

Talassæmier og graviditet

Viktoriya Luk'yanenko¹, Marjoes Droogh² & Ulrik Malthé Overgaard³



STATUSARTIKEL

- 1) Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Holbæk Sygehus
 2) Gynækologisk-obstetriske Afdeling, Herlev Hospital
 3) Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
 2017;179:V04160280

Talassæmi er en sjælden sygdom. Hos kvinder kan talassæmi give alvorlige komplikationer under graviditet og fødsel. Det er en tilstand, som behandles på højtspecialiserede afdelinger, dog kan alle møde disse patienter, og især viden om håndtering af gravide patienter med talassæmi er vigtigt.

I denne artikel sætter vi fokus på ætiologi, udredning, svangreomsorg og behandling af gravide med talassæmi.

KORT OM ÆTIOLOGI AF TALASSÆMI

Talassæmi er en gruppe autosomt recessive tilstande, som skyldes mutationer i et af generne for globinkæderne med nedsat syntese af disse og er karakteriseret ved mikrocytær anæmi af varierende sværhedsgrad.

Syntesedefekten er enten af alfa- eller betaglobin-kæde, som tilsammen danner hæmoglobin A ($\alpha\alpha\beta\beta$). Dette medfører reduceret syntese af hæmoglobin og dermed defekt hæmoglobinisering af erythrocyterne, og resultatet bliver hypokrom, mikrocytær anæmi [1].

En defekt i et eller flere af de fire alleler, som koder for alfa-globin, resulterer i alfatalassæmi. Afhængigt af hvor mange af de fire gener som er ramt, varierer sværhedsgraden fra ingen symptomer til en tilstand, som er uforenelig med liv (Tabel 1) [1-3].

En defekt i en af de to alleler, som koder for produktion af betaglobin-kæde resulterer i betatalassæmi. Der er beskrevet over 200 forskellige mutationer i genet [2, 3]. Visse mutationer i betaglobin-genet medfører ikke en fuldstændigt ophævet betaglobinsyntese. Disse mutationer betegnes B^{+} - til forskel fra B^{0} -mutationer,

som medfører en helt ophørt betaglobinsyntese. B^{+} -mutationer giver således oftest en noget mildere fænotype.

Afhængigt af antallet og karakteren af mutationerne kan det kliniske billede variere fra ingen symptomer til svær kronisk transfusionskrævende hæmolytisk anæmi (Tabel 2).

FOREKOMST

På verdensplan er ca. 15 millioner mennesker ramt af klinisk symptomgivende talassæmi; 4,8% af verdens befolkning er asymptomatiske bærere af hæmoglobin-varianter [2], og det er følgelig den hyppigste monogene sygdom i verden.

Alfa-talassæmi findes mest i Sydøstasien, Kina, Indien og Mellemøsten. I Thailand er talassæmi den hyppigst forekommende hæmoglobinopati med prævalens af alfa- og β^{+} -talassæmi på hhv. 20-30% og 3-9% [2, 4]. Hæmoglobin E, en betahæmoglobinvariant, som giver en talassæmisk fænotype er også meget hyppig i Østen og kan i kombination med en betaglobinmutation give en fænotype, som ligger imellem thalassaemia intermedia og major.

Betatalassæmi findes først og fremmest i middelhavslandene, særligt i Grækenland, Italien og Spanien. Cypern (14% af befolkningen), Sardinien (10,3% af befolkningen) og Malta er specielt hårdt ramt [2, 3, 5].

Den høje prævalens skyldes en vis beskyttelse mod *Plasmodium falciparum*-malaria hos bærere af thalassaemia minor, og disse overlever derfor i høj grad smitte med malaria med selektion af mutationerne til følge.

Der er ca. 50 patienter, både mænd, kvinder og børn, med alvorlig, transfusionskrævende talassæmi i Danmark.

Bærerfrekvensen af betatalassæmi hos uselekterede gravide er undersøgt i København og ligger på 2-2,5% [6].

