

*Nr. 4 2003*

## Benigne hæmatologiske sygdomme hos voksne

*Diagnostik og behandling*

Fra en arbejdsgruppe nedsat af  
Dansk Selskab for Intern Medicin

Arbejdsgruppen bestod af:

Henrik S. Birgens (formand)  
Olav J. Bergmann  
Niels Borregaard  
Niels Ebbe Hansen  
Hans Hasselbalch  
Erik Hippe  
Niels Jacobsen  
Hans Karle  
Lars Kjeldsen  
Johan Lanng Nielsen  
Torben Plesner  
Kai Schmidt



*Nr. 4 2003*

# Benigne hæmatologiske sygdomme hos voksne

*Diagnostik og behandling*

Fra en arbejdsgruppe nedsat af  
Dansk Selskab for Intern Medicin

Arbejdsgruppen bestod af:

Henrik S. Birgens (formand)  
Olav J. Bergmann  
Niels Borregaard  
Niels Ebbe Hansen  
Hans Hasselbalch  
Erik Hippe  
Niels Jacobsen  
Hans Karle  
Lars Kjeldsen  
Johan Lanng Nielsen  
Torben Plesner  
Kai Schmidt

© Den Almindelige Danske Lægeforening

ISSN: 1398-1560

**Løssalg af Klaringsrapporter**

kr. 40,00 + porto

Lægeforeningens forlag

Esplanaden 8A

1263 København K

Telefon 35 44 83 01

E-post forlaget@dadl.dk

**Produktion**

Lægeforeningens forlag, København

**Tryk**

Scanprint a/s, Viby J.

# Indholdsfortegnelse

## Forord 4

## Anæmier 5

- Svær erhvervet aplastisk anæmi 5
- Anæmitilstande med lavt plasmajern 6
- Megaloblastær anæmi 6
- Autoimmun hæmolytisk anæmi 8
- Trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uremisk syndrom (TTP-HUS-syndromet) 9
- Hæmolytiske anæmier som følge af forstyrrelser i erythrocytmembranen 11
  - Hereditær sfærocytose 11
  - Hereditær elliptocytosesygdomme 11
  - Hereditær stomatocytose 11
- Intraerythrocytære enzymmangler 11
  - Glucose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel 11
  - Pyrovatkinasemangel 11
- Paroxystisk nokturn hæmoglobinuri 12
- Hæmoglobinopatier 12
  - $\beta$ -thalassæmi 12
  - $\alpha$ -thalassæmi 13
  - Seglcellesygdom 13

## Leukocytsygdomme 14

- Benign neutropeni 14
- Granulocytdfekter 15
  - Kronisk granulomatøs sygdom 15

## Benigne trombocytopenier 16

- Reduceret trombocytproduktion 16
- Accelereret trombocytdestruktion 16
  - Idiopatisk trombocytopenisk purpura 16
  - Trombocytopeni hos gravide 17
  - Alloimmun neonatal trombocytopeni 17
  - Andre trombocytopenier 17
- Arvelige trombocytopeni- og trombocytopatitilstande 18

## De kronisk myeloproliferative sygdomme 18

- Polycytæmia vera 18
- Essentiel trombocytose 19
- Idiopatisk myelofibrose 20

## Indikationer og forholdsregler ved splenektomi for benigne hæmatologiske sygdomme 21

## Hereditær hæmokromatose 22

## Litteratur 23

## Forord

I foråret 2000 nedsatte Dansk Selskab for Intern Medicin en arbejdsgruppe med det formål at udarbejde en klaringsrapport om benigne hæmatologiske sygdomme. Koagulopati og trombofili er ikke medtaget, først og fremmest for at begrænse omfanget.

Faget hæmatologi er i fortsat udvikling og specielt nye diagnostiske principper og behandlingmodaliteter undergår til stadighed ændringer. Fremstillingen har derfor først og fremmest lagt vægt på diagnostik og behandling. Der er derimod i mindre grad lagt vægt på patogenetiske og patofysiologiske forhold, ligesom kliniske symptomer ikke er berørt, hvor interessante disse ellers måtte være.

Rapporten henvender sig til alle læger, som møder disse patienter i deres dagligdag, hvad enten de er ansat på hæmatologiske centre, på centralsygehuse med hæmatologisk

funktion eller på almen intern medicinske eller medicinske afdelinger med andet grenspeciale.

En række af de hæmatologiske sygdomme er så sjældne eller behandlingen så kompliceret, at det altid må vurderes, om patienten er bedst tjent med at blive henvist til afdeling med særlig interesse eller erfaring. Rapporten har ikke givet klare retningslinjer for, hvornår dette bør finde sted, idet henvisningsmønstret fuldstændig vil afhænge af den involverede afdelings specialeinteresse.

For mange af sygdommenes vedkommende vil de anbefalede behandlingsformer dog hurtigt være vejledende for, om den pågældende patient kan behandles lokalt eller bør henvises til større hæmatologisk ekspertise.

Herlev, januar 2003

*Henrik S. Birgens*

## ANÆMIER

### Svær erhvervet aplastisk anæmi (SAA)

*Diagnosen.* Ved SAA skal mindst to af følgende kriterier være opfyldte:

1. Neutrofile granulocytter  $<0,5 \times 10^9/l$ .
2. Trombocytter  $<20 \times 10^9/l$ .
3. Retikulocytter  $<20 \times 10^9/l$ ;  $<1\%$  efter korrektion for hæmatokrit.

Knoglemarvsundersøgelse med cytogenetisk undersøgelse viser svær hypoplasi. SAA skal skelnes fra Fanconis konstitutionelle aplastiske anæmi (der bør udelukkes hos alle børn og yngre voksne) og myelodysplastisk syndrom (ofte cytogenetiske forandringer).

*Behandling.* Svær pancytopeni kræver intensiv understøttende behandling på specialafdeling rettet mod infektioner, blødning og anæmi. Antallet af transfusioner før transplantation spiller en mindre rolle i dag. Risiko for sensibilisering kan nedsættes ved transfusion med filtrerede (leukocytdeleterede) blodprodukter. Af hensyn til risikoen for sensibilisering bør familiemedlemmer aldrig benyttes som bloddonorer. Under immunsuppressiv behandling bør blodprodukter om muligt bestråles for at undgå *graft-versus-host*-reaktion (GvH). *Vævstypeundersøgelse* af patient og familie bør gennemføres hurtigst muligt.

Ved valg af behandling tages der hensyn til donormulighed (HLA-identisk søskende versus forligelig ubeslægtet donor), patientalder og sygdommens sværhedsgrad vurderet på grundlag af antal neutrofile granulocytter i blodet.

### Immunsuppression

Kriterier for respons

Intet respons: Kriterier for SAA stadig opfyldt.

Delvis respons: Uafhængighed af transfusioner.

Kriterier for SAA ikke længere til stede.

Komplet respons: Hæmoglobin normaliseret.

Neutrofile granulocytter  $>1,5 \times 10^9/l$ .

Trombocytter  $>150 \times 10^9/l$ .

*Antithymocytglobulin* (ATG) eller *antilymfocytglobulin* (ALG) og *Cyclosporin A* (CyA) har hver for sig vist sig effektive i behandlingen af SAA (1). Optimalt respons er opnået ved kombination af ATG/ALG og CyA. Den understøttende behandling inkluderer steroid for at undgå serumsyge og eventuelt myeloid vækstfaktor (G-CSF). Mediantiden til opnåelse af partielt eller komplet respons er 3 måneder. Sandsynligheden for at opnå respons er ringe, hvis neutrocyttallet 3 måneder efter start på behandling fortsat er  $<0,2 \times 10^9/l$  uden G-CSF eller  $<0,5 \times 10^9/l$  hos patienter med G-CSF-behandling. To behandlingsserier kan være nødvendige for at opnå respons. Med optimal behandling opnås 3-års-overlevelse på 85%. 70% af patienterne opnår respons på én behandlingsserie. Yderligere 15% opnår respons på yderligere én behandlingsserie. Halvdelen af de responderende patienter opnår komplet respons, mens de øvrige opnår partielt respons. Tilbagefald af SAA ses hos 10-50% af patienterne. Af de overlevende patienter udvikler 35% klonal hæmatologisk

sygdom efter 8 år, heraf 15% myelodysplastisk syndrom og 20% paroxystisk nokturn hæmoglobinuri.

Behandlingsresultatet afhænger af sværhedsgraden af neutropeni. For perioden 1990 til 1998 fandtes i en europæisk opgørelse 50% overlevelse for patienter med neutrofilital  $<0,1 \times 10^9/l$  og 74% for patienter med neutrofilital  $<0,5 \times 10^9/l$ .

Derimod er behandlingsresultaterne uafhængige af patientalder.

Den langvarige behandling medfører stor risiko for infektioner, herunder opportunistiske infektioner med bakterier, svampe og virus.

### Allogen knoglemarvstransplantation (KMT)

Denne behandling omfatter konditionering, der har til formål at immunsupprimere patienten før KMT, intravenøs infusion af donorknoglemarvsceller, profylaktisk behandling mod GvH (cyclosporin og metotrexat) og intensiv understøttende behandling, til normal knoglemarvsfunktion er genoprettet, sædvanligvis ca. 3 uger.

Resultaterne afhænger af patientens alder og af den anvendte donor. Pga. øget risiko for komplikationer med stigende patientalder er KMT ikke egnet til patienter over ca. 55 år.

#### 1. HLA-identisk søskendedonor

I en retrospektiv analyse fandtes 3-års-overlevelsen for patienter transplanteret i perioden 1990-1998 77% for patienter  $\leq 16$  år, 68% for patienter 17-40 år og 54% for patienter  $>40$  år. Nyere undersøgelser har sandsynliggjort, at forbedret konditionering med cyclofosamid kombineret med ATG øger 5-års-overlevelsen i forhold til cyclofosamid alene (i den pågældende patientgruppe fra 72% til 95%) (2). Konditioneringen omfatter ikke helkropsbestråling.

#### 2. Alternativ donor

Registerdata viser 3-års sygdomsfri overlevelse efter transplantation med knoglemarv fra ubeslægtet donor ( $n=142$ ) på 34%. Patienter med ubeslægtet donor konditioneres før transplantationen med cyclofosamid, helkropsbestråling og ATG.

De vigtigste komplikationer er akut og kronisk GvH og immundefekt. Ekstensiv kronisk GvH ses hos ca. 5% af patienter med HLA-identisk søskendedonor mod op til 50%, hvis donor er ubeslægtet. Oftest er reaktionen forbigående, og de fleste patienter bliver medicinfriske. Efter helkropsbestråling (ubeslægtet donor) ses bl.a. sterilitet, katarakt og øget risiko for neoplasi.

*Konklusion.* Der foreligger ikke resultater af nylige randomiserede undersøgelser, der tillader definitive konklusioner, og nedenstående rekommandationer er derfor kun vejledende (3).

Knoglemarvstransplantation fra en HLA-identisk søskende foretrækkes altid som primær behandling til patienter  $\leq 20$  år, uanset patientens neutrofilital. Primær behandling med immunsuppression foretrækkes til patienter  $>40$  år. I aldersgruppen 21-40 år er de to behandlingsmetoder næsten ligeværdige. Meget lavt neutrofilital ( $<0,2-0,3 \times 10^9/l$ ) taler for allogen knoglemarvstransplantation som primær behandling, mens højere neutrofilital taler for immunsuppression.

Hvis der ikke foreligger en HLA-identisk søskendedonor, kan man i de fleste tilfælde finde en HLA-forligelig ubeslægtet donor. I denne situation er immunsuppression altid indiceret som primær behandling.

Patienter, der primært behandles med immunsuppression, bør henvises til allogen KMT, hvis 1-2 serier immunsuppression (svarende til 6 måneders behandling) ikke har medført delvist eller komplet respons. Manglende stigning i antallet af neutrofile granulocytter ( $>0,2 \times 10^9/l$  uden G-CSF-behandling eller  $>0,5 \times 10^9/l$  med G-CSF-behandling) 3 måneder efter start på immunsuppression er prediktivt for manglende respons og taler for tidlig henvisning til transplantation.

*Pure red cell aplasia.* Tilstand hvor aplasien kun involverer erythrocytrækken (4). *Diagnosen* sikres ved en knoglemarvsundersøgelse. Parvo B19-virus kan medføre denne tilstand, men oftest kun forbigående hos patienter med kongenit hæmolyse. Ved immundefekte tilstande kan tilstanden dog være kronisk. Mindre end 10% har thymom. Hos enkelte foreligger en kronisk lymfoproliferativ sygdom. *Behandlingen* er immunsuppressiv behandling, primært med højdosis glukokorticoide. I resistente tilfælde anvendes cyclosporin A og/eller antithymocytglobulin. Plasmaferese kan overvejes i resistente tilfælde. Hvis patienten har thymom vil thymektomi hjælpe i 30-60% af tilfældene.

- Ved svær aplastisk anæmi er allogen knoglemarvstransplantation fra HLA-identisk søskendedonor indiceret som primær behandling hos patienter  $<20$  år. Hos patienter  $>40$  år anvendes immunsuppressiv behandling. Mellem 20 og 40 år er behandlingerne ligeværdige. Granulocytal  $<0,2 \times 10^9/l$  taler for primær knoglemarvstransplantation.
- Hvis der ikke findes en HLA-identisk søskendedonor er immunsuppressiv behandling altid førstevalg før en ubeslægtet donor.

### Anæmitilstande med lavt plasmajern

Lavt plasmajern ses ved to tilstande, *jernmangelanæmi* og *anæmi ved kronisk sygdom* (AKS). Det diagnostiske problem er at skelne mellem disse to tilstande samt at diagnosticere blandingstilstande.

*Diagnose.* Anamnesen er naturligvis af fundamental vigtighed, men diagnosen stilles i sidste ende på en række diagnostiske prøver, især når der foreligger blandingstilstande (Tabel 1).

Serumferritin under  $12 \mu g/l$  er diagnostisk for jernmangel. Da serumferritin er en akut faseaktant, vil serumferritin ofte være forhøjet ved AKS. Flere undersøgelser har imidlertid vist, at serumferritin under  $60 \mu g/l$ , hvis der foreligger en inflammatorisk tilstand, tyder på en jernmangelkomponent.

Den bedste laboratorieprøve til at differentiere mellem jernmangelanæmi og AKS synes at være cirkulerende transferrinreceptor, evt. indeksberegnet som serumtransferrinreceptor/serumferritin (nogle anvender log serumferritin

i indeksberegningen) (5, 6). Cirkulerende plasmatransferrinreceptor er høj ved jernmangelanæmi og normal ved AKS. Måling af plasmatransferrinreceptor har ikke vundet indpas som rutine i Danmark, men flere undersøgelser har demonstreret dens diagnostiske værdi, og den burde indføres.

I de fleste tilfælde vil man kunne stille differentialdiagnosen på basis af blodprøver. I tvivlstilfælde er farvning for jern i knoglemarven diagnostisk. Endelig kan man anvende et behandlingsforsøg med jern. Ved jernbehandling til en patient med en jernmangelkomponent i en AKS vil hæmoglobinniveauet stige, men naturligvis ikke normaliseres ved bestående AKS. Årsag til jernmangel må altid overvejes og evt. diagnosticeres.

