



<http://www.diva-portal.org>

This is the published version of a paper published in *Läkartidningen*.

Citation for the original published paper (version of record):

Danielsson, S., Merup, M., Olsson, L., Palmblad, J., Åström, M. (2012)

X-bunden trombocytopeni med talassemi i två svenska familjer: Överväg hereditära orsaker till trombocytopeni och benmärgsfibros.

Läkartidningen, 109(34-35): 1474-7

Access to the published version may require subscription.

N.B. When citing this work, cite the original published paper.

Permanent link to this version:

<http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:oru:diva-43475>

X-bunden trombocytopeni med talassemi i två svenska familjer

Överväg hereditära orsaker till trombocytopeni och benmärgsfibros

SIGNE DANIELSSON, ST-läkare, medicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

MATS MERUP, docent, överläkare, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

LOVISA OLSSON, civilingenjör, sjukhuskemist, laboratoriemedicinska länskliniken/klinisk

kemi, Universitetssjukhuset, Örebro

JAN PALMBLAD, professor emeritus, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge; institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

MARIA ÅSTRÖM, med dr, överläkare, medicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Orsakerna till trombocytopeni kan vara maligna blodsjukdomar, infektioner, immunologiska reaktioner, läkemedel, överkonsumtion av alkohol mfl, i vissa fall även ärftliga tillstånd. Den i särklass vanligaste orsaken till isolerad trombocytopeni är immunologisk trombocytopeni (ITP), en förvärvad sjukdom med immunmedierad trombocytneobrytning. Ärftliga orsaker till trombocytopeni är sällsynta [1]. Vi har identifierat två familjer i Sverige med den ovanliga ärftliga sjukdomen X-bunden trombocytopeni med talassemi (XLTT). Medlemmar av de två familjerna hade utretts på olika sjukhus under lång tid, och flera differentialdiagnoser hade övervägts.

Vi vill med denna artikel påminna om hereditära orsaker till trombocytopeni och försöka bidra till att framtida patienter upptäcks och får adekvat utredning och behandling.

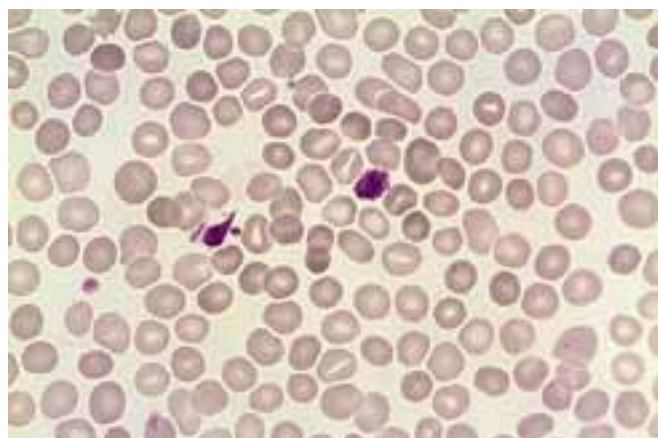
Hereditär trombocytopeni

Wiskott–Aldrichs syndrom, Bernard–Souliers syndrom och MYH9-relaterad sjukdom hör till de vanligaste av kända ärftliga sjukdomar med trombocytopeni, med vardera troligen mindre än 1000 drabbade individer i världen [2]. Ytterligare minst ett tjugotal ärftliga tillstånd med både trombocytopeni och försämrad trombocytfunktion har karakteriserats.

Syntombilden varierar från allvarliga blödningsproblem redan under spädbarnstiden till helt besvärsfria patienter som diagnostiseras i vuxen ålder. Vissa av de ärftliga trombocytopeni-sjukdomarna är kopplade till syndrom med andra medfödda defekter, såsom skelettavvikelse, kardiella anomalier, immundefekter, eksem eller gomspalt. För flera av de ärftliga trombocytopeni-sjukdomarna har de genetiska avvikelserna kunnat identifieras [1]. Bland annat har ett flertal sällsynta mutationer i genen för transkriptionsfaktorn GATA-1 beskrivits. GATA-1-genen är lokaliserad på X-kromosomen; det motsvarande proteinet uttrycks främst i erytropoetiska celler och megakaryocyter och har betydelse för cellernas utmognad [3].