UDREDNING AF TALASSÆMI HOS GRAVIDE

Der anbefales screening ved første svangreundersøgelse hos den praktiserende læge af alle gravide, som stammer fra områder med høj prævalens. Screening udføres i to trin: Indledningsvis måles niveauerne af hæmoglobin, hæmatokrit, middelcellevolumen (MCV), retikulocytter og ferritin. Hvis disse prøver giver mistanke om talassæmi, bør der udføres hæmoglobintypebestemmelse på et speciallaboratorium (se Tabel 3 for

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Talassæmier er de hyppigste monogenetiske sygdomme i verden. 4,8% af verdens befolkning er asymptomatiske bærere af globinvarianter, og ca. 15 millioner mennesker er ramt af sværere former for talassæmi (thalassaemia intermedia og thalassaemia major).
- ▶ Gravide med sværere former for talassæmi har en øget risiko for abort, intrauterin fosterdød, intrauterin vækststæmning hos fostret samt kardiomypati, hypertension, gestationel diabetes og præeklampsi.
- ▶ Talassæmi kan under graviditeten forværres med behov for transfusioner og risiko for jernophobning, og derfor bør svangreomsorg, svangerskabskontrol og behandling af kvinder med sværere former for talassæmi ske i et tværfagligt samarbejde mellem en obstetriske med erfaring i højrisiko-graviditeter og en hæmatolog.

fortolkningen) [2, 7-9]. Et MCV-niveau over 78 fl udelukker med stor sandsynlighed talassaemi.

Kvinder med talassaemi og graviditetsønske, samt deres partner, anbefales at få foretaget hæmoglobintypebestemmelse mhp. risikovurdering.

Patienter med hæmoglobin H (HbH)-sygdom, thalassaemia intermedia eller thalassaemia major, dvs. de moderate og svære tilstande, bør henvises til en obstetriske og hæmatologisk klinik med ekspertise i disse tilstande.

Graviditeter hos kvinder med bærertilstande følges som almindelige graviditeter, dog er genetisk rådgivning vigtig, herunder afklaring af om der er risiko for alvorlig talassaemi hos fosteret, hvilket er tilfældet, hvis barnets far også er bærer. Derfor anbefales det, at barnefaren undersøges for talassaemi og i bekræftende fald tilbydes de kommende forældre genetisk rådgivning og prænatal diagnostik med DNA-undersøgelse for de hos forældrene kendte mutationer fra chorion villus-biopsi eller celler fra amniocentesen [9, 10].

Svangreomsorg af gravide med moderat til svær talassaemi

Hos patienter med alvorlig talassaemi og transfusionskrævende anæmi udvikles der, uden den rette behandling, væksthæmning, knoglemisdannelser (bl.a. unormal ansigtsudvikling), patologiske frakturer, endokrinopater (specielt hypogonadisme), hepatosplenomegali og ikterus samt følger fra jernophobning ved blodtransfusion og inadækvat jernkelerende behandling [11].

Hæmoglobin H-sygdom, beta-thalassaemia intermedia og især beta-thalassaemia major er forbundet med en forøget risiko for både mor og barn. Der er risiko for spontan abort, præterm fødsel, intrauterin væksthæmning (IUGR) og oligohydrannios hos fosteret. Hertil kommer, at efter omkring ni måneder med beskeden eller ingen jernkelering hos den transfusionskrævende gravide, kan der pga. jernophobning i organerne udvikles kardiomyopati og forværring af kendte eller nye endokrinopater, især diabetes mellitus, hypothyroidisme og hypoparathyroidisme.

Til gengæld har kvinder med velbehandlet talassaemi gode chancer for at opnå vellykket graviditet og fødsel [12-17].

Svangreomsorg, svangerskabskontrol og behandling af kvinder med HbH sygdom, thalassaemia intermedia og thalassaemia major bør ske i et tværfagligt samarbejde mellem en obstetriske med erfaring i højrisikograviditeter og en hæmatolog med særlig viden om hæmoglobinopati.

Pga. en øget risiko for IUGR bør disse gravide tilbydes tilvækstskanning hver fjerde uge fra ca. uge 24. Endvidere er der fokus på, om den gravide udvikler diabetes eller kardiomyopati [13, 17, 18].

TABEL 1

Alfatalassæmi, relation mellem genotype og fænotype [1-3].