*Behandling.* Behandling af jernmangelanæmi er sædvanligvis let med jerntabletter, 200 mg daglig. Såfremt der ikke er pågående blødning, kan man forvente en hæmoglobinstigning på  $0,5 \text{ mmol/l}$  per uge og retikulocytstigning efter en uge. Behandlingen bør fortsætte et par måneder efter normalisering af hæmoglobinniveauet for at fylde depoterne op. Valg af jernpræparat er ikke afgørende. Hæmjern absorberes bedre, men præparaterne indeholder ret små jernmængder. I de få tilfælde med tarmabsorptionsdefekter hvor parenteralbehandling må anvendes, bruges intramuskulære eller intravenøse injektioner.

AKS kræver oftest ingen behandling, da anæmien er moderat. Hvis anæmien er behandlingskrævende, kan blodtransfusion blive nødvendig. Erythropoietin har effekt på hæmoglobinniveauet hos nogle patienter med AKS og kan forsøges ved behandlingskrævende anæmi. Det er vanskeligt at forudse behandlingsresponsen. En pragmatisk fremgangsmåde kan være først at bestemme serumerythropoietinniveauet. Hvis dette er lavere end det burde være på baggrund af anæmiens grad, kan erythropoietinbehandling forsøges under kontrol af retikulocytter og hæmoglobin i en måned. Hvis der ikke er effekt inden for denne periode, kan behandlingsforsøget ophøre.

- Plasmajern er uanvendelig til at skelne jernmangelanæmi fra anæmi ved kronisk sygdom.
- Serumferritin bør være rutineanalyse ved mistanke om jernmangelanæmi. S-ferritin  $<12 \mu g/l$  er diagnostisk for jernmangel og værdier  $>60 \mu g/l$  gør jernmangel lidet sandsynlig, selv hvor der foreligger en inflammatorisk proces.
- Cirkulerende plasmatransferrinreceptor burde indføres til at adskille jernmangelanæmi og anæmi ved kronisk sygdom.

### Megaloblastær anæmi

Megaloblastær anæmi betragtes ofte som ensbetydende med *vitamin B<sub>12</sub>- eller folinsyremangel*, som også er blandt de almindeligste årsager. Tilstanden kan imidlertid også ses i forbindelse med kemoterapi, ved myelodysplastisk syndrom og leukæmi samt ved bly- (og arsenik-)forgiftning, nævnt efter deres hyppighed (Tabel 2).

Tabel 1. Laboratorieprøver ved anæmi med lavt plasmajern.

	Anæmi ved kronisk sygdom	Jernmangel-anæmi
Hæmoglobin.....	2/3 af normal	evt. lavere
MCV/MCHC .....	normale/lave	lave
P-jern.....	lav	lav
P-transferrin.....	normal/lav	høj
Jernmætning.....	lav	lav
S-ferritin .....	høj/normal	lav
P-transferrin-receptor .....	normal	høj
Marvjern.....	normal/høj	lav

Makrocytose kan også skyldes non-megaloblastære årsager (Tabel 2).

**Diagnosen.** Megaloblastær anæmi som følge af *vitamin B<sub>12</sub>-mangel* diagnosticeres ved bestemmelse af serumkobalamin, som almindeligvis er ekstremt lavt (<50 pmol/l). Analysen kan dog resultere i en uventet »abnorm« værdi (Tabel 3). En almindelig årsag er abnorm koncentration af det vitamin B<sub>12</sub>-bindende protein, haptocorrin, som væsentligst stammer fra granulocytomsætningen. Lavt serumkobalamin som følge af lavt serumhaptocorrin ses således ved hypoplastisk knoglemarv (aplastisk anæmi og neutropeni). Højt serumkobalamin/haptocorrin ses i forbindelse med infektioner og ved myeloproliferativ sygdom.

I Danmark er den hyppigste årsag til vitamin B<sub>12</sub>-mangel pernicios anæmi. I dette tilfælde vil påvisning af intrinsic faktorantistof være diagnostisk for pernicios anæmi.

Tabel 2. Årsager til makrocytose.

#### Megaloblastær anæmi (defekt DNA-syntese)

- vitamin B<sub>12</sub>-mangel
- folinsyremangel
- pyridoxinmangel
- kemoterapi (azathioprin, methotrexat, cytarabin, hydroxurea)
- myelodysplastisk syndrom (refraktær anæmi, sideroblastanæmi)
- bly- og arsenikforgiftning
- N<sub>2</sub>O-forgiftning

#### Non-megaloblastære årsager

- alkoholisme
- retikulocytose ved hæmolyse eller efter blødning
- fysiologisk hos nyfødte og gravide
- kronisk obstruktiv lungesygdom
- leversygdom, oftest ved alkoholisme
- myksødem

Tabel 3. Årsager til uventet »abnormt« serumkobalamin.

<i>Nedsatte værdier</i>	1. Normal 2,5%-variant 2. Nedsat haptocorrin i serum (granulocytopeni)
<i>Forhøjede værdier</i>	1. Forudgående B <sub>12</sub> -injektion (Schilling test) 2. Abnormt højt serumhaptocorrin (granulocytose) 3. Akut levercelleudslip (hepatitis) 4. Medbestemmelse af B <sub>12</sub> -analoger

Hvis resultatet er negativt, er der indikation for at undersøge vitamin B<sub>12</sub>-absorptionen (Schilling test) uden og med intrinsic faktor. Det må anbefales, at absorptionstesten først udføres 1-2 måneder efter opfyldning af vitamindepoterne, da en mangeltilstand kan vise et malabsorptionsmønster hos patienter med ubehandlet pernicios anæmi. For tiden kan Schilling test ikke udføres, da intrinsic faktor ikke er kommercielt tilgængelig. Hos ældre mennesker ses undertiden en ikke-autoimmun atrofisk gastrit med nedsat intrinsic faktor/saltsyreproduktion. Dette kan inducere en malabsorption af fødemiddelvitamin B<sub>12</sub>, som imidlertid ikke kan afsløres ved en almindelig Schilling test, hvor der anvendes krystalinsk (ikke-fødebundet) vitamin B<sub>12</sub>.

Jernmangel og megaloblastæranæmi viser sig ved stærkt reducerede vævsdepoter (jerntom knoglemarv). I sådanne situationer optræder en »dimorf anæmi« med to erythrocytpopulationer, dels hæmoglobinfyldte makrocytter og dels hæmoglobinfattige mikrocytter. Dette kan illustreres af de nyere analysemaskiner som en topuklet kurve over erythrocytternes størrelse.

Da der er en øget incidens af ventrikelcancer ved pernicios anæmi, anbefales det at udføre gastroskopi med biopsitagning som led i den diagnostiske udredning. Ved typisk pernicios anæmi viser biopsien kronisk, atrofisk (autoimmun) gastrit. Kontrolgastroskopi med regelmæssige mellemrum anbefales ikke generelt, men bør foretages ved mindste mistanke om udvikling af ventrikelcancer (dyspepsi, vægttab).

*Folinsyremangel* diagnosticeres på basis af lavt erythrocytfolat, hvorimod serumfolat er stærkt fluktuerende og afhængig af evt. umiddelbart forudgående fødeindtagelse. Megaloblastær anæmi viser sig efter et par måneders folinsyremangel. De hyppigste årsager er malnutrition, malabsorption, øget forbrug, fx hæmolyse og/eller »metabolisk blok« af folinsyrestofskiftet via alkohol eller medikamina, fx methotrexat.

*Biokemisk metaboliske forandringer* optræder tidligt hos patienter med kobalamin- eller folinsyremangel i vævene, uanset vitaminkoncentrationerne i serum. Man vil blandt andet kunne påvise øget udskillelse i urinen af metylmalonsyre og formiminoglutaminsyre (FIGLU) samt forhøjede serumkoncentrationer af metylmalonat, homocystein og glutathionin. Problemet med disse analyser er, at de viser »overlappende værdier« i forhold til det relevante referencemråde. Høje serumværdier ses således bl.a. hereditært, ved graviditet, nyreinsufficiens og thyroideasygdom eller medikamentelt induceret (trimetoprim, methotrexat).

Ved megaloblastær anæmi er ovennævnte »metaboliske undersøgelser« oftest overflødige eller direkte misvisende (7).

Især ældre mennesker med demenstilstande og andre psykiske symptomer kan have let til moderat forhøjede værdier af metylmalonsyre eller homocystein i blodet samtidig med normal hæmoglobin og normalt serumkobalamin og erythrocytfolat. Behandling af disse patienter med B<sub>12</sub>-vitamintilskud fører sjældent til bedring i symptomer (8). I praksis kan der imidlertid være situationer, hvor man må mistænke en vitamin B<sub>12</sub>-mangel på trods af normal hæmoglobin og et let nedsat plasmakobalamin og hvor analyse af

plasmamethylmalonat kan bidrage til en diagnostisk afklaring (9).

**Behandling** med B<sub>12</sub>-vitamin og folinsyre sigter på opfyldning af leverdepoterne og herefter sufficient vedligeholdelsesbehandling. Vitamin B<sub>12</sub>-depoterne skal altid fyldes op med parenteral behandling, fx depotcyanocobalamin (Betolvex) 1 mg i.m. én gang ugentlig i 4 uger, eller hydroxycobalamin (Vibeden) 1 mg i.m. tre gange ugentlig, i alt 5 gange. Vedligeholdelse kan ske peroralt (Betolvex eller Behopan) 0,5-1 mg daglig, men almindeligvis må anbefales parenteral injektion af 1 mg hver 2.-3. måned. Ved neurologiske symptomer anbefales hydroxycobalamin i dobbelt initialdosering, selvom dette ikke er evidensbaseret. Eventuel anden tilgrundliggende årsag til vitamin B<sub>12</sub>-mangel (pankreasinsufficiens, tyndtarmsdivertikulose, Mb. Crohn, fiskebændelorm) må naturligvis diagnosticeres og behandles.

Folinsyre absorberes relativt let fra tarmen, selv ved svære malabsorptionstilstande. Der anvendes farmakologiske doser, 5-15 mg daglig i 1-4 uger, herefter 0,4-5 mg daglig for henholdsvis »simpel« folinsyremangel (malnutrition) og svær malabsorption (sprue) eller kraftigt øget forbrug (hæmolyse).

Efter behandling af en megaloblastær anæmi, hvor der sker et kraftigt træk på jerndepoterne til den øgede mængde cirkulerende hæmoglobin, viser det sig ofte, at patienterne (specielt kvinder) kræver opfyldning af jerndepoterne. Initialt kan således anbefales jernterapi i 1-2 mdr. Relevant substitutionsterapi vil inden for en uge vise et hæmatologisk respons i form af faldende serumjern og LDH samtidig med retikulocytose og hæmoglobinstigning inden for 1 uge.

- Patienter med megaloblastær anæmi som følge af vitamin B<sub>12</sub>-mangel, fx pernicios anæmi, har signifikant nedsat serumcobalamin (<50 pmol/l).
- Forhøjet methylmalonat eller homocystein i blodet er dårligt korreleret til kliniske tegn på vitamin B<sub>12</sub>-mangel, og substitutionsbehandling har kun begrænset klinisk effekt.
- Schilling test kan udelades, hvis patienten har intrinsic faktor-autoantistof.

### Autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA)

Autoimmun hæmolytisk anæmi defineres som anæmi betinget af type II-III-humoral autoimmun mekanisme rettet mod antigene determinanter på erythrocytoverfladen. Efter antistoffets temperaturoptimum skelnes mellem varmeantistoffer, som har optimum ved 37°C, og kuldeantistoffer, som har tiltagende affinitet i området 32°C → 0°C. Blandede varme + kuldeantistoffer findes. De hertil knyttede sygdomsbileder og behandlingsmetoder er vidt forskellige (10, 11).

Såvel varme- som kuldeformen forekommer idiopatisk (primær AIHA) og som led i andre sygdomme (sekundær AIHA) (Tabel 4).

**Diagnose.** Diagnosticering af AIHA er oftest en let opgave, og baseres på laboriemæssig dokumentation af en hæmolytisk tilstand samt påvisning af antistof ved hjælp af Coombs'

test og undersøgelse af kuldeagglutinintiter. Ved varmeantistofbetaget AIHA vil Coombs' direkte test vise, at erythrocytterne er sensibiliserede med IgG (sjældent IgM og IgA) og i 50% af tilfældene tillige med komplement.

Ved kuldeantistof-AIHA er erythrocytterne typisk sensibiliserede med IgM og komplement, men ved Coombs' test findes oftest kun positivitet for komplement. I sidstnævnte tilfælde bestemmes kuldeagglutinintiteren (ofte >1:1.000); obs: blodprøve tages og behandles ved 37°C.

Ved påvisning af et kuldeagglutinin kan en bestemmelse af den termiske amplitude være vigtig, dvs. det temperatur-område, hvor antistoffet er aktivt. Postinfektiose kuldeagglutininer har ofte så snæver og lav termisk amplitude, at fundet ikke giver anledning til hæmolyse ved kropstemperatur.

Ved *paroxystisk kuldehæmoglobinuri* findes Donath-Landsteiner antistof, et kraftigt virkende IgG-kuldehæmolytin, som klassisk er bifasisk, idet bindingen af antistof indtræder ved lav temperatur og virkningen indtræder ved opvarmning til 37°C under tilstedeværelse af komplement.

Næste dimension i udredningen gælder spørgsmålet om primær eller sekundær autoimmun hæmolyse, hvor en række passende undersøgelser, eksempelvis knoglemarvsundersøgelse og serologiske undersøgelser, kan være indiceret (Tabel 4). Undertiden kan diagnosen volde problemer, og følgende forhold må have i erindring:

- a. De sædvanlige laboriemæssige hæmolysekriterier kan svigte. Det gælder således retikulocytmålingen, som kan vise normale værdier, hvis antistoffet også rammer erythroblaster og retikulocytter i knoglemarven, eller hvis knoglemarvskompensationen er svag på grund af samtidig marvsygdom.
- b. De almindelige antistofmålinger kan også volde problemer. Det er vigtigt at vide, at såvel Coombs' test som kuldeagglutinin kan være positive uden at der er en øget erythrocytnebdrydning. Omvendt er Coombs' test negativ i 2-4% af varmeantistofbetaget hæmolyse.

**Behandling** af AIHA med varmeantistof retter sig *initialt* mod hurtig kontrol af den hæmolytiske proces og opretholdelse af en tilstrækkelig hæmoglobinkoncentration. Behandlingen omfatter:

**Kortikosteroid** er hovedmidlet. Virkningsmekanismen er først og fremmest hæmning af makrofagsystemets *clearance* af sensibiliserede erythrocytter, og sekundært påvirkning af antistoffernes affinitet for erythrocytmembranen og nedsættelse af antistofsyntesen. Dosis af prednisolon er 40 mg/m<sup>2</sup>, evt. det dobbelte i svære tilfælde. Behandlingseffekten, som måles på fald i retikulocytantal (forbigående stigning kan ses) og LDH samt stigning i hæmoglobin, kan ventes inden for de første 5-12 dage. Er virksom i 80-90% af tilfældene. Erkendes aktiv AIHA som en forværring i en kronisk fase kan en indledende prednisolondosis på 10-30 mg/m<sup>2</sup> være tilstrækkelig.

**Højdosis immunglobulininfusion** anvendes, hvis prednisoloneffekten udebliver. Virkningen tilskrives især blokering af makrofagsystemet og er mindre effektiv end ved immuntrombocytopeni. Sædvanlig anvendt dosering er 0,4 g per kg dagligt i 5 (evt. 7-8) dage.