X-bunden trombocytopeni med talassemi

X-bunden trombocytopeni med talassemi (XLTT) beskrevs första gången 1977 hos en familj i USA, där tre unga män konstaterades ha blödningsymtom, trombocytopeni och hemolys av β -talassemityp. I släkten noterades även två män som avlidit till följd av blödningar i samband med olyckor och en



Figur 1. Anisocytos bland erythrocyter och trombocyter i blodutstryk från patienten A:III:1. Några trombocyter är lika stora som erythrocyter. Minskad förekomst av azurofila granula och bleka exemplar ses.

kvinnor med talassemidrag men utan trombocytopeni eller blödningsstendens [4]. I början av 2000-talet rapporterades mutationen R216Q i exon 4 i GATA-1-genen hos denna familj [5, 6]. Sedan dess har ytterligare tre familjer med XLTT beskrivits i litteraturen och ännu en nämns men har inte beskrivits [3, 7–9].

Män med XLTT har oftast kommit till sjukvårdens kännedom på grund av blödningsymtom eller efter rutinprovtagning. Vid undersökning har man sett trombocytopeni, splenomegali och en bild som vid β -talassemi med anisocytos i röd blodbild samt retikulocytos och onormal balans mellan hemoglobinkedjorna. Förekomst av trombocyter med ökad storlek och minskad mängd av azurofila granula har noterats (Figur 1). I benmärgen har setts ett ökat antal av ibland atypiska megakaryocyter och avvikande kärnformer i erytropoesen [4, 7]. Kvinnor med mutationen i en av sina X-kromoso-

SAMMANFATTAT

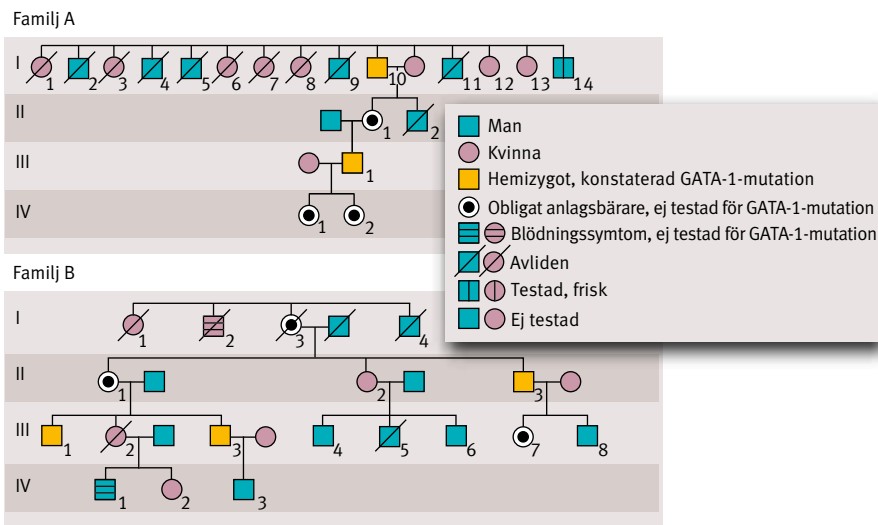
X-bunden trombocytopeni med talassemi (XLTT) är ett mycket ovanligt ärftligt tillstånd som ger blödningsymtom av varierande grad, trombocytopeni, splenomegali och en bild av β -talassemi hos män.