Klinisk type	Genotype	Kromosom 16	Symptomer
α -thalassaemia minor	$-/\alpha \alpha/\alpha$ $-/- \alpha/\alpha$ eller $-/\alpha -/\alpha$	1 eller 2 ud af 4 gener afficeret	Ingen symptomer
HbH-sygdom	$-/- -/\alpha$	3 ud af 4 gener afficeret	Blegghed, træthed, splenomegali, evt. knogledeformiteter og galdestensanfald
Hb Barts	$-/- -/-$	Alle 4 gener afficeret	Som regel uforeneligt med liv og resulterer i spontan abort/dødfødsel pga. hydrops foetalis

Hb = hæmoglobin.

TABEL 2

Betatalassaemi, relation mellem genotype og fænotype [1-3].

Klinisk type	Genotype	Symptomer
β -thalassaemia minor	β^*/β eller β^0/β	Ingen symptomer
β -thalassaemia intermedia	β^*/β^* eller β^0/β^*	Tegn på let kronisk anæmi, splenomegali, evt. knogledeformiteter Tilstanden kan væsentlig forværres ved graviditet, infektioner eller fysisk stress
β -thalassaemia major	β^0/β^0	Svær kronisk anæmi Tilstanden kræver regelmæssige transfusioner Hepatosplenomegali, ikterus, knoglemisdannelser, vækstretdation, endokrinopater, specielt hypogonadisme

TABEL 3

Alfa- og betatalassaemi, biokemi [2, 6].

Klinisk type	Grad af anæmi	Hæmatokrit, %	MCV, fl	Retikulyocyt-koncentration	Hb-typeandel ^{a,b} , % af total-Hb
α -thalassaemia minor	Mild	32-40	60-75	Normal	Normal HbH: 0
HbH-sygdom	Variabel, alvorlig	22-32	60-75	Forhøjet	HbH: 10-40
β -thalassaemia minor	Mild	28-40	55-75	Normal eller let øget	HbA ₂ : 80-95 HbA _{1c} : 4-8 HbF: 1-5
β -thalassaemia major	Svær	Kan falde til < 10	50-70	Lav	HbA: 0 HbA ₂ : varierende mængde HbF: 90-96

Hb = hæmoglobin; MCV = middellelevolumen.

a) Bestemt ved *high pressure liquid chromatography*.

b) Referenceværdier: HbA 96-97%, HbA₂ 2-3%, HbF < 1% [24].

Behandling

Gravide med transfusionskrævende thalassaemia intermedia og thalassaemia major skal have substitutionsbehandling med folat og undgå indtagelse af jern. Undersøgelser har vist, at kvinder, som får 5 mg folat dagligt, har en signifikant større øgning i præfødsels-

hæmoglobinniveauet end kvinder, som får 0,25 mg dagligt [18-20].

Gravide med ikketransfusionskrævende talassæmi har samme risiko for at få jernmangelanæmi som andre gravide og skal derfor have jerntilskud ved lave jernparametre på samme måde som andre gravide.

Alle gravide med talassaemia major følger som hovedregel transfusionsregimet uden større ændringer. Målet er et prætransfusionshæmoglobinniveau > 6 mmol/l, som hæmmer den ineffektive erythropoiese, som talassæmien medfører, og derved den medfølgende hyperabsorption af jern, som ellers bidrager til jernophobningen [18].

Hvis der er forværret maternel anæmi eller tegn på IUGR hos en gravid med talassaemia intermedia, bør man overveje at give regelmæssige transfusioner. Hæmoglobinmålet er i så fald også minimum 6 mmol/l.

Hos ikketransfusionskrævende gravide, som er i graviditetsuge 36 eller senere, hvor der ikke er symptomer hos enten mor eller foster, og hvor hæmoglobinniveauet er $> 4,9$, er transfusioner ikke nødvendige før fødslen. Hvis hæmoglobinniveauet er $< 4,9$ mmol/l, er der indikation for transfusion med to portioner blod i graviditetsuge 37-38 [18, 20].

Tromboseprofylakse

Kvinder med talassæmi, navnlig splenektomerede, har forhøjet risiko for venøs tromboemboli (VTE). Gravide med ikketransfusionskrævende talassaemia intermedia har højere risiko for at få VTE end kvinder med talassaemia major, som får regelmæssige blodtransfusioner [21].