Tabel 4. *Klassifikation af autoimmunt betingede hæmolytiske anæmier.*

<i>Varmeantistof</i>
Primær autoimmun hæmolytisk anæmi
Sekundær autoimmun hæmolytisk anæmi
– Lymfoproliferative B-lymfocyt-sygdomme (CLL, malignt non-Hodgkin lymfom)
– Autoimmune sygdomme (SLE, rheumatoid arthritis, Evans syndrom)
– Infektioner (CMV, hiv)
<i>Kuldeantistof</i>
Primært kuldeagglutinin-syndrom
Sekundært kuldeagglutinin-syndrom
– Lymfoproliferative sygdomme (immunocytom, CLL, malignt non-Hodgkin lymfom)
– Postinfektiose (mykoplasmainfektion, Epstein-Barr virus)
Primær paroxystisk kuldehæmoglobinuri
Sekundær paroxystisk kuldehæmoglobinuri (Lues, virale infektioner)

*Splenektomi à chaud* må en sjælden gang overvejes, når hæmolysen ikke kan bringes under kontrol med kortikosteroid eller immunglobulin. Effekten er størst ved splenomegali.

*Erytrocyttransfusion* har en vigtig plads i den akutte fase. Tidligere tiders meget restriktive kurs er nu afløst af en mere afbalanceret transfusionspolitik. Det skal dog understreges, at transfusion stadig indebærer en risiko, først og fremmest fordi typebestemmelse og forlidelighedsprøve giver vanskeligheder; især påvisning af alloantistoffer er et problem. Transfusion kræver søgning efter »bedst forlidelig« donor ved afprøvning af et stort panel, evt. med en anden Rh-specificitet, og gives på »vital indikation«. Behandlingen skal gives før hjereteinsufficiens indtræder; i praksis betyder det, at transfusionsbehandling med 1-2 portioner ad gangen (så lidt som muligt) bør indledes ved hæmoglobinverdier under 3,5-4 mmol/l, og hos ældre og hjerte-lunge-syge også ved højere værdier. Transfusionsreaktioner er sjældne og milde under prednisolonbehandling; biologisk forprøve kan anvendes, men er sjældent nødvendig. Virkningen af transfusion er kortvarig, men afgørende for forløbet. Plasmaferese er forsøgt, men giver utilstrækkelige resultater, fordi IgG-antistoffer også findes i stor mængde ekstravaskulært.

*Folinsyretilskud* (5 mg 1-2 gange dgl.) modvirker risiko for megaloblastose.

Den *langsigtede behandling* består i tilpasning af den immunosuppressive behandling. Når den akutte hæmolyse er bragt under kontrol reduceres *prednisolondosis* gradvis. Reduktion til ca. 20 mg/m<sup>2</sup> kan ske over de første 4-6 uger, fulgt af reduktion til seponering eller en vedligeholdelsesdosis på 5-10 mg/m<sup>2</sup> i løbet af de næste få måneder. Ved reaktivering eller uacceptabel høj vedligeholdelsesdosis er første valg *splenektomi*, såfremt patienten er operabel (se afsnit om splenektomi). Alternativt vælges *kemoterapi*, oftest azathioprin (80 mg/m<sup>2</sup>) eller cyclofosamid (60 mg/m<sup>2</sup>). Behandlingen er effektiv hos ca. halvdelen, således at prednisolon kan re-

duceres eller seponeres. Prognosen er god. Ca. 30% opnår komplet remission på prednisolon alene; 40-50% kræver længerevarende immunosuppression med prednisolon eller andet stof og 25% kræver splenektomi for at få ro i tilstanden.

#### *AIHA med kuldeantistof*

Hæmolysen ved kuldeagglutinin-syndromet er oftest kronisk og mindre intens, hvorimod den akutte intravaskulære kuldehæmolyse (postinfektiose) kan have et stormende forløb. Hæmolysen er karakteristisk afhængig af ydertemperaturen med tendens til sæsonsvingning; det gælder dog ikke altid. Følgende behandlingsprincipper er til rådighed:

*Varmt regime* (herunder varm påklædning eller sengeleje) er et simpelt og effektivt behandlingsprincip.

*Erytrocyttransfusion* er ofte nødvendig. Der skal altid anvendes blod forvarmet til 37°C.

*Kemoterapi* i form af klorambucil eller cyclofosamid, i permanent eller cyklisk dosering, må forsøges ved det kroniske idiopatiske kuldeagglutinin-syndrom eller over for lymfoproliferativ neoplasie. Behandlingseffekten er ofte svag eller usikker.

*Plasmaferese* kan komme på tale ved akut, livstruende hæmolyse forårsaget af IgM-antistof, som fortrinsvis findes intravaskulært.

*Alfa-interferon* er anvendt med held ved kronisk kuldeagglutinin-syndrom.

*Folinsyre*-tilskud kan anbefales.

Kortikosteroider eller splenektomi har sædvanligvis ingen effekt på kuldeantistofbetiget hæmolyse, men kan være et rationelt valg over for grundlidelsen ved lymfoproliferativ neoplasie. Behandling med monoklonalt antistof mod CD 20-positive lymfocytter (Rituximab) er forsøgt med vekslende effekt både ved varmeantistof og kuldeantistof AIHA.

- Ved Coombs' positiv immunhæmolyse er det vigtigt at skelne mellem varmeantistoffer og kuldeantistoffer, da behandlingen er vidt forskellig.
- Primærbehandlingen af varmeantistofbetiget immunhæmolyse er højdosis prednisolon til hæmolysen er under kontrol; derefter gradvis aftrapning. Ved recidiv bør splenektomi overvejes. Ved manglende effekt eller hvis dette ikke lader sig gøre, da immunosuppression med azathioprin eller cyclofosamid.
- Kuldeantistoffer behandles primært ved at undgå kuldepåvirkning og evt. transfusion. Ved primært kuldeagglutinin-syndrom evt. cytostatisk behandling.

#### **Trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom (TTP-HUS-syndromet)**

*Trombotisk trombocytopenisk purpura* (TTP) er et syndrom, som fuldt udviklet består af pentaden mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, febrilia, neurologiske udfaldssymptomer og varierende nyrefunktionsnedsættelse. Kun ca. en tredjedel af patienterne har den klassiske pentade,

idet mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, trombocytopeni og neurologiske symptomer dog ses hos de fleste patienter. Det *hæmolytisk-uræmiske syndrom* (HUS) adskiller sig fra TTP ved ud over mikroangiopatisk hæmolyse at have svært påvirket nyrefunktion, men ikke neurologiske symptomer. Sygdommene er så nært beslægtet, at man ofte anvender betegnelsen *TTP-HUS syndrom*. Optræder i alle aldre, hyppigst i alderen 30-40 år og lidt hyppigere hos kvinder. Med hensyn til årsager henvises til **Tabel 5**.

**Diagnosen.** Denne baseres på samtidig forekomst af Coombs' negativ mikroangiopatisk hæmolyse og trombocytopeni uden anden forklaring (12). Der er typiske hæmolysetegn, men ofte med stærkt forhøjet LDH (flere tusinde) og mere moderat hyperbilirubinæmi. Der er schistocytter i blodet (vigtigt fund), men disse kan dog mangle i starten. Trombocytallet er næsten altid nedsat på diagnosetidspunktet. Ofte ses let neutrocytose med venstreforskydning. Biopsi fra afficerede organer viser hyaline tromber, men er ikke afgørende for diagnosen og vil ofte blot forsinke den livsnødvendige behandling. De vigtigste differentialdiagnoser er DIC, men her ses i modsætning til ved TTP-HUS svær påvirkning af koagulationssystemet, specielt nedsat AT III. Akut debut af bindevævssygdom (SLE og sclerodermi) og malign hypertension kan ligne TTP-HUS.

**Behandling.** Uden hurtigt institueret behandling har TTP-HUS en mortalitet på 90-100%.

Hovedbehandlingen af TTP er plasmaudskiftning (*plasma exchange = PE*), som kombineret med glukokortikoidbehandling bør iværksættes hurtigst muligt (13). Indtil PE kan etableres, gives plasmainfusioner (PI) med friskfrosset plasma (FFP). Virkningsmåden af disse behandlingsformer er formentlig, at der fjernes abnormt højmolekylære former af von Willebrand-faktorer (UL vWF) fra blodet, som synes vigtige i patogenesen til sygdommen, idet de medfører trombocyttaggregation. Desuden tilføres patienten metalloproteaseaktivitet og eventuelle antistoffer mod samme fjernes. Metalloproteaseaktivitet spalter de aktive og sygdomsfrem-

kaldende UL vWF-multimerer i plasmaet. Autoantistoffer mod metalloprotease er muligvis en vigtig årsag ved erhvervede former for TTP (14), hvorimod de arvelige TTP-former har mutationer i genet for denne metalloprotease (ADAMTS 13). Den dokumenterede bedre effekt af PE end PI beror formentligt primært på muligheden for infusion af betydeligt større plasmamængder (15).

Infusion af cryosupernatant plasma (CSP) har vist at kunne revertere TTP hos patienter, som var refraktære over for plasmainfusion med FFP og bør i disse tilfælde derfor foretrakkes frem for FFP. Baggrunden for den gunstigere effekt af CSP frem for FFP synes at være relateret til langt mindre forekomst af vWF-multimerer i CSP end i FFP.

PE foretages dagligt indtil trombocytallet er over  $150 \times 10^9/l$  og/eller plasma-LDH er normaliseret. Herefter fortsættes med PE  $\times 3$  den følgende uge og afsluttes med yderligere  $2 \times PE$  i uge 2 efter opnået normalisering af prøver. LDH-værdien er en god parameter for aktivitet; hvis den stiger mellem plasmaudskiftningerne er der fortsat sygdomsaktivitet.

TTP/HUS som komplikation ved allogen knoglemarvstransplantation reagerer ofte dårligt på PE, men nyere data tyder på, at PE institueret tidligt og gennemført aggressivt kan medføre remission. PE ved cancersygdomme virker dårligt. Hos børn med enteropatogen *E. coli*-associeret HUS foretages ikke PE, men kun dialyse ved nyreinsufficiens, hvorimod plasmaferese altid må forsøges hos voksne.

Der findes en række supplerende behandlinger, hvis effekt ikke er dokumenteret i større randomiserede undersøgelser. Trombocyttaggregationshæmmende behandling med kombinationen *acetylsalicylsyre* (300 mg/dag) og *dipyridamol* (400 mg/dag) eller *acetylsalicylsyre alene* kan virke rationel og anbefales af de fleste. *Glukokortikoider* (prednisolon 1 mg/kg) anvendes sædvanligvis i behandlingen af TTP-HUS med henvisning til, at immunologiske mekanismer kan være vigtige (autoantistof over for metalloproteinasen). *Vincristin* anvendes normalt ikke rutinemæssigt, men der er kasuistiske meddelelser om effekt. Anvendes undertiden i resistente tilfælde. *Splenektomi* overvejes hos patienter, som ikke responderer på den initiale behandling med PE eller til patienter med recidiverende TTP-HUS. Virkningsmåden af splenektomi er ukendt.

*Højdosis immunglobulin* (IVIgG) er blevet anvendt kasuistisk til patienter, som ikke har responderet på PE – i nogle tilfælde med et gunstigt resultat.

*Trombocytinfusion* er kontraindiceret ved TTP-HUS, idet infunderede trombocytter er »benzin på bålet« og kun vil bidrage med forværring af trombocyttaggregation og dermed yderligere kompromittering af mikrocirkulationen og organperfusionen.

Relaps af TTP-HUS, specielt inden for de første måneder, ses ikke sjældent. Tilbagefald behandles som første episode, dvs. med PE. Rekurrerende tilfælde ses. Kan ikke forebygges med regelmæssige plasmainfusioner. Acetylsalicylsyre og dipyridamol kan overvejes som profylakse om end der mangler dokumentation. Splenektomi kan forsøges.

Med tidlig institueret korrekt behandling vil langt de fleste patienter med TTP-HUS i dag opnå en komplet remission i løbet af 1-2 uger. Ca 30% vil udvikle et eller flere tilbagefald, som kan ses helt op til ca. 10 år efter sygdomsdebut.

Tabel 5. Inddeling af trombotisk trombocytopenisk purpura og beslægtede trombotiske mikroangiopatier.

#### Idiopatisk TTP/HUS

- Akut
- Kronisk recidiverende

#### Familier TTP/HUS

#### HUS

(en særlig form findes hos børn efter infektion med enteropatogene *E. coli* [O157, H7] og *Shigella dysenteriae*)

#### Sekundær TTP og beslægtede mikroangiopatier

- Graviditet (TTP, HELLP-syndromet, postpartum HUS)
- Infektion (både bakterielle og virale)
- Systemisk bindevævssygdom (særlig SLE og sclerodermi)
- Cancer (metastaserende gastrointestinale cancere, specielt fra ventriklen)
- Kemoterapi (mitomycin, 5 FU)
- Allogen knoglemarvstransplantation
- Medicin (fx cyclosporin, ticlopidin)
- hiv

- TTP/HUS-syndrom må altid overvejes ved samtidig forekomst af Coombs' negativ hæmolyse og trombocytopeni.
- Ved mistanke startes hurtigst muligt plasmaferese og, hvis dette ikke kan etableres med det samme, gives friskfrosset plasma. Plasmaferese udføres dagligt til sygdommen er i ro.
- LDH er den bedste parameter for sygdomsaktivitet.
- Det er kontraindiceret at give trombocyttransfusion, som kan forværre tilstanden.

### Hæmolytiske anæmier som følge af forstyrrelser i erythrocytmembranen

Hereditære hæmolytiske anæmier, som skyldes mutationer i de proteiner, som udgør erythrocyttens submembranøse cytoskelet, hyppigst spektrin og ankyrin (16). Det er karakteristisk for disse tilstande, at de fleste er dominant arvelige og at de medfører karakteristiske morfologiske erythrocytændringer. Langt den hyppigste på vore breddegrader er hereditær sfærocytose.

#### Hereditær sfærocytose

Dominant arvelig hæmolytisk anæmi; enkelte former recessive (17).

**Diagnose.** Vigtigst er forekomst af mikrosfærocytter i perifert blod og nedsat osmotisk resistens. I milde tilfælde er osmotisk resistensundersøgelse mere følsom efter inkubation af erythrocytterne i saltvand i 2-3 dage uden glucose. Af hæmolysetegn i blodet er retikulocytose den mest sensitive i lette tilfælde. Ofte let hyperbilirubinæmi. Milten er sædvanligvis let forstørret. Familieanamnesen er vigtig; denne er undertiden mere domineret af tidlige galdesten end anæmi.

**Behandling.** Splenektomi er symptomatisk kurativ, men bør kun udføres ved symptomer. En konservativ holdning i barnealderen er vigtig pga. risiko for infektion med kapselbærende bakterier (se afsnittet om splenektomi). Patienter med aktiv hæmolyse skal have folinsyretilskud.

#### Hereditære elliptocytosesygdomme

Den vigtigste er *hereditær elliptocytose*, som arves dominant. Særlig hyppig i Centralafrika. Diagnosen hviler på påvisning af ellipseformede erythrocytter i perifert blod. Ofte er der ingen eller kun let hæmolyse. Skal sjældent behandles.