Fem män med XLTT från två familjer har nyligen identifierats i Sverige. Alla dessa män har även benmärgsfibros, ett fynd som inte tidigare beskri-

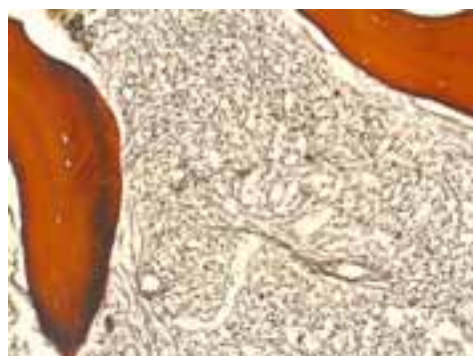
vits vid XLTT.

Benmärgsfibrosen har bidragit till att patienterna felaktigt bedömts ha myeloproliferativa neoplasier.

Differentialdiagnostiken vid ärftliga trombocytopeni-sjukdomar kan vara svår. Trombocytstorleken ger viss vägledning. Med ökad kunskap kan fler patienter få rätt diagnos och felaktig behandling undvikas.



Figur 2. Släkträd för familjerna A och B med XLTT.



Figur 3. Silverfärgning av benmärgsbiopsi från patienten B:III:3 visar fibros av grad II/III.

mer blir genetiska mosaiker då cellerna har antingen den friska eller den sjuka X-kromosomen aktiv, ibland med skev fördelning, varför den kliniska bilden kan variera. Vanligen får dock kvinnor med XLTT en lindrigare variant av sjukdomen än män, oftast utan trombocytopeni, men lätt blödningsbenägenhet och lätta hemolystecken kan ändå finnas [3, 4, 7, 9].

Familj A

En man född 1973 remitterades till hematolog 1993 (patient A:III:1 i Figur 2). Han hade då fått en ovanligt riklig blödning i samband med en tandextraktion. I anamnesen framkom att han även tidigare i livet haft ovanligt lätt att få blåmärken, tandköttblödningar i samband med tandborstning och näsblödningar. Patienten var i övrigt helt frisk, aldrig sjukhusvårdad och av svenskt ursprung. Vid undersökning noterades palpabel splenomegali och ett 15-tal spridda mindre hematom. Trombocytkoncentrationen (TPK) var $40 \times 10^9/l$. Vidare sågs lätt hemolys med lågt haptoglobin och retikulocytos samt i blodutstryk anisocytos i röd blodbild och förekomst av jättetrombocyter (Figur 1). Inga tidigare trombocytvärden fanns att jämföra med. Benmärgsprov visade något ökat antal megakaryocyter och fibros av grad I–II (skala 0–III) [10].

Benmärgsbilden i kombination med splenomegali gjorde att sjukdomen primär myelofibros misstänktes. På grund av hemolysen och den avvikande röda blodbildens kontrollerades hemoglobinfraktioner, som visade en bild som vid β -talassemia minor med förhöjt HbA₂ och HbF. Förnyat benmärgsprov ett år senare visade ingen progress av benmärgsfibrosen. Men vid noggrann granskning noterades enstaka avvikande kärn-

former inom erytropoesen. Ganska tidigt framkom anamnesticiskt att även patientens morfar (A:I:10 i Figur 2) hade trombocytopeni. Han hade nyligen utretts med benmärgsprov och bedömts ha misstänkt immunologisk trombocytopeni (ITP). Denne man hade tidigare i livet haft mycket blåmärken och återkommande näsblödningar. Han hade också fått en kraftig blödning med behov av blodtransfusion i samband med en knäoperation. Även denne man uppvisade en talassembild och förändringar i erytropoesen i benmärgen, vilket ledde till stark misstanke om ett ärftligt tillstånd. Någon anamnes på ökad blödningsbenägenhet har dock inte framkommit för något av A:I:10:s tretton syskon.