Kvinder, som har talassæmi og er splenektomerede eller har et trombocytniveau på $> 600 \times 10^9/l$, bør sættes i tromboseprofylakse med tablet acetylsalicylsyre 75 mg \times 1 dagligt. Denne behandling seponeres i uge 37.

Ved både splenektomi- og trombocytniveau $> 600 \times 10^9/l$ anbefales tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin og acetylsalicylsyre [18].

Jernkelerende behandling

Regelmæssige blodtransfusioner medfører med tiden jernophobning, idet kroppen ikke kan udskille overskydende jern. En pose blod (med saltvand, adenin, glukose og mannitol) (SAG-M)) indeholder ca. 250 mg jern, og betydende jernophobning vil som regel opstå efter transfusion med 10-15 poser blod, hvis der ikke lægges en effektiv strategi for jernkelering. Jernindlejring i endokrine organer, lever og hjerte medfører risiko for såvel endokrinopati (hypothyroidisme, diabetes, hypoparathyroidisme), levercirrose og hjertesvigt, og disse tilstande kan alle forværres under graviditeten, hvor jernkelering med samme intensitet ikke er mulig pga. risiko for teratogenicitet fra de tre tilgængelige jernkelatorer. Det er derfor vigtigt, at kvinden ved gra-

viditetens opståen er velkeleret med ferritin under 1.000 mikrog/l. Ud over ferritinmåling anvendes T2-vægtet MR-skanning af lever og hjerte, og disse undersøgelser kan også gennemføres under graviditet. De kelatorer, som anvendes, er de perorale deferasirox, deferipron og parenteral desferrioxamin, som typisk gives subkutant. Deferasirox og deferipron skal optimalt pauseres tre måneder inden konception, desferrioxamin kan bruges frem til konceptionstidspunktet. Hos velkelerede gravide anbefales det at undgå keleringsbehandling under graviditeten, men ved tegn til organpåvirkning eller høj jernmængde i myokardiet kan desferrioxamin benyttes i tredje trimester [1, 18, 22].

Fødsel

Når en gravid med talassæmi skal føde, er der ikke særlige forholdsregler. Der anbefales dog kontinuerlig kardiokografi af barnet [18]. Fødslen af placenta skal håndteres aktivt (hvilket er standard på de fleste fødesteder) i form af at give oxytocin i.m. og fremtrække navlesnoeren, for at mindske blodtab post partum.

Talassæmi i sig selv er ikke indikation for sectio, dog er der beskrevet sectorater på op til 80% hos fødende med betatalassæmi [23]. Disproportio er den hyppigste årsag til sectio, pga. øget forekomst af knoglemisdannelser og vækstretardering. Desuden er der, som tidligere beskrevet, en øget risiko for diabetes, som kan forårsage makrosomi hos barnet, hvilken kan bidrage til cefalo-pelvin-disproportio.

Post partum

Der anbefales tromboseprofylakse i form af injektioner med lavmolekylært heparin i syv dage efter vaginal fødsel og i seks uger efter sectio. Endvidere skal ammende kvinder påbegynde behandling med desferrioxamin (ordineres og kontrolleres af en hæmatolog). Desferrioxamin secernerer i brystmælk, men absorberes ikke via mave-tarm-kanalen og er derfor ikke skadeligt for barnet [18].

KONKLUSION

Stigende global migration har resulteret i en større geografisk spredning af mennesker med risiko for arvelige anæmier. Det medfører en øget incidens af gravide med sjældne sygdomme, herunder talassæmi, i de nordiske lande.

Talassæmi kan medføre svær anæmi og andre komplikationer under graviditet og fødsel og kræver derfor viden fra sundhedspersonale om sygdommens ætiologi, patogenese, diagnostik og behandling. Endvidere har gravide med talassæmi øget risiko for abort, intrauterin fosterdød, IUGR, hypertension, gestationel diabetes og præeklampsi.