Undertiden optræder sygdommen i homozygot form. I dette tilfælde optræder svær hæmolytisk anæmi med forekomst af elliptocytter, sfærocytter og poikilocytter i blodet. Erythrocytterne er termolabile, heraf navnet *hereditær pyro-poikilocytose*. Tilstanden kan afhjælpes med splenektomi.

I Sydøstasien findes den såkaldte *sydøstasiatiske ovalocytose* karakteriseret ved forekomst i blodet af ovalocytter med en tværgående bjælke gennem det centralt lyse område i erythrocytten. Har ingen klinisk betydning.

#### Hereditær stomatocytose

Dominant arvelig hæmolyse, som er karakteriseret ved forekomst af svulne erythrocytter med en central mundlignende

afblegning. Hæmolysen er ofte mild, men kan være svær. Den osmotiske resistens er nedsat. Stomatocytter ses også ved kronisk alkoholisme og den meget sjældne hæmolytiske sygdom *Rhesus null-sygdom*, hvor man mangler rhesusantigener.

- Hereditær sfærocytose er den hyppigste differentialdiagnose ved Coombs' negativ hæmolyse i den danske befolkning.
- Familieanamnesen er vigtig og undertiden mere præget af hyppige og tidlige galdestensanfald end egentlig anæmi.
- Hereditær sfærocytose kan være så mild, at den først konstateres i sen alder.
- Kun symptomatiske tilfælde bør splenektomeres.

### Intraerythrocytære enzymmangler

Hereditære hæmolytiske anæmier, som skyldes nedsat enzymaktivitet i et af erythrocyttens adskillige enzymsystemer. Hyppigst er glucose-6-fosfat-dehydrogenase (G6PD) mangel efterfulgt af pyruvatkinasemangel. Andre enzymmangler er sjældne og omtales ikke her (18).

#### Glucose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel

X-bundet enzymmangel (19), som er hyppig i Middelhavsområdet, Afrika (syd for Sahara), Mellemøsten, Iran, Irak, Afghanistan, Indien og Sydøstasien og blandt den afroamerikanske og sydamerikanske befolkning (250 millioner mennesker er afficeret). G6PD er et nøgleenzym i hexose-monofosfat-*shunt*, hvor det katalyserer dannelsen af NADPH og reduceret glutathion (GSH), som sikrer en stadig eliminering af peroxider og dermed dannelse af ødelæggende ilt-radikaler. Arvegangen medfører, at det typisk er drenge og mænd som afficeres, men pga. enzymmanglens hyppighed ses homozygote kvinder.

**Diagnosen** baseres på påvisning af nedsat enzymaktivitet i erythrocytter. Efter et hæmolyseanfald ses erythrocytter med denatureret hæmoglobin (Heinz-legemer ved metylvioletfarvning).

**Behandling.** Der er ingen specifik behandling af sygdommen andet end transfusion ved anæmi. Det kliniske billede varierer og de fleste har ikke behov for behandling. Hæmolyseanfald ses særligt hyppigt efter infektion, ved indtagelse af visse lægemidler som må undgås (Tabel 6) eller efter indtagelse af visse fødeemner, specielt hestebønner (favisme). Fælles for disse udløsende faktorer er et oxidativt stress. Svær behandlingskrævende neonatal ikterus er almindelig. Ved vedvarende hæmolyse bør der gives folinsyretilskud.

#### Pyruvatkinasemangel

Autosomal recessiv hæmolytisk sygdom (19). Særlig hyppig i den nordeuropæiske befolkning.

**Diagnosen** sikres ved påvisning af nedsat enzymaktivitet i blodet.

**Behandlingen** afhænger af hæmolysens intensitet, som er meget varierende. Ved svær hæmolyse kan splenektomi afhjælpe hæmolysen, men normaliserer ikke hæmoglobinen.

I de sværeste tilfælde er der transfusionsbehov. Betydende hæmosiderose ses specielt hos individer heterozygote for arvereditær hæmokromatose (mutationen Cys282Tyr); kan kræve desferalbehandling. Svær behandlingskrævende neonatal ikterus er almindelig. Patienterne bør have folinsyretilskud.

- G6PD-mangel er verdens hyppigste hæmolysesygdom og må altid overvejes ved hæmolyse i indvandrerbefolkningen, først og fremmest hos drenge og mænd.
- Pyrovatkinasemangel er den hyppigste form for non-sfærocytisk hæmolyse i den danske befolkning.

### Paroxystisk nocturn hæmoglobinuri (PNH)

PNH er en erhvervet sjælden hæmolytisk anæmi, som skyldes en somatisk mutation i X-kromosomets »PIG-A«-gen (dvs. phosphatidyl-inositol-glycan-genet af komplementationsgruppe A) i en pluripotent hæmatopoietisk stamcelle. PIG-A-genet koder for et veldefineret trin i dannelsen af phosphatidyl-inositol-glycan-strukturen, som binder en række proteiner til plasmamembranen på blodets celler. Da flere af disse proteiner beskytter cellerne mod aktiverede komplementfaktorer bliver erythrocytter hos PNH-patienter særlig vulnerable for komplementpåvirkning (20).

**Diagnose.** Kombinationen af hæmolytisk anæmi med relativt høj LDH i forhold til bilirubin, hæmoglobinuri og abdominalsmerter hos en patient bør føre til udredning for PNH. Der er ofte leuko- og trombocytopeni. Visse patienter udvikler aplastisk anæmi og andre har dette ved debut. PNH-erythrocytternes øgede følsomhed for fald i plasma-pH udnyttes i den klassiske *Hams test*, som i mange år har spillet en central rolle, når der var mistanke om PNH. Testen er nu afløst af *flowcytometrisk analyse* for PIG-forankrede molekyler. Størst diagnostisk sikkerhed opnås ved flowcytometrisk analyse af neutrofile granulocytter, evt. monocytter, hvor man hos PNH-patienter vil finde en større eller mindre fraktion, som ikke udtrykker PIG-A-forankrede proteiner (fx *decay accelerating factor* [CD55] og *membrane inhibitor of reactive lysis* [CD59]).

**Behandling.** Der er ingen specifik behandling. Prednison i kortvarig højdosis anvendes ofte til at kupere perioder

Tabel 6. Lægemidler der kan medføre hæmolyse hos patienter med G6PD-mangel.

Primaquin*
Sulfamethoxazol*
Sulfanilamid
Sulfapyridin
Diaphenylsulfon*
Nitrofurantoin*
Nalidixinsyre*
Methylenblåt
Phenylhydrazin

\*) Anvendes i Danmark.

med accentueret hæmolyse, men effekten er omdiskuteret. Transfusionsbehandling med SAG-M-blod er ofte indiceret efter særlig aktive hæmolysesanfald. Man bør sikre, at en mangeltilstand ikke bidrager til forværring af anæmien, og substituere patienterne med folinsyre og jern (jernetab ved hæmoglobinuri og hæmosiderinuri). Tidligere tids frygt for, at jern accentuerede hæmolysen er næppe velbegrunderet. PNH-patienter har stærkt øget trombotetendens. Det er derfor fristende at tilbyde antikoagulationsbehandling med warfarin eller måske magnyl, men effekten heraf er uvis. De ofte periodevis abdominalsmerter behandles efter de retningslinjer, som gælder for patienter med kronisk tilbagevendende og ofte stærke smerter. Patienter med kronisk svær, livstruende hæmolyse eller som udvikler svær aplastisk anæmi kan eventuelt tilbydes allogen knoglemarvstransplantation. Det kan være en trøst for patienten at vide, at sygdommen kan »brænde ud« efter en årrække, men risikoen for en forværring, evt. med overgang i aplastisk anæmi eller akut myeloid leukæmi, er også til stede.

- Kombinationen af Coombs' negativ hæmolytisk anæmi ledsaget af hæmoglobinuri og abdominalsmerter giver mistanke om PNH.

### Hæmoglobinopati

Hæmoglobinopatiene omfatter en række arvelige hæmoglobinsygdomme, som kvantitativt helt domineres af thalassæmisygdomme (21) og seglcelleanæmi.

#### $\beta$ -thalassæmi

$\beta$ -thalassæmi skyldes en genetisk defekt, langt hyppigst en mutation, som medfører nedsat eller ophørt syntese af hæmoglobins  $\beta$ -globin-kæde (22). Sygdommene er udbredt i Middelhavslandene, Mellemøsten, Iran, Irak, Indien, Pakistan, Sydøstasien, Indonesien og Afrika.

Gravide af relevant etnisk oprindelse bør screenes for  $\beta$ -thalassæmi og tilbydes genetisk rådgivning, hvis der er risiko for homozygoti af evt. barn (begge forældre heterozygote).

**$\beta$ -thalassæmi minor.** Heterozygot  $\beta$ -thalassæmi. Disse patienter er raske bærere. Hæmoglobinkoncentrationen er normal eller kun let nedsat. Vigtigste karakteristika er svær mikrocytose, oftest <70 fl, uden tegn på jernmangel.

**Diagnosen** sikres ved påvisning af forhøjet Hgb A<sub>2</sub> (>3,5%) ved hæmoglobinelektroforese eller HPLC. Tilstanden kræver ingen behandling.

**$\beta$ -thalassæmi major.** **Diagnose.** Homozygot  $\beta$ -thalassæmi. Der er svær mikrocytær anæmi (MCV <70). Hæmoglobinelektroforese eller HPLC viser næsten 100% Hb F, ca. 2% Hb A<sub>2</sub>, men ingen Hb A.

**Behandling.** Kurativ behandling med allogen knoglemarvstransplantation bør tilbydes tidligt i barnealderen, hvis familiedonor forefindes. Ellers er behandlingen livslang hypertransfusion, primært for at løse det svære anæmi-problem

og sekundært for at undgå knogleforandringer og splenomegali. Der tilstræbes en prætransfusionskoncentration af hæmoglobin på  $>6,0$  mmol/l. Desferalbehandling påbegyndes efter 1-2 år for at undgå siderose, sædvanligvis når serumferritin overstiger  $1.000 \mu\text{g/l}$ . Nyt peroral kelerende stof (Deferipron) er registreret til thalassæmi-behandling, men den nøjagtige plads i forhold til desferal er uafklaret, men er registreret, hvor desferalbehandling ikke tåles eller tolereres. Splenektomi er indiceret ved stigende transfusionsbehov. Der vaccineres mod hepatitis B. Behandlingen er omstændelig og bør centraliseres til afdelinger med speciel interesse for disse patienter.

*$\beta$ -thalassæmia intermedia.* *Diagnose.* Tilstanden er en mildere form end ovenstående og skyldes hyppigst homozygoti for to milde  $\beta$ -globin-mutationer. I blodet findes moderat mikrocytær anæmi. Hæmoglobinelektroforese viser dominans af hæmoglobin F, men der findes varierende grader af Hb A sædvanligvis på 20-40%.

*Behandling.* Afhænger af sygdomsgraden. Transfusion er sædvanligvis ikke nødvendig af anæmimæssige årsager, men kan være nødvendig for at undgå knogleforandringer. Mange må have desferalbehandling.

#### *$\alpha$ -thalassæmi*

$\alpha$ -thalassæmi skyldes en arvelig defekt i hæmoglobinets  $\alpha$ -globin-gen(er), hyppigst en deletion. Kroppen er udstyret med 4 ens  $\alpha$ -globin-gener, 2 på hvert kromosom 16.  $\alpha^+$ -deletionerne slukker et  $\alpha$ -globin-gen på det pågældende kromosom ( $-\alpha^{3,7}$ - og  $-\alpha^{4,2}$ -deletionerne).  $\alpha^0$ -deletioner er større og slukker begge  $\alpha$ -globin-gener på det afficerede kromosom (deletionerne  $-\alpha^{\text{SEA}}$ ,  $-\alpha^{\text{FIL}}$ ,  $-\alpha^{\text{THAI}}$ ,  $-\alpha^{\text{MED}}$  og  $-\alpha^{20,5}$ ). De forskellige kliniske fænotypers sværhedsgrad vil være bestemt af antallet af afficerede  $\alpha$ -globin-gener (23). Har samme udbredning som  $\beta$ -thalassæmi.

Gravide af relevant etnisk oprindelse bør screenes for  $\alpha^0$ -deletioner, da homozygoti er uforenelig med liv for barnet og risikabel for moderen (præeclamps/eclamps).

*$\alpha$ -thalassæmia minor.* Her er 1 eller 2  $\alpha$ -globin-gener afficeret. I blodet findes let nedsat eller normal MCV. Hæmoglobin er normal eller let nedsat. Ingen symptomer. Mistænkes ved mikrocytose uden jernmangel eller  $\beta$ -thalassæmia minor.

Hæmoglobinelektroforese og HPLC er normal, evt lavt HbA<sub>2</sub>. *Diagnosen* stilles ved DNA-undersøgelse og anvendes specielt ved graviditetsscreening. Skal ikke behandles.

*Hæmoglobin H-sygdom.* Tre af fire  $\alpha$ -globin-gener er afficeret. Afficerede vil næsten altid stamme fra Sydøstasien. I blodet findes mikrocytær anæmi med tegn på hæmolyse. Ved hæmoglobinelektroforese påvises Hb H. Ved methyl-cresyl-violetfarvning ses Hb H i erythrocytterne som punktate inklusionslegemer. Fuld sikkerhed for diagnosen kræver påvisning af de involverede deletioner ved DNA-undersøgelse.

De fleste har ikke behov for behandling ud over folinsyretilskud. Ved svær anæmi og splenomegali kan splenektomi hjælpe. Transfusion er sjældent nødvendig undtagen i forbindelse med akutte forværringer, fx under infektioner. Des-

feralbehandling kan være indiceret ved betydelig siderose (S-ferritin  $>2.000 \mu\text{g/l}$ ). Oxiderende lægemidler kan forværre hæmolyse og må undgås (se Tabel 6).

*Hæmoglobin Bart's hydrops fetalis.* Opstår ved homozygoti for en  $\alpha^0$ -deletion. Børnene dør i umiddelbar relation til fødslen eller kort efter. Har svær mikrocytær anæmi med udtalt hepatosplenomegali. Universelt ødem.

I navlesnorsblod påvises Hb Barts ved hæmoglobinelektroforese. Ellers sikres *diagnosen* ved DNA-diagnostik.

#### *Seglcellesygdom*

Den genetiske baggrund for seglcellesygdom er en mutation i  $\beta$ -globin-kæden, hvor den 6. aminosyre, asparaginsyre, erstattes af valinsyre. Derved dannes Hb S, som er ansvarlig for de morfologiske erythrocytændringer, den hæmolytiske anæmi og de svære reologiske problemer (24). Seglcelleanæmi kan også skyldes dobbelt heterozygoti for Hb S og  $\beta$ -thalassæmi eller dobbelt heterozygoti for Hb S og HbC (hæmoglobin SC-sygdom). Tilstanden er hyppigst i Afrika, men findes i Mellemøsten, Tyrkiet, Grækenland, Indien og i den afroamerikanske befolkning.

Gravide af relevant etnisk oprindelse bør screenes for hæmoglobin S og tilbydes genetisk rådgivning, hvis der er risiko for homozygoti hos barnet.

*Seglcelletræk.* Heterozygoti for hæmoglobin S. Hæmoglobinelektroforese viser ca. 40% Hb S og ca. 60% Hb A. Patienten er rask og skal ikke behandles.