Trots extensiv utredning tog det många år innan rätt diagnos ställdes på patienterna. Under observationstiden

upphörde blödningssymtomen hos A:I:10, och hans TPK steg till emellanåt normala värden i samband med tillkomst av diabetes och kranskärslsjukdom. Ett diagnosförslag var kongenital dyserythropoetisk anemi. Efter kompletterande litteraturstudier framstod sent omsider XLTT som mer plausibelt på grund av förekomsten av stora trombocyter och talassembild [1]. År 2009 kunde XLTT verifieras hos båda männen med sekvensering av exon 4 av GATA-1-genen.

Även två kvinnor (A:II:1 och A:IV:1 i Figur 2) har undersökts. Diskreta drag av β -talassemi finns hos båda, och A:II:1 har ibland trombocyter strax under normalvärdet. Båda har något ökad benägenhet att få blåmärken, och den vuxna kvinnan har även haft menorrhagier.

Familj B

En man född 1953 (B:II:3 i Figur 2) med delvis centraleuropeiskt påbrå utreddes på 1960- och 1970-talen för blödningsbesvär. Man kunde då konstatera trombocytopeni med TPK kring $50 \times 10^9/l$, förlängd blödningsstid och faktor V-brist. Även patientens morbror och ytterligare ett par manliga släktingar på moderns sida hade haft liknande besvär. Därför misstänktes ett hereditärt tillstånd, och patienten fick diagnosen Wiskott–Aldrichs syndrom med kombinerad faktor V-brist, något som dock aldrig helt kunde styrkas.

Under många år hade patienten ingen kontakt med sjukvården förutom i samband med tandextraktioner, då han fick trombocyttransfusioner och tranexamsyra för att minska blödningarna. Kontakt återupptogs 2007, då patienten sökte för trötthet. Man noterade då fortsatt trombocytopeni med TPK $40 \times 10^9/l$ och lätt anemi. I benmärgen sågs lätta dysplastiska drag och fibros av grad I. Patienten hade då inga blödnings-symtom, och eftersom situationen varit stabil i många år bedömdes myelodysplastiskt syndrom som osannolikt trots benmärgsbilden, och man avstod från ytterligare utredning.

Trombocytopeni hos patienten B:III:3 (Figur 2) upptäcktes via rutinprovtagning under en infektionsepisod. Denne man

»Så vitt vi vet är dessa de första ärftliga trombocytopenierna i landet med konstaterade GATA-1-mutationer.«

TABELL I. Hematologiska och kliniska parametrar hos fem män med XLTT och två kvinnliga bärare. MCV = erytrocytmedelvoly, TPK = trombocytpartikelkoncentration, MPV = trombocytmedelvoly, fL = femtoliter, ref = referensintervall.

	Patient	Hb, 134–170 g/l för män	MCV, 82–98 fL	TPK, 145– 387 × 10 ⁹ /l	MPV, 7–9 fL	HbA ₂ ^a , procent	HbF, <1 procent	Mjältens längd ≤15 cm	Fibrosgrad i benmärg
Familj A	I:10	107–134	81	43–229	12,0	4,1 (2,0–2,8)	2,7	13	I–II
män	III:1	116–147	78	22–101	11,8	4,5 (2,0–2,8)	2,4	18	I–II
Familj A	II:1	115–130 (ref 117–153)	85	131–209	9,1	3,0 (2,0–2,8)	<1	–	–
kvinnor	IV:1 ^b	112 (ref 103–127)	82	240 (ref 204–465)	–	3,9 (2,0–3,5)	4,6	–	–
Familj B	II:3	115–131	85	25–67	11,6	4,5 (2,6–3,4)	1,8	16	I
män	III:1	130–137	73	44–64	11,3	3,9 (2,6–3,4)	5,9	20	I–II
	III:3	125–141	74	57–87	11,1	3,7 (2,6–3,4)	8,9	17	II

^a HbA₂-prov analyserades vid två laboratorier, med olika referensintervall över tid.

