigdcelleanemi finnes hovedsakelig i sentrale deler av Afrika, men sees også i talassemiområdene. Hensikten med denne undersøkelsen var å finne prevalensen av talassemi og sigdcelleanemi i Norge.

149 spørreskjemaer ble sendt ut til barneavdelinger, gynekologiske avdelinger og medisinske avdelinger i Norge. Det ble spurt om hvor mange tilfeller av talassemi med undergrupper og sigdcelleanemi som var registrert i 1996 og 1997.

Antall tilfeller av talassemi var 44 (0,001 %) i 1996 og 48 i 1997. I 1996 var det 28 tilfeller av betathalassemia minor, tre tilfeller av thalassemia intermedia og fem tilfeller av betathalassemia major, seks tilfeller av alfathalassemia minor og ett tilfelle av alfathalassemia major. For sigdcelleanemi var forekomsten ti tilfeller i 1996 og 15 tilfeller i 1997.

For thalassemia major og sigdcelleanemi antar vi at tallene representerer den sanne prevalens i befolkningen. For thalassemia minor og anlegg for sigdcelleanemi er tallene trolig altfor lave, da affiserte individer ofte ikke er i kontakt med helsevesenet. Forekomsten av disse tilstandene er knyttet til innvandring fra relevante områder. For individer med thalassemia minor kan genetisk veiledning og fosterdiagnostikk bli aktuelt. Alle former for talassemi gir uttalt mikrocytose, og thalassemia minor er derfor en viktig differensialdiagnose til jernmangelanemi.

Norge har etter hvert fått større innslag av ulike etniske grupper, og som en følge av dette vil et spektrum av relativt ukjente sykdommer bli presentert for norske leger. Dette gjelder blant annet de arvelige anemisykdommene talassemi (ramme 1) og sigdcelleanemi (ramme 2). Talassemi rammer helst befolkningen rundt Middelhavet, i Midt-

Jo Sturla Græsdal

Kenneth Gundersen

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Medisinsk teknisk forskningssenter
7005 Trondheim

Bjørn Holm

Medisinsk avdeling

Lovisenberg Diakonale Sykehus
0456 Oslo

Anders Waage

anders.waage@medisin.ntnu.no

Hematologisk seksjon

Medisinsk avdeling

Regionsykehuset i Trondheim/Norges
teknisk-naturvitenskapelige universitet
7006 Trondheim

Græsdal JS, Gundersen K, Holm B, Waage A.

Thalassemia and sickle-cell disease in Norway.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 678–80.

Background. Thalassemia is common in the Mediterranean countries, the Middle East, parts of India and South East Asia, with the prevalence of mutations reported to be 2.5–15 %. Sickle-cell anaemia is endemic primarily in central parts of Africa, but it also appears in the thalassaemia areas. The purpose of this study was to establish the prevalence of beta-thalassaemia, alpha-thalassaemia and sickle-cell anaemia in Norway.

Material and methods. A questionnaire was sent to 149 departments of paediatrics, gynaecology and medicine in Norway. We asked for numbers registered in 1996 and 1997 of beta-thalassaemia and alpha-thalassaemia with subgroups, and sickle-cell anaemia.

Results. The number of patients with thalassaemia was 44 (0.001 %) in 1996 and 48 in 1997. In 1996 there were 28 patients with beta-thalassaemia minor, three with intermediary and five major, and six patients with alpha-thalassaemia minor and one with major. In 1996, ten patients were registered with sickle-cell anaemia; in 1997, fifteen patients.

Interpretation. The numbers of patients with thalassaemia major or sickle-cell anaemia probably reflect the true prevalence of these diseases. However, for thalassaemia minor and sickle-cell anaemia the numbers appear to be too low, as most of these patients do not contact a hospital. The appearance of these diseases in Norway is closely related to immigration from endemic areas.