#### *Seglcelleanæmi*

*Diagnose.* Hæmoglobinelektroforese viser ved homozygoti 80-90% Hb S, Hb F 3-15% og HbA<sub>2</sub> ca. 2%. Hvis patienten er dobbelt heterozygot for  $\beta$ -thalassæmi og HbS er fundet næsten identisk, men MCV er nedsat. Hvis det er en  $\beta^+$ -mutation findes 10-20% Hb A. Ved dobbelt heterozygoti for Hb S og Hb C er der ca. 50% Hb S og 50% Hb C. Der ses ofte enkelte seglceller i blodet.

*Behandling.* Der er ingen specifik behandling. *Blodtransfusion* anvendes ofte, men indikationerne er nuancerede og afviger fra sædvanlige transfusionsprincipper. Patienterne kan derfor med fordel konfereres eller henvises til specialafdeling. Mere overordnet anvendes simpel transfusion kun ved symptomgivende anæmi, dvs. sædvanligvis ved lave hæmoglobinniveauer ( $<4-5$  mmol/l), ved blodtab, hæmolytisk krise og evt præoperativt. Akut udskiftningstransfusion er indiceret ved livstruende komplikationer, eksempelvis ved cerebral trombose og *acute chest*-syndrom. Målet er en hurtig nedsættelse af Hb S-fractionen  $<50\%$ . Må ofte følges op med hypertransfusion gennem mange år for at undgå recidiv. Her holdes Hb S  $<30\%$ . Ved transfusion bør man undgå hæmatokritværdier  $>0,35$ . *Hydroxyurea* øger erythrocytternes fraktion af Hb F og nedsætter dermed deres evne til seglcelledannelse. Kontrollerede undersøgelser har dokumenteret stoffets effektivitet mod seglcellekrise og *acute chest*-syndrom. Alle patienter må regnes for funktionelt aspleniske pga. infarkter. Der anvendes *profylaktisk penicillin* fra fødslen og indtil 8-10-årsalderen. Det er usikkert om også voksne

profiterer af denne behandling. Der gives *pneumokokvaccination*, evt. *hepatitis B-vaccination*. Ved multitransfusion er desferal indiceret. Alle patienter bør have *folinsyre*-tilskud.

**Hæmoglobin E-sygdom.** Meget hyppig i Sydøstasien. Er thalassæmisk i sin natur og giver let mikrocytose. Både heterozygot og homozygot er klinisk raske med kun beskedent anæmi. I dobbelt heterozygoti med  $\beta$ -thalassæmi medfører Hb E  $\beta$ -thalassæmi major eller intermedia. Påvises ved hæmoglobinelektroforese.

**Hæmoglobin C-sygdom.** Almindelig i Vestafrika. I sig selv klinisk betydningsløs, men giver seglcelleanæmi i dobbelt heterozygoti med Hb S.

**Hæmoglobin D.** Er hyppig i det nordlige Indien. Kan i homozygot form medføre let anæmi. Mere udtalt mikrocytær anæmi ses, hvis HbD forekommer i dobbelt heterozygoti med  $\beta$ -thalassæmi.

- Svær mikrocytose uden jernmangel tyder på heterozygot thalassæmi.
- Hæmoglobinopati må altid overvejes ved anæmi hos indvandrere af relevant etnisk herkomst.
- De alvorlige hæmoglobinopati viser sig ved anæmi 3-6 måneder efter fødslen.
- Alle gravide af relevant etnisk herkomst bør screenes for hæmoglobinopati og tilbydes genetisk rådgivning, hvis risiko for fødsel af barn med  $\beta$ -thalassæmi major eller seglcelleanæmi foreligger (barne- fader heterozygot).

## LEUKOCYTSYGDOMME

### Benign neutropeni

Neutropeni kan defineres numerisk som en tilstand med mindre end  $1,5 \times 10^9/l$  neutrofile granulocytter, bestemt ved en leukocyt- og differentialtælling fra blod (25, 26). Ved benign neutropeni forstås neutropeni, der ikke er led i en malign hæmatologisk lidelse. I den aktuelle forbindelse medtages neutropeni fremkaldt af cytostatisk behandling af maligne lidelser. Neutropeni som klinisk problem må altid vurderes i en meningsfyldt klinisk sammenhæng. På den ene side kan meget lave neutrofilkoncentrationer i blodet ved benigne neutropenier være klinisk betydningsløse, mens på den anden side alvorlige infektioner kan ses ved næsten normale neutrofilital.

**Diagnose.** Undersøgelse af perifert blod er det naturlige første skridt i den videre diagnostik. Graden af neutropeni kan ikke anvendes i differentialdiagnosen, men man undersøger for venstreforskydning i den neutrofile række, som det ses ved bakteriel infektion og om der er nedsat granulering, som det typisk ses ved myelodysplastisk syndrom. Der undersøges for ændringer i lymfocytterne, fx virocytter. Desuden noteres unormale celler, fx leukæmiske celler og celler med megaloblastære træk.

Den endelige diagnose hviler ofte på en *knoglemarvsundersøgelse*. Man udelukker herved de maligne hæmatologiske sygdomme, ligesom diagnosen megaloblastær anæmi og aplastisk anæmi umiddelbart stilles. En inddeling af benigne neutropenier er vist i **Tabel 7**.

Ved de *medikamentelle immunologiske neutropenier (akut agranulocytose)* ses der hverken modne neutrofile granulocytter eller deres forstadier, mens erythrocytopoiesen og trombocytopoiesen er intakte. Ved *cytostatisk betinget neutropeni* er der hypoplasi i alle tre cellerækker. Ved de neutropenier, der ses ved *immunologiske sygdomme*, ses oftest mangel på modne neutrofile granulocytter, mens forstadierne er velrepræsenterede. Det samme kan ses ved *Feltys syndrom* (reumatoid arthritis, splenomegali, neutropeni) og ved *neutropeni pga. af splenomegali*. Ved Feltys syndrom er undersøgelse for granulocyt-specifikke antistoffer positiv. Ved cyklisk neutropeni varierer knoglemarven med de forskellige faser af sygdommen, typisk med udtalt neutropeni hver 21. dag. Ved *kronisk idiopatisk neutropeni* er knoglemarven ofte normal, evt. med nedsat forekomst af de seneste udviklingsstrin, mens forstadierne er normale. Sidstnævnte er således en udelukkelsesdiagnose: en patient med lave, evt. meget lave, neutrofilital, uden infektion, evt. varende i årevis.

**Behandling.** Ofte er behandling af tilgrundliggende årsag helt afgørende fx seponering af medicin og behandling af SLE. Hvis dette ikke er muligt er der hovedsageligt to muligheder for behandling: Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og antibiotika.

**Behandling med G-CSF** er virkningsfuld ved flere kongenitte neutropenier (bl.a. Kostmanns syndrom) og cyklisk neutropeni. Anvendelse af G-CSF ved medikamentel, immunologisk betinget akut neutropeni er ikke vist gavnlige i klinisk kontrollerede undersøgelser, men må anses for naturligt, idet tilstanden er livstruende, og erfaringen tyder på, at neutropenivarigheden kan afkortes med nogle dage. Ved de hyppigere cytostatisk betingede neutropenier kan G-CSF afkorte neutropenivarigheden og i nogle tilfælde også infektionshyppigheden, men der er ikke vist nogen effekt på mortaliteten. Anvendelse af G-CSF er indiceret i tilfælde, hvor neutropeni er en limiterende faktor for at gennemføre en cytostatisk behandling som planlagt.

G-CSF er ofte virksom ved Feltys syndrom, men ellers kan splenektomi være indiceret i de tilfælde af Feltys syndrom, som er ledsaget af recidiverende infektioner.

Kronisk idiopatisk neutropeni skal sædvanligvis ikke behandles, da der sjældent er infektioner ved denne tilstand. Er der øget infektionstendens kan G-CSF forsøges.

**Behandling af infektioner** er afgørende for prognosen ved svær neutropeni. Infektionsrisikoen er øget ved vedvarende neutrofilital  $<0,5 \times 10^9/l$ .

Ved dokumenteret øget infektionstilbøjelighed hos patienter med kronisk neutropeni kan passende antibiotika-profylakse overvejes under hensyn til skyldige mikroorganismer og deres resistensforhold. Ved akutte neutrofilfald til  $<0,5 \times 10^9/l$  og feber ( $>38,5^\circ C$ ) bør prompte opstart af bredspektret antibakteriel behandling med dækning over for *Pseudomonas aeruginosa* påbegyndes efter fratagning af relevante prøver til mikrobiologisk diagnostik. Det specifikke

Tabel 7. *Inddeling af de benigne neutropenier.***I. Kongenitte**

Homozygot eller heterozygot arvelige (Kostmanns syndrom)

**II. Erhvervede****Akutte**

- Medikamentelle (immunologisk betingede, marvsupprimerende dosisafhængige)
- Strålingsbetingede
- Infektiose (fx virale, malaria, tyfus)

**Kroniske**

- Immunologiske (fx SLE)
- Splenomegali
- Feltys syndrom
- Cyklisk neutropeni (i visse tilfælde arvelig)
- Kronisk idiopatisk neutropeni
- Aplastisk anæmi

antibiotikavalg bør afhænge af resistensforholdene på det pågældende sygehus, men kan være intravenøs indgift af piperacillin/tazobactam 4 g/0,5 g × 3 daglig + aminoglycosid, ceftazidim 2 g × 3 daglig + aminoglycosid eller meropenem 1 g × 3 daglig som monoterapi.

Patienter med cyklisk neutropeni vil ofte være generet af recidiverende mundhuleinfektioner, herunder især i form af parodontale infektioner og inficerede slimhindsår. Professionel tandrensning med passende intervaller, fx hver 3. måned, synes at kunne reducere de parodontale skader. Årsagen til slimhindsår må søges udredt individuelt, idet specielt herpes simplex-virus-infektion stort set elimineres ved acyclovirbehandling (400 mg × 2 daglig peroralt) fra umiddelbart før til umiddelbart efter forventet neutropeniperiode.

**Granulocytdefekter**

Ved granulocytdefekter forstås kvalitative mangler vedrørende neutrofile granulocytter. Defekterne kan klassificeres som kongenitte eller akvisitte. Traditionelt er granulocytdefekter synonymt med kvalitative kongenitte defekter. De kvalitative granulocytdefekter er alle meget sjældne sygdomme og hyppigst autosomale recessive tilstande (27). De kliniske manifestationer for disse er, med undtagelse af

MPO-mangel, svært øget modtagelighed for bakterie- og svampeinfektioner, men med forskellige kliniske billeder, som i sig selv kan give et fingerpeg om den tilgrundsiggende lidelse. Sygdommene debuterer som hovedregel i tidlig barnealder, hvorfor diagnosen oftest stilles i pædiatrisk regi. Kun kronisk granulomatøs sygdom er gennemgået, mens de mere sjældne er tabelleret (Tabel 8).

**Kronisk granulomatøs sygdom (CGD)**

CGD er defineret ved granulocytters og monocytters manglende evne til at producere mikrobicide, reducerede iltforbindelser såsom superoxidioner og brintperoxid. Findes i en X-bundet og en recessiv form.

**Diagnose.** Stilles ved NBT-test, der kan udføres på en enkelt dråbe blod. Hos normale vil aktivering af NADPH-oxidase resultere i udfældning af blå formazanpartikler i granulocytten (ses i mikroskopet). Alternativt kan måles chemiluminescence, superoxidion- eller brintperoxidproduktion i isolerede granulocytter (mere kvantitativt). Diagnosen bør suppleres med identifikation af den molekyllære defekt.

**Behandling.** Symptomatisk behandling ved infektioner. Der er indikation for bactrim-profylakse og  $\gamma$ -interferonbehandling, der begge er vist at nedsætte infektionshypigheden. Den kønsbundne form er klinisk mere alvorlig end den recessive, og har afgivet indikation for allogen knoglemarvstransplantation. Sygdommen er ideel til gentterapi, men resultaterne heraf er endnu skuffende. Først og fremmest er rådgivning og prænatal diagnostik vigtig.

- G-CSF er indiceret ved symptomgivende benigne granulocytopenier og ved kemoterapi, hvor planlagte behandlinger ikke kan gennemføres pga. neutropeni.
- Kronisk benign neutropeni er en udelukkelsesdiagnose og medfører sædvanligvis ikke symptomer og skal derfor ikke behandles.
- Ved infektion hos neutropene patienter startes bredspekteret antibiotisk behandling før mikrobiologisk agens er identificeret.

Tabel 8. *Granulocytdefekter (undtagen kronisk granulomatøs sygdom).*

Sygdom	Diagnose	Behandling
Myeloperoxidase-mangel	Negativ peroxidasereaktion i granulocytter, ingen MPO i serum	Ingen behandlingsbehov
Leukocyte adhesion deficiency	Nedsat CD11b-ekspression på granulocytter ved flowcytometri	Antibiotika, evt. allogen knoglemarvstransplantation
Specific granule deficiency	Små sekundære granula i granulocytter, nedsat serum laktoferrin	Antibiotika
Chediak-Higashi syndrom	Abnormt store granula i granulocytter og lymfocytter	Antibiotika, evt. C-vitamin Allogen knoglemarvstransplantation
Hyper-IgE syndrom (Jobs syndrom)	Knogleanomalier i ansigt, eksem, højt IgE	Antibiotika

## BENIGNE TROMBOCYTOPENIER

Der skelnes traditionelt mellem tilstande med nedsat trombocytproduktion og accelereret trombocytdestruktion. Øget trombocyttab ved store blødninger eller som led i dissemineret intravaskulær koagulation er ikke medtaget her.

### Reduceret trombocytproduktion

Reduceret trombocyt (TC)-produktion ses ved en række sjældne medfødte, ofte *arvelige syndromer*. Erhvervet produktionssvigt kan være første tegn på begyndende *aplastisk anæmi*, som kan være medikamentel. Selektivt TC-produktionssvigt ses ved *amegakaryocytisk trombocytopeni*, der kan betragtes som en parallel til *pure red cell aplasia*. Isoleret trombocytopeni kan ses ved *vitamin B<sub>12</sub>-mangel*. Den hyppigste årsag til trombocytopeni (oftest moderat) i denne gruppe er *leverparenkym sygdom*, især levercirrose, hvor der dog oftest er tale om en kombination af forkortet TC-levetid, eventuel TC-deponering i en forstørret milt, samt svigtende TC-produktion. Vedholdende indtagelse af alkohol bidrager ofte til sidstnævnte.

*Diagnosen* af disse tilstande er baseret på det kliniske billede kombineret med en knoglemarvsundersøgelse, hvor der ses få eller ingen megakaryocytter. Ved megaloblastær anæmi ses evt. mangel på cobalamin eller folinsyre.

*Behandling*. De arvelige former kan ikke behandles, og erhvervet amegakaryocytisk trombocytopeni må ofte behandles med immunosuppressiv behandling som ved aplastisk anæmi (se denne). Ellers rettes behandlingen mod grundlidelsen.

### Accelereret trombocytdestruktion

#### *Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP)*

ITP skyldes en immunbetinget trombocytdestruktion (28). Man skelner traditionelt mellem *akut* og *kronisk ITP*. Førstnævnte ses typisk hos børn, sidstnævnte hos voksne. En forudgående infektionssygdom og akut indsættende hæmorrhagisk diatese med en lav trombocyt-koncentration (fx  $<10 \times 10^9/l$ ) vækker mistanke om akut ITP, som oftest remitterer spontant. Efter 6 måneders trombocytopeni kaldes sygdommen kronisk.