^b Flicka som var nästan 3 år vid provtagningen.

hade ingen anamnes på blödningsbenägenhet utom en lätt tendens att få blåmärken. Vid undersökning noterades splenomegali. Benmärgsprov visade maximal cellhalt med fibros grad II (Figur 3) och ingav stark misstanke om primär myelofibros. Patienten fick beskedet att han hade en malign hematologisk sjukdom och allogen stamcellstransplantation diskuterades.

Även patient B:III:1 (Figur 2) upptäcktes ha lågt trombocytantal vid en rutinprovtagning. En första benmärgsundersökning 2002 visade inga tecken till malign blödsjukdom, och tillståndet tolkades som immunologisk trombocytopeni eller läkemedelsbiverkan. Sju år senare remitterades patienten till hematolog, då man återigen noterat trombocytopeni med TPK $46 \times 10^9/l$. Patienten påtalade benägenhet att få blåmärken och tandköttblödningar. Status var normalt förutom att en palpabel splenomegali förelåg. I blodprov noterades lätt hemolys, och undersökning av hemoglobinfraktioner visade förhöjning av HbA₂ och HbF.

Misstanke om β -talassemi fanns, men sekvensering av β -talassemi-genen visade inga mutationer. I benmärgen sågs en hypercellulär bild, atypiska megakaryocyter och fibros av grad I–II. Benmärgsbilden i kombination med splenomegalin förde tankarna till myeloproliferativ neoplasi eller möjligen myelodysplastiskt syndrom. Dock fanns varken JAK2- eller MPL-mutationer som markörer för myeloproliferativ neoplasi, och talassemi-bilden var svår att förklara. Vid denna tidpunkt framkom att patientens bror hade en liknande klinisk bild. Misstanke om XLTT framkastades, och med gensekvensering kunde diagnosen verifieras hos alla tre männen.

I Tabell I visas kliniska avvikelser och laboratoriefynd hos manliga och kvinnliga familjemedlemmar som undersöktes (efter godkännande i forskningsetikkommitté).

Utredning av ärftlig trombocytopeni

Samtliga män i dessa två svenska familjer har vid sina initiala kontakter med sjukvården fått felaktiga eller oklara diagnoser. Detta är fullt förklarligt med tanke på hur ovanligt XLTT är. Hos patienter med trombocytopeni av oklar orsak bör man tidigt försöka avgöra om det är ett förvärvat tillstånd eller om det kan vara kongenitalt. Noggrann släktanamnes kan ge viktig information, där förekomst av trombocytopeni hos flera manliga individer styrker misstanken om X-bunden åkomma (Fakta 1).

Rekommendationen är att man först noterar eventuella andra medfödda defekter. I nästa steg undersöks i mikroskopet trombocyternas utseende/färg och om makrotrombocyter finns. Vid makrotrombocytopeni undersöks också röd

FAKTA 1

X-bunden trombocytopeni med talassemi bör misstänkas vid

- Trombocytopeni hos manlig patient
- Anamnes på livslång blödningsbenägenhet
- Lågt trombocytantal hos manliga släktingar
- Trombocytanisocytos, stora eller bleka exemplar
- Benmärgsfibros och/eller splenomegali

- Lätt hemolys med talassemi, förhöjt HbA₂ och HbF

Diagnos

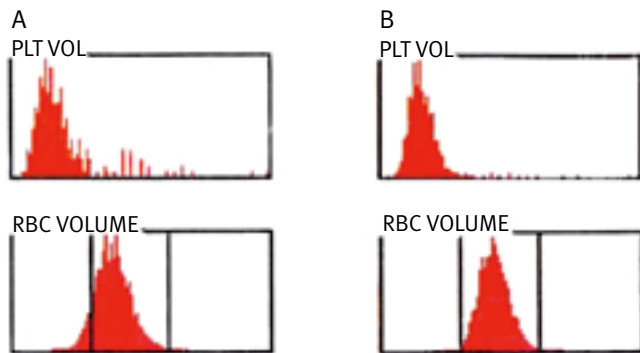
Sekvensering av exon 4 på GATA-1-genen visar mutationen R216Q. Metoden finns vid laboratoriemedicinska länskliniken/klinisk kemi, Universitets-sjukhuset, Örebro.

blodbild för avvikelser (GATA-1-mutationer) och leukocyter för Döhler-inklusioner (MYH9-relaterad sjukdom). Härmed minskas antalet troliga diagnoser, och riktade undersökningar med avancerade metoder, såsom trombocyttaggregometri, flödescytometri, genetiska analyser och elektronmikroskopi, kan sedan göras om så behövs för slutligt klargörande [1].