østen og i deler av India og Sørøst-Asia. Sigdcelleanemi sees hovedsakelig i sentrale deler av Afrika, men også i talassemiområdene. Man regner med at begge tilstander

beskytter mot malaria, og den naturlige utbredelsen må sees i sammenheng med dette. Talassemi har en genprevalens på 2,5–15 % i disse områdene, og regnes som en av verdens mest utbredte genetiske sykdommer. I Norge vil omfanget først og fremst avhenge av innvandringen fra nevnte områder. Formålet med denne undersøkelsen var å bestemme prevalensen av talassemi og sigdcellesykdom i Norge i årene 1996 og 1997. Det er også grunn til å minne om patogenese og utredning av disse tilstandene, selv om dette tidligere er tatt opp i Tidsskriftet (1–3).

Materiale og metode

Vi utarbeidet et spørreskjema med henblikk på å registrere tilfeller av talassemi med undergrupper samt sigdcellesykdom ved norske somatiske sykehus i årene 1996 og 1997. Skjemaet ble sendt til landets barneavdelinger, gynekologiske avdelinger, fødeavdelinger og medisinske avdelinger. De svarskjemaer som ikke var riktig utfyllt, ble forkastet. Totalt ble 149 spørreskjemaer sendt ut. 20 mottakere unnlot å svare. Ti skjemaer måtte av ulike grunner forkastes for talassemi og 22 for sigdcelleanemi. Aksepterte svar ble derfor henholdsvis 80 % og 72 %.

Av de forkastede skjemaene var det ingen som inneholdt melding om tilfeller av talassemi. Det er trolig to hovedårsaker til at 20 skjemaer ikke ble returnert. For det første vil de som ikke har noen tilfeller å rapportere, trolig ha større tilbøyelighet til ikke å delta. For det andre kan det være en del som ikke rutinemessig registrerer de data vi ville kartlegge, og som av den grunn ikke har svart på vår henvendelse. I spørreskjemaet ble det i tilknytning til alfathalassemi ikke spurt etter hemoglobin H-sykdom eller alfathalassemia «silent carrier». Sistnevnte er svært lite aktuell for registrering, da diagnosen bare kan sannsynliggjøres ved familiestudier eller genetisk testing. To respondere har imidlertid rapportert hemoglobin H-sykdom – en kvinnelig pasient i 1996 og en kvinnelig pasient i 1997. Begge er registrert med alfathalassemia minor i vår undersøkelse. Det ble ikke angitt eller spurt om diagnostiske kriterier for sykdommene i spørreskjemaet.

Resultater

I årene 1996 og 1997 kjente sykehusene til henholdsvis 44 og 48 tilfeller av talassemi (tab 1) og ti og 15 tilfeller av sigdcelleanemi (tab 2). De fleste tilfellene ble registrert i Oslo (tab 3). Folketallet i Norge var 4,37 millioner i 1996 og 4,39 millioner i 1997.

Tabell 1 Antall tilfeller av talassemi i Norge			
Undergrupper av talassemi	1996	1997	
Betathalassemia minor	28	32	
Betathalassemia intermedia	3	1	
Betathalassemia major	5	8	
Alfathalassemia minor	6	5	
Alfathalassemia major	1	2	
Ikke kjent	1	0	
Totalt	44	48	

Tabell 2 Regional distribusjon av sigdcellesykdom i Norge			
Sted	Antall		
	1996	1997	
Lillehammer	0	2	
Oslo	8	10	
Stavanger	1	0	
Bergen	0	1	
Bodø	0	2	
Kirkenes	1	0	
Totalt	10	15	

Tabell 3 Regional distribusjon av talassemitilfellene i Norge			
Sted	Antall		
	1996	1997	
Lillehammer	3	1	
Fredrikstad	1	0	
Nordbyhagen (Sentral-sykehuset i Akershus)	0	1	
Oslo	22	17	
Drammen	2	1	
Tønsberg	6	7	
Skien	2	0	
Kristiansand	0	2	
Stavanger	0	5	
Bergen	3	3	
Ålesund	0	1	
Trondheim	4	5	
Levanger	1	1	
Bodø	0	3	
Tromsø	0	1	

Diskusjon

Vi har i denne undersøkelsen registrert forekomsten av talassemi og sigdcellesykdom ved barneavdelinger, gynekologiske avdelinger, fødeavdelinger og medisinske avdelinger i Norge. Vi regner med at de fleste pa-

sienter med talassemi major og sigdcellanemi vil være i kontakt med en av disse avdelingene i løpet av et år, og våre tall skulle således ligge nær opp til prevalensen i befolkningen for disse tilstandene. Pasienter med talassemi minor er sjeldnere i kontakt med sykehus, og vi regner derfor med at våre tall er vesentlig lavere enn prevalensen i befolkningen. Det er tidligere funnet 28 tilfeller av talassemi og ett tilfelle av sigdcellanemi i et selektert sjuårsmateriale fra Rikshospitalet (1), men vi kan ikke finne at prevalensen i Norge tidligere har vært undersøkt.