*Diagnosen* ITP hviler på udelukkelse af andre årsager til trombocytopeni fx SLE, hiv-infektion, kronisk leversygdom, myelodysplastisk syndrom og fosfolipidantistofsyndrom. Mikroskopi af udstrygningspræparat fra perifert blod bør udføres for at udelukke *mikroangiopatisk hæmolyse*, særlig TTP/HUS (hvor man vil se schistocytter) og *pseudotrombocytopeni*. Sidstnævnte er et betydningsløst fænomen, som skyldes agglutination af trombocytterne under tilstedeværelse af antikoagulant EDTA eller ved henstand af blodprøven i kulde. Trombocytælling på citrat-antikoaguleret blod kan udføres for at konfirmere trombocytopenien. Undersøgelser til påvisning af trombocytbundet antistof er teknisk vanskelige og resultaterne ofte svære at tolke. Hidtil har metoderne således været sensitive, men uspecifikke. Der hersker ikke fuld enighed om værdien af knoglemarvsundersøgelse ved mistanke om ITP. Hos børn og unge, hvor diagnosen forekommer oplagt, vil de færreste finde indikation for denne undersøgelse. Bør dog gennemføres for planlagt splenektomi samt hos ældre patienter, især for at udelukke et my-

elodysplastisk syndrom. Ved ITP vil man finde et øget eller normalt antal megakaryocytter i knoglemarven. Metoder til måling af unge »retikulerede« trombocytter findes, men har ikke fundet rutineanvendelse. Forstørret milt er ikke karakteristisk for ITP.

*Behandling af kronisk ITP (voksne)*. Der er kun få og små kontrollerede undersøgelser vedrørende ITP-behandling. Behandlingsindikationen bestemmes især af symptomernes sværhedsgrad, i nogen grad tillige af trombocyt-koncentrationen. Behandlingsmålet er ikke at opnå remission, men at undgå blødning. Ved en TC-koncentration  $>50 \times 10^9/l$  vil behandling sjældent være indiceret. Ved en TC-koncentration på  $30-50 \times 10^9/l$  og fravær af symptomer vil der oftest heller ikke være behandlingsindikation. Sådanne patienter bør følges, i begyndelsen tæt med regelmæssige blodprøvekontroller. Ved en TC-koncentration  $<30 \times 10^9/l$  vil de fleste anse behandling for indiceret, uanset om der er symptomer eller ej. Ved blødningssymptomer ud over diskret slimhinde- og hudblødning, vil der altid være behandlingsindikation.

Den initiale ITP-behandling består i prednisolon, initialt 1-2 mg/kg dgl. med langsom aftrapning over 2-4 mdr. efter et par ugers behandling. 75-85% af patienterne vil recidivere under eller efter udtrapningen, og der vil herefter være behov for et nyt behandlingsforsøg, hvis karakter især vil afhænge af patientens alder, almentilstand og symptomer.

Hos de fleste vil næste trin være *splenektomi* (se afsnit om forholdsregler ved splenektomi), som vil normalisere trombocyt-koncentrationen hos 60-70% og hæve niveauet hos hovedparten af resten. Blandt disse vil en del klare sig længe (varigt?) med et reduceret, men acceptabelt TC-koncentrationsniveau, hvoraf nogle efterhånden vil opnå spontan remission, medens andre vil have behov for periodisk behandling med fx prednisolon eller anden behandling. Der er holdepunkter for, at en hurtig og kraftig TC-koncentrationsstigning postoperativt efterfølges af et langvarigt respons. De patienter som ikke skønnes at kunne tåle, som ikke ønsker splenektomi, som ikke har haft effekt af splenektomi eller som har udviklet recidiv efter splenektomi (15-20%), kan byde på terapeutiske udfordringer (29). Ved scintigrafisk undersøgelse vil man kunne afsløre tilstedeværelse af en bimilt hos 10-15% af de splenektomerede. Bisplenektomi vil normalisere TC-koncentrationen hos 10-30% og øge TC-koncentrationen hos ca. halvdelen af de resterende patienter. Tilbage bliver en gruppe på 10-20% af ITP-patienterne, som kræver langvarig, evt. vedvarende behandling. Prednisolon er kun et attraktivt behandlingstilbud hos patienter, som kan klare sig med lave doser. *Cyklofosamid*, oftest givet peroralt, 50-100 mg dgl., øger TC-koncentrationen hos ca. to tredjedele. Stoffets mutagene egenskaber skal erindres og stoffet bør forsøges aftrappet efter måneders behandling. *Azatioprin* i doser på 50-150 mg daglig bevirker en tydelig TC-koncentrationsøgning hos 40-50% af patienterne, ofte efter måneders behandling. Ca. 20% af patienterne vil på længere sigt opnå en normalisering af TC-koncentrationen. Det Fc-receptorblokerende syntetiske androgen Danazol (100-600 mg dgl.) har vist varierende responsrater. Er kontraindiceret ved tegn på leverparenkympåvirkning. *Kombinationskemoterapi* vil oftest være effektiv, men er sjældent indiceret. *Andre behand-*

*lingsformer* med ofte anekdotiske meddelelser om effekt er Dapson (75-100 mg daglig), højdosis dexametason (40 mg i 4 dage hver 4. uge), interferon- $\alpha$  (3 mio. i.e. 3 gange ugentlig i 4 uger), cyclosporin A (5 mg/kg/dag), vincristin (1-2 mg i.v./uge), C-vitamin (2 g daglig) og plasmaferese. På det seneste er lovende resultater opnået ved behandling med det monoklonale anti-CD20 B-lymfocyt-antistof Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> gentaget én gang ugentligt i 4 uger). Det skal betones, at man i tiltagende grad er blevet opmærksom på, at mange ITP-patienter i den beskrevne »restgruppe« klarer sig fint med en lav trombocyt-koncentration, samt at næppe helt få af disse patienter vil opnå en spontan bedring evt. remission.

Ved kraftig blødningstendens, hvor hurtig behandling er påkrævet, evt. præoperativt, bør højdosis immunglobulin (IVIG)-infusion overvejes, da trombocyt-koncentrationen hos de ca. 75%, som responderer, oftest vil begynde at stige inden for det første døgn. Doser: IVIG: 1-2 g/kg fordelt over 1-4 døgn. TC-transfusion, som i sagens natur sjældent er særlig virksom, er kun indiceret ved kraftig blødning. I den situation bør supplerende behandling med fibrinolysehæmmer (cykokapron) også overvejes. Indgift af anti-D til rhesuspositive individer er effektivt hos nogle.

*Trombocytopeni hos gravide.* Ved den normale graviditet falder TC-koncentrationen ca. 10%, tydeligst i sidste trimester. Ca. 8% oplever et større TC-koncentrationsfald. Ca. tre fjerdedele af disse kvinder har såkaldt *incidental trombocytopeni*, hvis årsag ikke er klarlagt. TC-koncentrationen, som er lavest mod graviditetens slutning, ligger oftest på  $100-150 \times 10^9/l$  og aldrig under  $70 \times 10^9/l$ . Tilstanden er asymptomatisk og ikke behandlingskrævende, remitterer spontant få uger efter fødslen. Disse mødres børn får ikke trombocytopeni. Hos den resterende fjerdedel af de trombocytopeniske kvinder er *hypertensiv sygdom*, inkl. præeklamsi og det beslægtede *HELLP-syndrom* (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), langt hyppigst. *ITP-patienterne* udgør således kun 3%. ITP er dog klinisk betydningsfuld, fordi trombocytopenien kan være udtalt, og fordi barnet også kan være trombocytopenisk. Nylige undersøgelser har vist, at ITP under graviditet har et gunstigere forløb og derfor kræver mindre aktiv behandling end tidligere antaget (30). Den materielle morbiditet er beskeden. Behandlingen, som ikke påvirker fostrets TC-koncentration, består af prednison eller IVIG. Der er ikke holdepunkter for, at kortikosteroider påvirker fosteret, men behandlingen kan øge risikoen for hypertension og præeklamsi, hvorfor de fleste vil foretrække IVIG. De fleste finder indikation for behandling ved trombocyt-tal  $<30 \times 10^9/l$ . IVIG-infusion hver 3.-4. uge vil give en sikker TC-koncentrationsøgning hos to tredjedele. Hos de resterende vil der være indikation for steroidbehandling. Kun meget sjældent vil der være indikation for splenektomi, som i så fald helst gennemføres i 2. trimester. Ca. 10% af ITP-patienternes børn vil have en TC-koncentration  $<50 \times 10^9/l$ , hos ca. 4% vil den være  $<20 \times 10^9/l$ . Man skal være opmærksom på, at barnets trombocyt-koncentration oftest falder i dagene efter fødslen, med nadir efter 2-3 dage og normalisering få dage senere. Det er de flestes opfattelse, at TC-tælling ved invasiv blodprøvetagning fra fosteret er for risikabel og

upålidelig og ikke er indiceret. Der er ingen holdepunkter for, at ITP-sygdommen i sig selv giver indikation for sectio. Såfremt der er indikation for at behandle barnets trombocytopeni, foretrækkes IVIG. Det er ikke muligt at forudsige barnets TC-koncentrationsniveau ud fra materielle sygdoms-karakteristika. Størst prædiktiv værdi har tidligere fødsel af et trombocytopenisk barn. Tidligere ITP hos evt. splenektomeret moder øger ikke sikkert risikoen for trombocytopeni hos barnet.

*Alloimmun neonatal trombocytopeni (AINT).* Denne sjældne tilstand med ofte svær trombocytopeni hos det nyfødte barn udløses ved materiel produktion af antistoffer mod TC-specifikke antigener (oftest HPA-1a-antigenet), som moderen ikke har, men som fosteret/barnet har arvet fra faderen, dvs. en tilstand, der svarer til erythroblastose. *Diagnosen* kræver serologisk udredning. Forekommer ikke sjældent i første graviditet. *Behandlingen* består i tilførsel af forligelige trombocytter, evt. vaskede trombocytter fra moderen, samt IVIG. Tilstanden kan være vanskelig at skelne fra svær trombocytopeni hos et barn født af en moder med mild, ikke tidligere kendt ITP, men svær hæmorrhagisk diatese taler for AINT.

#### *Andre trombocytopenier*

*Medikamentel trombocytopeni.* Medikament-inducerede antistoffer rettes hyppigere mod trombocytter end mod andre af blodets celler. Trombocytopeni er hyppigst set efter behandling med guldpræparater, kinidin, sulfametoxazol og heparin. Sidstnævnte kan via en binding af immunkomplekser af heparin-pladefaktor 4-kompleks og antistof rettet herimod til trombocytens Fc-receptor forklare den sjældent forekommende, men frygtede ledsagende hæmostaseaktivering med tromboemboliske komplikationer som resultat (31). *Behandling* af disse trombocytopenier er seponering af stoffet. Ved mistanke om heparinforårsaget trombose må der ikke anvendes K-vitamin-antagonister, som forværrer trombosen (hæmmer dannelsen af protein C), men derimod trombin-hæmmeren lepidurin.

*Post-transfusionspurpura (PTP)* er en sjældent optrædende transfusionskomplikation, som udløses af en reaktion mellem TC-specifikke antistoffer hos patienten og tilsvarende TC-antigen (oftest HPA-1a-antigenet) i de tilførte trombocytter, muligvis ledsaget og efterfulgt af syntese af autoantistoffer rettet mod patientens egne trombocytter. Optræder hyppigst hos HPA-1a-negative postmenopausale kvinder, der tidligere har dannet TC-specifikke allo-antistoffer i forbindelse med graviditet eller transfusion. Tilstanden optræder karakteristisk ca. en uge efter den udløsende transfusion. Påvisning af TC-specifikke allo-antistoffer i patientens serum sikrer diagnosen. *Behandlingen* af den ofte svære hæmorrhagiske diatese er IVIG og kortikosteroid. Plasmaferese kan overvejes i den akutte fase, hvor transfusion med forligelige trombocytter ofte har tvivlsom effekt.

*Trombocytopeni ved infektioner.* Ved selv ukomplicerede virale infektioner er let, forbigående trombocytopeni ikke sjældent. Ved sværere infektioner, fx sepsistilstande, er let til moderat trombocytopeni også hyppig. Kan være led i et DIC-

syndrom, som altid må overvejes ved sværere trombocytopeni. Ca. 40% af hiv-patienter får på et eller andet tidspunkt en ITP-lignende trombocytopeni. De fleste postinfektive trombocytopenier er selvbegrænsende. Antiviral behandling ved hiv vil ofte øge eller normalisere TC-koncentrationen. IVIG kan være en behandlingsmulighed. Prednisolon bør undgås på grund af den øgede risiko for opportunistiske infektioner.

#### Arvelige trombocytopeni- og trombocytopenitilstande

Der er beskrevet en række sjældne arvelige former for trombocytopeni, hvor der ikke er specifikke behandlingsmuligheder. *Trombocytopeni med radiusaplasi* (TAR-syndromet) er præget af bilateral radiusaplasi, evt. af andre skeletabnormiteter og medfødte misdannelser i øvrigt. Trombocytopenien er mest udtalt i spædbarns- og barnealderen. Ved *May-Hegglin-anomalien* er trombocytopenien – som ikke er obligat – sjældent udtalt. Trombocytterne er abnormt store, og leukocytterne indeholder karakteristiske inklusionslegemer. Ved *Alport-syndromet* kan ses svær trombocytopeni ledsagende nefritis og døvhed. Nyresygdommen dominerer sygdomsbilledet. *Wiskott-Aldrich-syndromet* er et kønsbundet recessivt nedarvet syndrom, som kan bestå af triaden trombocytopeni, eksem og immundefekt. Disse patienters trombocytter er defekte. Det er trombocytterne også ved de sjældne, autosomt recessivt nedarvede sygdomme *Bernard-Souliers syndrom* og *Glanzmanns trombasteni*. Mistanke om en defekt trombocytfunktion vækkes især af et misforhold mellem blødningsmanifestationernes styrke og blodets trombocyt-koncentration. Blødningstiden vil i disse tilfælde være forlænget.

- Diagnosen ITP er baseret på lavt pladetal kombineret med normal knoglemarvsundersøgelse og udelukkelse af andre årsager.
- Primærbehandling af ITP er højdosis prednisolon til effekt med gradvis aftrapning ved effekt over 2-3 måneder. Ved recidiv foretages splenektomi. Hvis dette ikke er tilrådeligt, eller hvis der ikke er effekt, vil cyklofosamid eller imurel ofte være næste valg. Det er usikkert om en af de mange andre metoder bør prioriteres højere.
- Et acceptabelt behandlingsmål hos patienter med kronisk ITP er trombocytantal  $>30 \times 10^9/l$ .
- Langt den hyppigste årsag til let trombocytopeni hos gravide er den klinisk betydningsløse *incidental trombocytopeni*. Trombocytter  $<30 \times 10^9/l$  uden anden årsag må opfattes som ITP og behandles med højdosis IgG.

#### DE KRONISK MYELOPROLIFERATIVE SYGDOMME

*Definition.* Det kroniske myeloproliferative syndrom omfatter sygdommene polycythaemia vera (PV), essentiel trombocytose (ET), kronisk myeloid leukæmi (CML) og idiopatisk myelofibrose (IMF). De kroniske myeloproliferative sygdomme,

som er beskrevet i dette indlæg, omfatter de samme sygdomme, men ikke CML. Sygdommene er samlet under fællesbetegnelsen det kroniske myeloproliferative syndrom pga. de mange kliniske fællestræk, herunder bl.a. hyppig forekomst af trombohæmorrhagiske komplikationer, overgangformer med udvikling af myelofibrose og terminalt undertiden leukæmisk transformation (32).