Stora trombocyter

Storleken på trombocyter kan mätas som trombocytmedelvoly (MPV) vid rutinmässig maskinell hematologianalys. Patienter med XLTT har både normalstora och förstörade trombocyter och kan uppvisa normal eller förhöjd MPV [7–9]. Trombocyternas storleksförändring kan dock vara ett problem vid provanalys. Automatiserad räkning av TPK baserar sig helt eller delvis på att celler inom ett visst storleksspann räknas som trombocyter. När trombocytterna är betydligt större eller mindre än normalt finns risk att de inte räknas med, vilket då ger upphov till ett falskt lågt TPK-värde. Även MPV påverkas av samma anledning och kan inte alltid beräknas [1]. Olika apparater har troligen olika träffsäkerhet i detta avseende.

Vi har för Tabell I använt trombocytindex från mätningar med Siemens ADVIA 2120, där samtliga prov analyserats inom två timmar. En annan variabel som kan erhållas är sk platelet distribution width (PDW), som ett mått på trombocyternas storleksvariation (anisocytos). Vedertaget referensintervall saknas för PDW, men klart ökad trombocytanisocytos har ändå setts hos våra XLTT-patienter vid mikroskopi och vid automatiserad analys (Figur 1 och 4). Motsvarande mått för röda blodkroppar är sk red cell distribution width (RDW),



Figur 4. Fördelning av trombocyter och erythrocyter efter storlek enligt Siemens ADVIA 2120 hos patient A:III:1 med XLTT till vänster, normal kontroll till höger. Ökad andel stora trombocyter och små erythrocyter ses hos patienten.

som också visat en tydlig ökning, samtidigt som medelstorleken (MCV) oftast varit subnormal hos männen (Tabell I och Figur 4). Med reservation för apparaternas svagheter kan säkert blodkroppsvolumen lära oss mer och även ge vägledning i diagnostiken.

Benmärgsfibros nytt fynd

Benmärgsfibros har inte beskrivits tidigare hos patienter med XLTT. Hos samtliga undersökta män i de två svenska familjerna har däremot något ökad benmärgsfibros varit ett tydligt fynd (Tabell I och Figur 3). Hos flera av patienterna övervägdes diagnosen primär myelofibros med anledning av främst splenomegali och benmärgsfibrosen. Primär myelofibros definieras av strikta kliniska och patologiska kriterier, där benmärgsmorfologi, oftast med fibros, liksom splenomegali och cytopenier är hörnstenar. Primär myelofibros är en allvarlig sjukdom med dålig prognos för många patienter, där den enda kurativa behandlingen i dag är allogen stamcells transplantation, som görs i utvalda fall med högrisksjukdom. Benmärgsfibros kan även förekomma sekundärt till ett fler-

tal sjukdomar, både maligna, såsom lymfom och myelodysplastiskt syndrom, och benigna, såsom systemsjukdomar och infektioner [11].