Prevalensen av talassemi og sigdcellesykdom i denne undersøkelsen er lav (henholdsvis 0,001 % og 0,0003 %), men vi må være klar over at tilstandene er svært ujevnt fordelt i befolkningen. Som nevnt er prevalensen for talassemi minor 2,5–15 % i relevante områder. Vi har ikke hatt muligheten til å undersøke prevalensen i korresponderende innvandregrupper i Norge, men vi kan anta at den er på samme nivå. Nylig ble et alvorlig tilfelle av alfathalassemi hos foster omtalt i Tidsskriftet (4), med en ledsagende kommentarartikkel (5). I denne artikkelen tas blant annet opp spørsmålet om bærerscreening i grupper med høy forekomst. Vår undersøkelse viser lave absolutte tall for alvorlig talassemi, og dette gir etter vår mening ikke støtte for slik screening. Forekomsten av abort og dødfødsler på grunn av talassemi er imidlertid ikke kjent.

Betathalassemia minor finnes i alle etniske grupper og er tidligere også beskrevet hos individer av norsk herkomst (6), men forekomsten er svært lav. Den regionale fordeling av talassemi i Norge blir nær knyttet til innvandring fra områder hvor tilstanden er endemisk. 47 % av innvanderne bor i Oslo (7), og vi finner derfor det største antall talassemitilfeller her. På grunn av jevnt økende innvandring og mange barn i denne gruppen (7) vil de ulike former for talassemi sannsynligvis øke i årene som kommer.

Det er registrert tilfeller av alfathalassemia major, som vanligvis ikke er forenlig med liv. To av disse registreringene er i forbindelse med et barn som er vokst opp på grunn av prenatal diagnostikk og intrauterine transfusjoner. Dobbelregistrering av samme pasient innen samme sykehus eller på to sykehus utgjør en mulig feilkilde. Problemet har imidlertid neppe stor betydning. For det første vil de fleste pasienter kun være innlagt ved ett sykehus og én avdeling i løpet av ett og samme år. For det andre ser vi av besvarelsene at mange har vært i kontakt med kolleger ved andre avdelinger ved sitt sykehus i sammenheng med utfylling av skjemaet.

Som vi ser er prevalensen av sigdcellesykdom langt lavere enn prevalensen av talassemi. De samme betraktninger som anført for talassemi gjelder også for sigdcellesykdom, det vil si at heterozygote individer uten symptomer er underdiagnostisert.

Ramme 1

Talassemi

Talassemi omfatter en heterogen gruppe arvelige anemier som affiserer hemoglobinnmolekylet. Hemoglobin består av to par globinkjeder og en jernholdig hemgruppe som er plassert i en lomme i hver av globinkjedene. Hver hemgruppe kan binde ett molekyl O_2 . Erytrocytter hos voksne inneholder forskjellige typer hemoglobin, hvorav hemoglobin A, som består av to alfakjeder og to betakjeder (alfa 2, beta 2), utgjør 92 %. I tillegg foreligger ca. 5 % hemoglobin A_{1c} (alfa 2, beta-NH-glukose 2), 2,5 % hemoglobin A2 (alfa 2, delta 2) og mindre enn 1 % hemoglobin F (alfa 2, gamma 2).

Felles for talassemiene er nedsatt syntese av normale alfa- eller betakjeder. På grunn av nedsatt mengde av én type kjeder, vil det bli overskudd av den andre typen. De globinkjedene som blir til overs, vil akkumulere og presipitere, og dette leder i sin tur til skade på membranen hos både umodne og modne erytrocytter.