#### Polycythaemia vera

Ved PV er symptombilledet primært forklaret ved en kompliceret mikrocirkulation som følge af en øget total erytrocytmasse og ofte også store cirkulerende trombocytter eller trombocyttagregater (33).

*Diagnostik.* Diagnosen PV skal altid overvejes hos patienter med en forhøjet hæmatokrit og må adskilles over for især sekundær polyglobulinæmi på baggrund af hjertelunge-lidelser med ledsagende arteriel hypoksi, samt forhøjet hæmatokrit som følge af dehydrering eller diuretisk behandling. Sjældent optræder erythrocytosen sekundært til erythropoietinproducerende renalcellecarcinom eller hepatom. Patienter med polycythaemia spuria (stress-polycythaemi) har normalt erythrocytvolumen og nedsat plasmavolumen. Diagnosen er let hos de patienter, som debuterer med pancytose, men vanskeligere ved isoleret erythrocytose. De diagnostiske kriterier ved PV er skitseret i **Tabel 9**. Differentialdiagnostik over for de øvrige kroniske myeloproliferative sygdomme fremgår af **Tabel 10**.

*Behandling.* Den primære behandling omfatter *venesektion*, idet der sigtes mod hæmatokritværdi på 0,43-0,45 ved venesektioner daglig eller hver anden dag (ca. 500 ml per venesection) (34). Hos ældre og patienter med svær hjertesygdom bør der substitueres med isoton NaCl og kun blodtappes 200-300 ml et par gange om ugen for at undgå ubehag og i sjældne tilfælde provokation af trombose. Når anførte hæmatokritværdi er opnået, kontrolleres hæmatologiske værdier i starten ca. én gang om måneden og senere med længere intervaller.

Patienter, som kun behandles med venesektion, har, især inden for de første tre år, en betydeligt øget såvel arteriel som venøs trombose-risiko. Monoterapi med venesektion vil med årene medføre tiltagende trombocytose og tiltagende splenomegali, der – som postpolycythaemisk myelofibrose – optræder tidligere og hyppigere hos patienter som kun veneseceres. Selvom venesektionen medfører eller forværrer en jernmangelstilstand gives ikke jernsubstitution, som vil øge venesektionsbehovet.

Høj alder (>60 år), tidligere tromboetilfælde eller særligt højt venesektionsbehov samt tiltagende trombocytose og splenomegali vil afgive indikation for at supplere med cyto-reduktiv behandling. Uafhængigt af aldersgruppe vil andre indikationer for *cytoreduktiv behandling* være svær hudkløe, hypermetabole gener, knoglesmerter samt dårlig venøs adgang.

Behandlingsmålet ved cytoreduktion er et trombocytantal  $<400 \times 10^9/l$ . Behandling med *hydroxyurea* i en dosis på 0,5-2 g/dag kontrollerer effektivt hæmatokritværdien, leuko- og trombocytallet. Hyppigheden af trombosekomplikationer reduceres, når man sammenligner med patienter der kun be-

Tabel 9. *Diagnosekriterier for polycytemia vera.*

Kategori A	
A1.	Øget totalt erythrocytvolumen
A2.	Udelukkelse af sekundær polyglobuli
A3.	Palpabel splenomegali
A4.	Klonalitetstest (fx abnorm kromosomanalyse)
Kategori B	
B1.	Trombocytal $>400 \times 10^9/l$ (uden samtidig feber/infektion/inflammation)
B2.	Neutrocytose $>10 \times 10^9/l$ (uden samtidig feber/infektion/inflammation)
B3.	Splenomegali verificeret med pålidelig non-invasiv metode
B4.	Subnormalt serumerythropoietin eller karakteristisk BFU-E-kolonivækst.

For diagnosen PV kræves: A1 + A2 + A3 eller A4, eller A1 + A2 + 2 B-kriterier.

handles med venesektion. Behandlingen indebærer måske en beskedent risiko for udvikling af akut leukæmi, især hvis der forudgående eller efterfølgende er behandlet med alkylende cytotatika. Behandlingsalternativer ( $\alpha$ -interferon, anagrelid) bør derfor overvejes hos yngre patienter.

Behandling med *IFN- $\alpha$*  reducerer hos 60-80% af patienterne i løbet af måneder effektivt hæmatokritværdien og trombocytallet med samtidig reduktion i miltstørrelsen. Behandling med *IFN- $\alpha$*  er særlig effektiv over for hudkløen, som sjældent aftager under behandling med hydroxyurea. Startdosis vil typisk være lav ca. 1-3 mio. U s.c.  $\times 3$ /uge med eventuel dosisøgning efter 1 måned til 3-5 mio. U  $\times 3$ /uge.

*Anagrelid* (Agrylin<sup>®</sup>) er en selektiv hæmmer af trombopoiesen og anvendes både i behandlingen af essentiel trombocytose og PV. Dosis er 0,5-1 mg  $\times 3$  daglig. Behandling med *alkylende stoffer eller <sup>32</sup>P* er forbundet med en øget risiko for udvikling af akut leukæmi og kan ikke anbefales.

*Trombocyttaggregationshæmmende behandling.* Det er uafklaret om lavdosis acetylsalicylsyre (150 mg/daglig) kan nedsætte den øgede tromboiserisiko, men behandlingen vil foreløbig blive anbefalet til patienten med tidligere trom-

boser, kardiovaskulær sygdom eller disposition hertil (fx DM, hypertensio arterialis, rygning). Ved mikrocirkulationsforstyrrelser, herunder bl.a. sårddannelser på fingre og tær samt erytromelalgi vil acetylsalicylsyre altid være velindiceret. Acetylsalicylsyrebehandling i kombination med dipyridamol er forbundet med en betydelig øget forekomst af ofte svær blødning fra mave-tarm-kanalen og derfor kontraindiceret.

Velbehandlet er prognosen for PV tæt på den forventede sammenlignet med normalbefolkningen. Hvis alkylende stoffer undgås, vil kun få procent udvikle AML. Efter 10-15 års sygdomsforløb vil ca. 15% udvikle postpolycytemisk myelofibrose, som har en dårlig prognose med forventet få års overlevelse og ofte terminal leukæmiudvikling.

### Essentiel trombocytose

Myeloproliferativ tilstand karakteriseret ved isoleret trombocytforhøjelse.

*Diagnostik.* Diagnosen hviler på eksklusion af anden kronisk myeloproliferativ sygdom og reaktiv trombocytose (Tabel 10 og Tabel 11). Den reaktive trombocytose er oftest  $<1.000 \times 10^9/l$  og er ledsaget af andre fasereaktantforhøjelser. Jernmangel må udelukkes som årsag til trombocytose. Udelukkelse af kronisk myeloid leukæmi kræver kromosomundersøgelse på knoglemarvsceller.

*Behandling.* Beslutningen om at indlede cytoreduktiv behandling ved essentiel trombocytose vanskeliggøres af, at der er en dårlig korrelation mellem trombocytniveauet og tromboiserisikoen. Der er dog almindelig konsensus om at indlede behandling hos patienter med akut trombotisk eller hæmoragisk komplikation, samt forebyggende til patienter  $>60$  år og til patienter med tidligere trombose og/eller blødning uanset alder (35). Desuden vil de fleste vælge at indlede profylaktisk cytoreduktiv behandling til patienter med trombocytal  $>1.500$ -( $2.000$ )  $\times 10^9/l$ , idet alvorlig hæmoragi især ses hos patienter med trombocytal  $>1.500 \times 10^9/l$ . Behandlingsmålet ved cytoreduktiv behandling er et trombocytal under  $600 \times 10^9/l$  (36).

Tabel 10. *Differentialdiagnostiske kendetegn ved det kroniske myeloproliferative syndrom på diagnosetidspunktet.*

Parameter	Idiopatisk myelofibrose	Kronisk myeloid leukæmi	Polycytemia vera	Essentiel trombocytose
Hb	Nedsat/normal	Nedsat/normal	Øget	Normal
Leukocytal	Øget/normalt/nedsat (oftest $<50.000 \times 10^9/l$ )	Øget (oftest $>50.000 \times 10^9/l$ )	Normalt/øget (oftest $<25.000 \times 10^9/l$ )	Normal
Differentialtælling	Ofte umodne myeloide celler (alle stadier)	Myelocytter – men i øvrigt alle stadier og med fuld differentiering	Normal	Normal
Basofili/eosinofili	+/-	+	-	-
Erythrocytmorfologi	Abnorm <i>tear-drop</i> -poikilocytose	Normal	Normal – evt. mikrocytær, hypokrom	Normal
Trombocytal	Normalt/nedsat/øget	Normalt/øget	Normalt/øget	Øget
Philadelphia-kromosom	- *	+	- *	- *

\* I sjældne tilfælde kan Ph<sup>+</sup> CML debutere i en forklædning, der imiterer IMF, PV eller ET. Derfor er kromosomanalyse vigtigt hos alle patienter mistænkt for kronisk myeloproliferativt syndrom, idet sådanne sjældne former klassificeres og behandles som CML.

Tabel 11. *Diagnosekriterier for essentiel trombocytose.*

1. Trombocytal  $>600 \times 10^9/l$
2. Normal Hb-koncentration eller normal total erytrocytmasse (mænd  $<36$  ml/kg, kvinder  $<32$  ml/kg)
3. Jern i knoglemarven
4. Intet Philadelphia-kromosom
5. Ingen knoglemarvsfibrose. Ved fibrose i knoglemarven må det kun omfatte  $<1/3$  af biopsiområdet og der må ikke samtidig være palpabel milt eller leukoerytoblastisk blodbillede
6. Reaktiv trombocytose skal være udelukket (normal SR, fibrinogen, CRP)

*Hydroxyurea* reducerer effektivt trombocytallet hos ca. 80% af patienterne (se i øvrigt afsnit om PV).

*Anagrelid* reducerer dosisafhængigt og effektivt trombocytallet hos op til ca. 90% af patienterne med dosis på 1,5-3 mg/dag. Oftest ses fald i trombocytallet inden for de første 1-2 uger. Hydroxyureas potentielle leukæmogene virkning gør anagrelid til et naturligt førstevalg hos yngre.

Behandling med *IFN- $\alpha$*  har ofte en hurtig indsættende effekt på trombocytallet. Normalisering af trombocytallet opnås hos 50-80% af patienterne inden for 1-3 måneder. Dosis i induktionsfasen (ca. 1 måned) er sædvanligvis ca. 3 MIE subkutant dagligt. Nedsættelse af IFN-startdosis reducerer bivirkninger, men maksimal behandlingseffekt indtræder senere. Behandling med IFN- $\alpha$  vil være indiceret hos yngre samt gravide med essentiel trombocytose.

Behandling med *acetylsalicylsyre* er indiceret til de patienter, som har erytromelalgi, hvor behandlingen i løbet af timer medfører symptomlindring. Herudover vil behandling være indiceret til asymptomatiske patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, tidligere trombocytose eller som har symptomer på organiskæmi samt til alle asymptomatiske patienter  $>60$  år. Behandlingen er kontraindiceret til asymptomatiske patienter med trombocytal  $>1.500-2.000 \times 10^9/l$  pga. blødningsrisiko.

For de fleste patienter er prognosen god med normal forventet levelængde. Enkelte patienter udvikler efter 10-15-års- forløb tiltagende fibrose i knoglemarven med komplicerende anæmi, men sjældent betydende splenomegali. Terminal leukæmisk transformation er sjælden.

### Idiopatisk myelofibrose (IMF)

Myeloproliferativ tilstand karakteriseret ved knoglemarvsfibrose og ekstramedullær hæmatopoiese.

**Diagnostik.** Diagnosen IMF hviler på en knoglemarvsbiopsi, som vil vise varierende grad af fibrose og øget forekomst af atypiske megakaryocytter (37). Kromosomanalyse er vigtig for at udelukke patienter med Philadelphia-kromosom-positiv CML. I det perifere blodbillede ses typisk røde blodlegemer med aniso- og poikilocytose med »tårerformer« samt umodne røde og hvide celler (leukoerytoblastose). Ved akut myelofibrose ses ingen eller minimal splenomegali og i det væsentlige normalt perifert blodbillede. De diagnostiske kriterier fremgår af **Tabel 12**.

**Behandling.** Anæmigenesen kan være kompleks, og mangel på jern, folinsyre eller vitamin B<sub>12</sub> og immunhæmolyse

må udelukkes. Behandling med *hydroxyurea* kan ved en hæmning af den klonale myeloproliferation nedsætte hypermetabolismen samt reducere forekomsten af ekstramedullære hæmopoietiske foci i bl.a. milt og lever. Behandlingsmålet bør være et leuko- og trombocytal inden for eller lavt i normalområdet. Dette indebærer ofte, at et tiltagende transfusionsbehov samt nedsat trombocytal må accepteres i en periode. Tilsvarende medfører en aftagende splenisk pooling og sequestrering af trombocytter, at et før behandlingstart nedsat trombocytal eventuelt stiger ind i normalområdet.

*Androgenbehandling* vil hos 20-30% af patienterne medføre Hb-stigning, ofte efter mere end 3 måneders behandling. Under behandlingen skal den kardiopulmonale status og leverfunktionen nøje monitoreres. I dag anvendes sædvanligvis stoffet danazol. Påvises immunhæmolytisk anæmi er *glukokortikoidbehandling* indiceret. Hos nogle patienter med hyppigt transfusionsbehov og en serum erythropoietintiter  $<ca. 100$  U/l vil behandling med *rekombinant humant erythropoietin* (EPO) kunne reducere transfusionsbehovet.

Behandling med  *$\alpha$ -interferon* medfører hos lidt under halvdelen et gunstigt behandlingsresultat, som især er opnået hos patienter i hyperproliferativ sygdomsfasen med en hypercellulær knoglemarv og trombocytose.

*Splenektomi* ved IMF er forbundet med en betydelig morbiditet og mortalitet. Behandlingen bør reserveres patienter med transfusionskrævende anæmi, refraktær over for anden behandling, svær trombocytopeni, samt patienter med gentagne blødningsepisoder fra øsofagus- eller fundusvaricer. Splenektomi er måske forbundet med en øget risiko for leukæmisk transformation.

*Miltbestråling* kan komme på tale til de patienter, hvor splenektomi skønnes for risikabelt. Behandlingen medfører først og fremmest risiko for langvarig cytopeni. *Allogen knoglemarvstransplantation* (KMT) bør overvejes tidligt i forløbet hos yngre patienter.

Forløbet af IMF er yderst variabelt. Nogle patienter har et kronisk stabilt forløb med over 5-års-overlevelse; andre er præget af moderate hypermetabole symptomer med periodevist transfusionsbehov og har oftest under 5-års-overlevelse. Prognostisk er det vigtigt, at patienter med osteomyeloclerose (»hvide knogler« radiologisk) ofte har et kronisk stabilt forløb over mange år.

Trombohæmoragiske komplikationer er hyppige, herunder især blødninger fra mave-tarm-kanalen på grund af den hyperkinetiske portale circulation med udvikling af portal hypertension og øsofagusvaricer, men også hypertensiv gastro- og enteropati med bl.a. ulcera i ventrikel og duodenum. Patienter må overvåges nøje efter kirurgiske indgreb, specielt for kapillærblødning.