Vad som orsakar benmärgsfibrosen vid primär myelofibros respektive XLTT är ännu inte klarlagt. En teori beträffande XLTT bygger på att de defekta megakaryocyterna är sämre på att skapa de α -granula som normalt finns i trombocyter. Minskad förekomst av α -granula [7, 9, 12] och täta granula [12] har visats via elektronmikroskopisk undersökning av XLTT-trombocyter. α -granula innehåller normalt molekyler som ska transporteras och utsöndras av trombocyterna vid blodkärlsskada och bidra till koagulation och sårsläkning. När megakaryocyterna misslyckas vid bildandet av α -granula kan dessa molekyler, bla olika cytokiner, i stället stanna kvar i benmärgen och bidra till fibrosomvandlingen. Hos våra patienter med XLTT och även vid s.k gray platelet syndrome, en annan ärftlig trombocytsjukdom med defekt bildning av α -granula och regelmässig benmärgsfibros, verkar fibrosen inte alls så progressiv som vid primär myelofibros [13, 14]. Vilka mekanismer som skiljer fibrosutvecklingen åt vid dessa tillstånd framstår som ett intressant område för forskning.

Slutsats

Två familjer med den mycket ovanliga sjukdomen XLTT har identifierats i Sverige. Samtliga undersökta män hade ökad fibros i benmärgen. Så vitt vi vet är dessa de första ärftliga trombocytopenierna i landet med konstaterade GATA-1-mutationer. Hur många individer med XLTT som kan finnas i Sverige är omöjligt att säga. Ätminstone den ena släkten har grenar som troligen är drabbade men som vi ännu inte har kartlagt och undersökt. Med tanke på differentialdiagnostiska svårigheter och relativt lindriga symtom i många fall kan det säkert finnas fler oupptäckta familjer. Även om ärftliga trombocytopenier är sällsynta bör de beaktas som alternativ vid utredningar för att undvika felaktiga diagnoser och behandlingar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Balduini CL, Cattaneo M, Fabris F, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica*. 2003;88:582-92.
- Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guide lines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006;135:603-33.
- Ciovacco WA, Raskind WH, Kacena MA. Human phenotypes associated with GATA-1 mutations. *Gene*. 2008;427:1-6.
- Thompson AR, Wood WG, Stamatoyannopoulos G. X-linked syndrome of platelet dysfunction, thrombocytopenia, and imbalanced globin chain synthesis with hemolysis. *Blood*. 1977;50:303-16.
- Raskind WH, Niakan KK, Wolff J, et al. Mapping of a syndrome of X-linked thrombocytopenia with Thalassemia to band Xp11-12: further evidence of genetic heterogeneity of X-linked thrombocytopenia. *Blood*. 2000;95:2262-8.
- Yu C, Niakan KK, Matsushita M, et al. X-linked thrombocytopenia with thalassemia from a mutation in the amino finger of GATA-1 affecting DNA binding rather than FOG-1 interaction. *Blood*. 2002;100:2040-5
- Balduini CL, Pecci A, Loffredo G, et al. Effects of the R216Q mutation of GATA-1 on erythropoiesis and megakaryocytopoiesis. *Thromb Haemost*. 2004;91:129-40.
- Hughan SC, Senis Y, Best D, et al. Selective impairment of platelet activation to collagen in the absence of GATA1. *Blood*. 2005;105:4369-76.
- Tubman VN, Levine JE, Campagna DR, et al. X-linked gray platelet syndrome due to a GATA1 Arg-216Gln mutation. *Blood*. 2007;109:3297-9.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90:1128-32.
- Merup M, Palmblad J. Myelofibros i ny belysning. Ny klassifikation introducerad, nya behandlingsprinciper på väg. *Läkartidningen*. 2009;106:3342, 3344-6.
- White JG, Thomas A. Platelet structural pathology in a patient with the X-linked GATA-1, R216Q mutation. *Platelets*. 2009;20:41-9.
- Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev*. 2007;21:21-36.
- Balduini CL, De Candia E, Savoia A. Why the disorder induced by GATA1 Arg216Gln mutation should be called »X-linked thrombocytopenia with thalassemia« rather than »X-linked gray platelet syndrome«. *Blood*. 2007;110:2770-1.

Vad är på gång? Hela kalendariet på [Läkartidningen.se/kalender](http://Lakartidningen.se/kalender)

Utmanande saklig **Läkartidningen**