Talassemiene deles vanligvis i to hovedgrupper: alfathalassemi og betathalassemi. Genet som koder for betakjeden sitter på kromosom 11, og over 180 mutasjoner er kjent. Avhengig av om pasienten er homozygot eller heterozygot samt type mutasjon kan betathalassemiene klinisk deles inn i tre typer: major, intermedia og minor.

Homozygote individer får betathalassemia major og utvikler alvorlig anemi første leveår. På grunn av kompensatorisk beinmargshypertrofi får de varierende grad av skjelettforandringer og splenomegali. Pasientene får ofte vekstretardasjon og hypogonadisme og er utsatt for infeksjoner. Mildere kliniske forløp av sykdommen kalles betathalassemia intermedia. Heterozygote individer har betathalassemia minor og har lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer.

Kromosom 16 har to alfa-globingener. Dette gjør sykdommen og arvegangen for alfathalassemi mer kompleks, fordi produksjonen av alfakjeder styres av fire forskjellige gener. Det foreligger fire hovedtyper av alfathalassemi, avhengig av antall fraværende gener: alfathalassemia major, hemoglobin H-sykdom, alfathalassemia minor og alfathalassemia «silent carrier».

Utredning av mistenkt anemi

Jernmangel er den viktigste årsaken til mikrocytær anemi i Norge. Det er imidlertid viktig å være klar over at talassemi oftest gir uttalt mikrocytose og derfor representerer en differensialdiagnose til jernmangelanemi.

Ramme 2

Sigdcelleanemi

Sigdcelleanemi skyldes en mutasjon som gir opphav til én enkelt aminosyresubstitusjon i betaglobinkjeden, og dette gir opphav til hemoglobin S. I oksygenfattig miljø polymeriserer hemoglobinmolekylene til krystalliknende tråder. Erytrocyttene deformeres under slike forhold, de får gjerne sigdform og blir uelastiske. Formforandringen er til å begynne med reversibel, men skaden blir varig dersom den skjer gjentatte ganger.

Typiske begivenheter i forløpet av sykdommen er vaskulære, okklusive kriser med beinsmerter, aplastiske kriser ved virusinfeksjoner og hemolytiske kriser forårsaket av ødeleggelse av røde blodceller i milt eller lever. Vasookklusive kriser oppstår på grunn av nedsatt blodsirkulasjon med infarktdanning. Heterozygote individer eller bærere av tilstanden har ikke anemi eller symptomer. Vi bruker også begrepet sigdcellesykdom, som omfatter både sigdcelleanemi og heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait).

Ved påvisning av microcytose uten tegn til jernmangel hos en pasient fra aktuelt område kan vi derfor gå ut fra at det dreier seg om thalassemia minor, uten nærmere utredning. Microcytosen er ofte uttalt ($MCV < 70$), med moderat anemi. Tilstanden er stabil, gir ingen symptomer og trenger ingen kontroll-opplegg. Voksne innvandrere fra disse områdene har meget varierende kunnskap om sykdommen og bærertilstanden. Det er derfor viktig å gi adekvat informasjon. Den viktigste informasjonen er de arvemessige konsekvensene. For betathalassemia minor gjelder at hvis pasienten får barn med en som også har thalassemia minor, er det 25 % risiko for at avkommet får thalassemia major, som har alvorlige konsekvenser. Det er derfor indikasjon for å undersøke ektefellen i en slik situasjon. Planlegging av svangerskap, prenatal diagnostikk og eventuelt svangerskapsavbrudd bør da diskuteres og avklares på et tidlig tidspunkt. Hvis ektefellen ikke har hemoglobinsykdom, er det ingen fare, fordi avkommet høyst kan få thalassemia minor.

For å bekrefte diagnosen betathalassemia minor kan man foreta hemoglobinanalyse med elektroforese eller høytrykkskromatografi. Hemoglobin A_2 vil være kompensatorisk økt til 2–3 ganger normal verdi. Ved påvisning av microcytose hos et individ fra relevant område og dermed med sannsynlig betathalassemi, vil det bli spørsmål om vi bør gjøre fullstendig utredning med hemoglobinanalyse. Hovedregelen er at dette bør utføres når genetisk veiledning er eller kan bli aktuelt.