Tabel 12. *Diagnosekriterier for kronisk idiopatisk myelofibrose.*

1. Anæmi med leukoerytoblastisk blodbillede og *tear-drop*-poikilocytose samt pladepolymorfi
2. Splenomegali
3. Knoglemarvsfibrose med øget antal megakaryocytter, oftest med varierende dysplasi. Philadelphia-kromosom negativt

- Behandlingsmålet for venesektiobehandling ved PV er hæmatokrit <0,45.
- Cytoreduktiv behandling bør altid anvendes hos patienter >60 år, ved tidligere trombose tilfælde eller særligt højt venesektiobebehov, ved tiltagende trombocytose samt ved betydelig splenomegali. Behandlingsmål er trombocytaltal <400 × 10<sup>9</sup>/l.
- Som cytoreduktiv lægemiddel anvendes hydroxyurea. Leukæmirisikoen ved dette stof er uafklaret, men under alle omstændigheder lav. På grund af denne potentielle risiko kan α-interferon eller anagrelid anbefales som alternativ hos yngre. Det samme gælder hos patienter tidligere behandlet med alkyliserende lægemidler.
- Lavdosis acetylsalicylsyre kan anbefales ved tidligere trombose, kardiovaskulær sygdom eller disponering for dette samt ved erytromelalgi.
- Behandlingsmålet ved essentiel trombocytose er trombocytaltal <600 × 10<sup>9</sup>/l.

#### INDIKATIONER OG FORHOLDSREGLER VED SPLENEKTOMI FOR BENIGNE HÆMATOLOGISKE SYGDOMME

Ved benigne hæmatologiske sygdomme med dominerende miltmanifestationer kan der opstilles indikationer for splenektomi. Beslutningsgrundlaget *when in doubt, take it out* er derfor ikke længere aktuelt (38). En række hereditære hæmolytiske sygdomme afhjælpes betydeligt ved splenektomi. Vigtigst er *hereditær sfærocytose* og *pyrovaikinasemangel*.

Autoimmun hæmolytiske sygdomme er hyppige indikationer for terapeutisk splenektomi. Eksempler er immunhæmolyse som følge af varmeantistof og *kronisk idiopatisk trombocytopenisk purpura*, hvor immunsuppressiv behandling har været utilstrækkelig. Andre sjældne indikationer er Feltys syndrom, Gauchers sygdom, hypersplenisme ved Leishmaniasis m.m. *Diagnostisk splenektomi* udføres ved mistanke om hæmatologisk sygdom ligesom *splenektomi* ved traumatisk miltlæsion er almindelig.

*Splenektomi.* Ved splenektomi fjernes uigenkaldeligt et for organismen vigtigt immunologisk organ, hvorved kroppens evne til at detektere og fjerne blodbårne infektioner med bakterier, virus og parasitter svækkes. Ved splenektomi fjernes også kilden til en væsentlig antistofdannelse, som har patogenetisk betydning for ITP og autoimmun hæmolyse.

*Postsplenektomisyndrom.* Store kliniske undersøgelser har demonstreret, at der med øget hyppighed efter splenektomi ses livstruende septiske infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier, hyppigst pneumokokker, meningokokker og *Haemophilus influenzae*.

Infektionerne optræder sædvanligvis i de første år efter splenektomi og hyppigst hos børn splenektomeret i den tidlige barnealder, hvorfor dette i videst mulig omfang må undgås. Efter splenektomi pga. traumatisk ruptur ses post-

splenektomisepsis kun hos 0,2% af de opererede, mens frekvensen er meget højere (5-25%) hos patienter splenektomeret pga. hæmatologisk sygdom (hereditær sfærocytose, morbus Hodgkin mv.). Denne forskel skyldes formentlig, at der sker udsæd af miltvæv i peritoneum ved splenektomi pga. traumatisk ruptur (39).

*Vaccination.* For at nedbringe frekvensen af postsplenektomisepsis foretages vaccination med *pneumokokpolysakkarid* (blandingsvaccine bestående af polysakkarider fra de 23 hyppigst forekommende virulente pneumokoktyper) (40). Vaccinationen bør ved planlagt splenektomi udføres mindst 14 dage forud for indgrebet. Revaccination kan blive nødvendig; indikationen baseres på måling af specifikke pneumokokantistofniveauer efter 5 år. På baggrund af resultatet vil Statens Serum Institut tilråde evt. revaccination. Foreløbige resultater viser, at risikoen for postsplenektomisepsis reduceres væsentligt ved denne vaccination.

Vaccination mod *Haemophilus influenzae type B* tilrådes til alle splenektomerede børn i alderen 2-15 år. Revaccination er ikke påkrævet. Vaccinationseffekten hos voksne er uafklaret.

Splenektomerede patienter, som ikke er vaccineret før splenektomi, bør vaccineres ved første lejlighed efter splenektomien og bør være informeret herom. Patienterne bør medgives et splenektomikort. Patienterne skal være informeret om at søge lægehjælp så snart som muligt ved temperaturstigning over 38,5°C. Endelig anbefales iværksættelse af tidlig peroral penicillinbehandling, hvorfor det er hensigtsmæssigt, at patienterne udstyres med et mindre lager af penicillintabletter. En operationel måde vil være at patienten tager 1 mio. enheder phenoxymethylpenicillin og søger læge snarest muligt derefter. Ved penicillinallergi kan der tages 500 mg erytromycin. I sygehusregi bør splenektomerede febrile patienter sættes i intravenøs penicillinbehandling efter forudgående bloddyrkning.

Der er fortsat en række personer, som er splenektomeret for mange år siden. Vaccination er dog stadig indiceret, idet risikoen for fulminant infektion persisterer uden tidsbegrensning efter splenektomien.

*Elektiv splenektomi* bør udføres af kirurger med særlig erfaring på området. Der foregår en stadig udvikling i den kirurgiske teknik. Laparoskopisk splenektomi vinder også indpas.

#### *Splenektomi hos trombocytopeniske patienter*

Risikoen for blødning nedsættes, hvis forbehandlingen kan medføre stigning i trombocytaltallet til mere end 50 mia./l. Ved ikke-ITP-patienter anvendes trombocyttransfusion. Ved ITP kan behandling med prednisolon være effektiv; ellers vil behandling med højdosis intravenøs immunglobulin kunne medføre en opbremsning af destruktionen af trombocytter, så det operative indgreb kan foregå med et rimeligt trombocytaltal (se afnit om ITP). Trombocyttransfusion har kun en meget kortvarig effekt, idet de tilførte trombocytter hurtigt vil blive destrueret i milten. Undertiden er det nødvendigt at tilføre trombocytter kontinuerligt i forbindelse med operation.

- Alle patienter bør pneumokokvaccineres ca. 14 dage før elektiv splenektomi; ellers umiddelbart efter. Indikationen for revaccination vurderes hvert 5. år ved antistofundersøgelse (SSI).
- Penicillin bør gives ved mindste mistanke om infektion i øvre luftveje.

### HEREDITÆR HÆMOKROMATOSE

Hereditær hæmokromatose (HH) er en autosomal recessiv sygdom betinget af et jernoverskud i kroppen som følge af en øget jernabsorption fra tarmen (41, 42).

*Diagnose.* Ved mistanke om HH kan følgende diagnostiske strategi anbefales:

1. Primær vurdering af jernmætning af transferrin er vigtig. Hvis denne <55% hos mænd og <50% hos kvinder, er HH næppe sandsynlig, men ved værdier over disse gentages undersøgelsen fastende og der måles S-ferritin.
2. Hvis fundet reproduceres, foretages genotypeundersøgelse.
3. Hvis de klassiske mutationer findes (homozygoti for Cys282Tyr eller dobbelt heterozygoti for Cys282Tyr og His63Asp) og S-ferritin er forhøjet, kan behandling med venesection startes.
4. Hvis der ikke findes de klassiske mutationer og/eller S-ferritin er normalt eller hvis der foreligger mistanke om anden årsag til jernoverskud, kan leverbiopsi hjælpe til diagnosen. Leverbiopsi har ud over dette først og fremmest prognostisk betydning, idet påvisning af fibrose udsiger en dårligere prognose uanset behandling. Desuden er leverbiopsi nødvendig ved mistanke om hepatocellulært carcinom.

*Behandling.* Hovedbehandlingen er gentagen venesection med en halv liter blod per gang, gerne én gang ugentlig ellers hver anden uge. Herved fjernes per halve liter blod ca. 250 mg jern. Hæmoglobinen bør ikke falde under 7,5 mmol/l hos mænd og 6,5 mmol/l hos kvinder. Anæmi-problemer er sjældent et problem, men træthed kan nødvendiggøre en tappepause. Der bør kunne tappes mere end 5 g jern over 20 uger (20 tapninger) uden hæmoglobinproblemer. I modsat fald bør diagnosen endnu en gang overvejes.

Målet for disse tapninger er et S-ferritin <50 µg/l og normalisering af jernmætningen. Derefter kan tilstanden vedligeholdes med tapning 3-6 gange om året.

Mange patienter, specielt mænd, har hypofysær hypogonadisme og alle må screenes for dette. Venesection tåles bedre efter testosteronsubstitution. Hjertesymptomer kan blive bedre, og insulinbehovet kan undertiden reduceres efter en vellykket behandling. Ledsymptomer bedres typisk ikke af tapningerne. Hvis patienter med HH pludselig udvikler tiltagende leverpåvirkning, bør man overveje udvikling af hepatocellulært carcinom (undersøg α-fetoprotein i serum og foretag evt. leverbiopsi).

Velbehandlede patienter, som ikke har udviklet organska-

der, har normal forventet levetid. Foreligger der organskader er levetiden reduceret, men på trods af dette lever mere end 50% af patienterne i behandling 15 år efter diagnosen. Generelt udvikler kvinder symptomer 10 år senere end mænd, og når sjældent den samme grad af jernaflejring.

*Familieundersøgelse og screening.* Efter diagnostik af en patient med HH bør der foretages familieundersøgelse primært af søskende og børn. Diagnostikken af voksne (>20 år) er som ovenfor beskrevet. Hos børn og unge <20 år udelukker normal jernmætning ikke HH. Her må der anvendes genotypebestemmelse primært. Tendensen vil formentlig gå mod genotypeundersøgelse hos familiemedlemmer. 0,25% af den danske befolkning er homozygot for Cys282Tyr-mutationen og 9,8% er heterozygot (43).

Da prognosen ved hæmokromatose i høj grad bedres ved tidlig diagnostik og behandling, er screening en tiltalende strategi, men der er en række uløste problemer før dette kan anbefales generelt. Vigtigst er, at penetransen af mutationerne synes meget lav, formentlig <1% (44).

- Diagnosen hereditær hæmokromatose kan sikres ved forekomst af høj jernmætning, af transferrin højt S-ferritin og påvisning af de klassiske mutationer.
- Behandlingsmålet for de gentagne venesectioner er S-ferritin <50 µg/l og normal jernmætning.
- Leverbiopsi har først og fremmest prognostisk betydning, men bør anvendes ved mutationsnegative tilfælde.
- Screening bør altid involvere familie i lige linje, dvs. søskende, børn og evt. forældre.

## LITTERATUR

1. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study of 100 patients. *Blood* 2000;95:1931-4.
2. Storb R, Erzion R, Anasette C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994;84:941-9.
3. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – the European Group for Blood and Marrow Transplantation Experience. *Seminars in Hematol* 2000;37:69-80.
4. Erslev AJ, Soltan A. Pure red-cell aplasia: a review. *Blood Reviews* 1996; 10:20-8.
5. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;119:385-90.
6. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052-7.
7. Chanarin I, Metz J. Diagnosis of cobalamin deficiency; the old and the new. *Brit J Haematol* 1997;97:695-700.
8. Hvas A, Ellegaard J, Nexø E. Vitamin B<sub>12</sub> treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. *Clin Chem* 2001;47:1396-404.
9. Nexø E. Hvordan diagnosticeres cobalaminmangel? *Ugeskr Læger* 1992; 154:321.
10. Smith LA. Autoimmune hemolytic anemias: characteristics and classification. *Clin Lab Sci* 1999;12:110-4.
11. Dacie J. The immune haemolytic anaemias: a century of exciting progress in understanding. *Brit J Haematol* 2001;114:770-85.
12. Rock GA, Kelton JG, Shumak KH et al. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1998;103:1031-6.
13. Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000;109:496-507.
14. Furlan M, Robles R, Galbusera Met et al. Von Willebrand Factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
15. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1991;325:393-7.
16. Palek J, Sahr KE. Mutations of the red blood cell membrane proteins: from clinical evaluation to detection of the underlying genetic defects. *Blood* 1992;80:308-30.
17. Hassoun H, Palek J. Hereditary spherocytosis: a review of the clinical and molecular aspects of the disease. *Blood Reviews* 1996;10:129-47.
18. Arya R, Layton DM, Bellingham AJ. Hereditary red cell enzymopathies. *Blood Reviews* 1995;9:165-75.
19. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-36.
20. Hillmen P, Richards SJ. Implications of recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Brit J Haematol* 2000;108:470-9.
21. Kazazian HG. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. *Sem Hematol* 1990;27:209-28.
22. Olivieri NF. The  $\beta$ -Thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
23. Higgs DR.  $\alpha$ -Thalassaemia. *Clin Hematol* 1993;6:117-50.
24. Davies SC, Oni L. Management of patients with sickle cell disease. *BMJ* 1997;315:656-60.
25. Welte K, Boxer LA. Severe chronic neutropenia: pathophysiology and therapy. *Sem Hematol* 1997;34:267-78.
26. Babior BM. Leukocytes. *Curr Opin Hematol* 1998;5:26-32,33-6,37-41.
27. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-14.
28. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
29. George JN, Kojouri K, Perdue J et al. Management of patients with chronic, refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37: 290-8.
30. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000;37:275-89.
31. Greinacher A, Eichler P, Lubenow Net al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-51.
32. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1994;64:1-12.
33. Pearson TC. Hemorheological considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythaemia vera. *Sem Thromb Hemost* 1997;23:433-9.
34. Barbui T, Finazzi G. Risk factors and prevention of vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemostat* 1997;23:455-61.
35. Schafer AI. Management of thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 1996; 3:341-6.
36. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocytopenia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
37. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia *N Engl J Med* 2000; 342:1255-65.
38. Baccarani U. Splenectomy in hematology. Current practice and new perspectives. *Haematologica* 1999;84:431-6.
39. Lanng Nielsen J. Nogle undersøgelser af hæmatologiske og immunologiske følger efter splenektomi. Forsøg på retablering af miltfunktion ved autolog miltvævsimplantation. Århus: Husets Forlag, 1984 [disp].
40. Bridgen ML. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: the need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J Hematol* 2000;65:25-9.
41. The European and UK haemochromatosis Consortis. Diagnosis and management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene. A European experience. *Brit J Haematol* 2000;108:31-9.
42. Bacon BR, Powell LW, Adams PC et al. Molecular medicine and haemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterol* 1999;116:193-207.
43. Ellervik C, Mandrup-Poulsen TR, Nordestgaard Bet et al. Increased prevalence of haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 2001;358:1405-9.
44. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845G→A(C282Y)HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359: 211-8.