SUMMARY

Viktoriya Luk'yanenko, Marjoes Droogh & Ulrik Malthe Overgaard:

Thalassaemia and pregnancy
Ugeskr Læger 2017;179:Vo4160280

Global migration has resulted in a larger geographical spread of people with risk of hereditary anaemias. This leads to an increased incidence of pregnant women with rare diseases, including thalassaemia also in Scandinavia. Thalassaemia can cause severe anaemia and other complications during pregnancy, like risk of miscarriage, intrauterine fetal death, abruptio, intrauterine growth retardation, hypertension, gestational diabetes and pre-eclampsia. In this article, we focus on the aetiology, assessment, antenatal care and treatment of pregnant women with thalassaemia.

KORRESPONDANCE: Viktoriya Luk'yanenko.
E-mail: viktoryavlad@hotmail.com

ANTAGET: 24. januar 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. marts 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Marie Søgaard takkes for grundig og kritisk gennemlæsning af artiklen.

LITTERATUR

- Poole JH. Thalassaemia and pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* 2003;17:196-208.
- Lægehåndbogen. Talassæmi. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/blod/tilstande-og-sygdomme/anaemier/talassaemi/ (2. jan 2017).
- Overview, epidemiology & pathophysiology of thalassaemia. Iron Health Alliance. www.ironhealthalliance.com/professionals/ (2. jan 2017).
- Sirichotiyakul S, Tantipalakorn C, Sanguansermsri T et al. Erythrocyte osmotic fragility test for screening of alpha-thalassaemia-1 and beta-thalassaemia trait in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2004;86:347-50
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
- Birgens HS, Karle H, Guldborg P et al. Hæmoglobinopati i Københavns Amt. *Ugeskr Læger* 1997;159:3934-9.
- Giordano PC. Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. *Int J Lab Hematol* 2013;35:465-79.
- MediBox - Graviditetsundersøgelse - svangreundersøgelse 1. www.medibox.dk/ (10. okt 2016).
- Screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati - en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, 2009. [vip.regionh.dk/VIP/Redaktoer/1501X6.nsf/vLookupUpload/ATTACH-RHAP-9VRF88/\\$FILE/Screening%20af%20gravide%20indvandrere%20for%20h%C3%A6moglobinopati%20E2%80%93%20en%20medicinsk%202009.pdf](http://vip.regionh.dk/VIP/Redaktoer/1501X6.nsf/vLookupUpload/ATTACH-RHAP-9VRF88/$FILE/Screening%20af%20gravide%20indvandrere%20for%20h%C3%A6moglobinopati%20E2%80%93%20en%20medicinsk%202009.pdf) (20. dec 2017).
- MediBox - Anæmi hos indvandrere, hæmoglobinopati. www.medibox.dk/ (10. okt 2016).
- Casale M, Citarella S, Filosa A et al. Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with β -thalassaemia major. *Am J Hematol* 2014;89:1102-6.
- Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R et al. Beta-thalassaemia minor during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:1273-7.
- Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassaemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:300-7.
- Origa R, Piga A, Quarta G et al. Pregnancy and beta-thalassaemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 2010;95:376-81.
- Thompson AA, Kim HY, Singer ST et al. Pregnancy outcomes in women with thalassaemia in North America and the United Kingdom. *Am J Hematol* 2013;88:771-3.
- Charoenboon C, Jatavan P, Traisrisilp K et al. Pregnancy outcomes among women with beta-thalassaemia trait. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:771-4.
- Tongson T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:206-8.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of beta thalassaemia in pregnancy. Green-top Guideline 2014;nr. 66.
- Thalassæmi. Herlev Hospital. <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUL.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=XC1257EEA0042111DC1257AB6002A78D6&level=1501X6&dbpath=/VIP/Redaktoer/1501X6.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=%F8g> (6. feb 2016).
- Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:37-51.
- Taher AT, Radwan A, Viprakasit V. When to consider transfusion therapy for patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Vox Sanguinis* 2015;108:1-10.
- Diamantidis MD, Neokleous N, Agapidou A et al. Iron chelation therapy of transfusion-dependent β -thalassaemia during pregnancy in the era of novel drugs: is deferasirox toxic? *Int J Hematol* 2016;103:537-44.
- Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:208-14.
- Lægehåndbogen. Hæmoglobin. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/undersogelser-og-proever/klinisk-biokemi/blodproever/haemoglobin/ (15. apr 2016).