For alfathalassemi er arvegangen mer komplisert, fordi det arves to alfavlobingener fra både mor og far.

En økning av Hb A_2 -konsentrasjonen finner ikke sted ved alfathalassemia minor, og denne tilstanden er vanskeligere å verifisere. Diagnosen kan stilles med sikkerhet ved DNA-analyse ved laboratorium som har erfaring med dette. Man kan også få gode holdpunkter for tilstanden ut fra pasientens familiehistorie.

Denne artikkelen viser at talassemi og sigdcellesykdom er relativt sjeldent regi-

strert ved norske sykehus. Det er imidlertid av økende viktighet å kjenne til tilstandene for leger i Norge. Stikkordene for å tenke på talassemi er mikrocytose og innvandrere fra endemiske områder.

Litteratur

1. Ly B, Dahl O, Stavem P. Hemoglobinsykdommer i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1984; 104: 1948–51.
2. Wisløff F, Godal HC, Kierulf P. Diagnostikk av hemoglobinopati og talassemier. Tidsskr Nor Lægeforen 1984; 104: 1952–5.
3. Brosstad F, Stavem P, Kofstad J, Gran T. Diagnostikk av hemoglobinopati og talassemier. Tidsskr Nor Lægeforen 1993; 113: 2925–8.
4. Eggebø TM, Smedvig E, Zanussi GF, Måseide PH, Blaas H-GK, Sandberg S. Foster med hydrops hos kvinne fra Vietnam. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1878–81.
5. van der Hagen CB, Eiklid K. Bærerscreening og fostersykdom i etnisk sammensatte samfunn. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1879.
6. Jakobsen E, Godal HC, Kierulf P. Thalassemi minor. Twelve patients in two Norwegian families. Acta Med Scand 1975; 197: 19–25.
7. Innvandrerbefolkningen 1. januar 1997. Oslo: Statistisk sentralbyrå, 1998.

Ny tungvekter i geografisk epidemiologi



Elliot P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ

Spatial epidemiology

Methods and applications. 475 s, tab, ill. Oxford: Oxford University Press, 2000.

Pris GBP 65

ISBN 0-19-262941-7

Målgruppen for denne boken er mangfoldig. Som «state of the art»-verk innen geografisk epidemiologi vil den ha en selvskreven plass for forskere orientert mot geografisk fordeling av helse og sykdom. Dessuten samfunnsmedisinere og kommuneleger som ønsker å begrave seg ned i forklaringer på opphopning av sykdom vil kunne fylle mang en ledig nattetime med interessant lesing. Men ikke minst har denne en allmennmedisinsk interesse selv om noen kapitler har såpass tung statistisk vekt at den står i fare for å skyves ut av det allmenne interessefelt.



Boken kan deles i fire hoveddeler. I første del gis en selvstendig og bred introduksjon over fem kapitler. Så følger statistiske metoder med bl.a. fylldig beskrivelse av metoder i bayesiansk statistikk, opphopning (clustering) og anvendelse på økologiske data. Tredje del går dypere i forhold til opphopning og medisinske kart med eksempler fra ulike sykdomsgrupper. Siste del tar for seg ulike typer eksponering.

Bokens tyngde ligger i at den favner over nyere utvikling i dette feltet som særlig de siste årene har skutt fart. Dessuten evner forfatterne å fremheve de historiske linjene i et fagfelt og dermed viser de leseren hvor sentralt dette har vært og er som medisinsk kunnskapskapital. Her følger vi smitteoppsporingsgeografi fra koleradagene i London til dagens smitteoppsporing. Og hva vil le kreftepidemiologien vært om vi ikke hadde hatt kreftkart? Men som det ofte er med slike bøker: Dens tyngde blir også dens problem. Jeg savner en ordliste som kan hjelpe leseren med forklaringer på vanskelige ord og dermed hjelpe til at det vanskelige blir noe lettere tilgjengelig.

Sett under ett kan boken anbefales til lesere som ønsker oppdatert informasjon om metodologi, slik som for eksempel bruk av småområdestatistikk, og for lesere som ønsker en bred og nærmest fullstendig innføring i dette feltet.

Øyvind Næss

Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin
Universitetet i Oslo