**Medicinsk information hematologiska sjukdomar (Benign Hematologi)**

**Hereditär hemolytisk anemi: Erytrocytenzymdefekter/membranopatier/hyperbilirubinemi**

Analys kan utföras som led i utredning av misstänkt hereditär hemolytisk anemi. Hereditär hemolytisk anemi är en heterogen sjukdomsgrupp som kan bero på mutationer i gener som kodar för erytrocytenzymer eller erytrocytmembran/cytoskelettproteiner. Sjukdomarna kan ge upphov till anemi, gallstenar, hyperbilirubuinemi/ikterus och splenomegali. Förändringar i erytrocytmorfologi som sfärocyter, elliptocyter, schistocyter, bite celler, akantocyter och stomatocyter kan ses. I panelen ingår även gener som är muterade vid Crigler-Najjars syndrom och Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA).

**Erytrocytenzymdefekter:** Biokemisk utredning avseende aktivitet av glukos 6-fosfatdehydrogenas (G6PD) och pyruvatkinas (PK) bör vara utförd. Analysen används också för att verifiera biokemiskt diagnostiserad PK-brist.

Erytrocytenzymdefekt kan misstänkas baserat på familjehistoria och oförklarad bilirubinstegring hos nyfödd eller icke-immunmedierad icke-sfärocytisk hemolytisk anemi utan förklaring. Ett flertal sjukdomstillstånd har identifierats orsakade av brist av enzymer involverade i glykolysen, hexosmonofosfatshunten, glutationmetabolismen eller nukleotidmetabolismen. Ärftlighetsgången är oftast autosomalt recessiv eller X-bunden. Vanligaste formerna är G6PD-brist (G6PD) och pyruvatkinasbrist (PK). Vanliga fynd: normocytär, normokrom anemi utan specifika morfologiska avvikelser i erytrocyterna. Hemolysen kan variera i allvarlighetsgrad och kan vara kronisk (t.ex. vid PK-brist) eller utlösas av yttre faktorer som infektion, läkemedel, intag av viss föda (t.ex. vid G6PD-brist). Icke-hematologiska manifestationer som myopatier, neurologisk dysfunktion och intellektuell funktionsnedsättning kan förekomma vid vissa enzymdefekter.

Följande gener ingår i analyspanelen: *GPI, PKLR, PFKM, PFKL, TPI1, ALDOA, HK1, PGK1, GSR, GSS, NT5C3A, AK1, ADA,**G6PD****,*** *GCLC, GPX1*

**Membranopatier:** Flödescytometrisk analys avseende band3 protein och morfologisk granskning av blodutstryk bör vara utförd.

Mutationer i gener som kodar för proteiner i cellmenbran och cytoskelett leder till försvagat cellmembran hos erytrocyterna vilket i sin tur ger upphov till formförändringar, ökad cellfragilitet och hemolys. En del av dessa gener är involverade i flera sjukdomstillstånd.

**Hereditär sfärocytos (HS):** Den vanligaste formen av membranopati. Blodbild med sfärocytos och retikulocytos. Oftast milda till måttliga symtom och oftast autosomalt dominant ärftlighetsmönster (75% av fallen).

Följande gener ingår i analyspanelen: *ANK1, EPB42, SLC4A1, SPTA1, SPTB*

**Hereditär elliptocytos och** **hereditär pyropoikilocytos (HE/HPP):** Besläktade tillstånd som ger upphov till ett brett spektrum av kliniska manifestationer. HE är ofta asymtomatiskt och karakteriseras av mild kompenserad hemolys med elliptocyter/ovalocyter. Vid HPP ses måttlig till svår anemi med uttalad poikilocytos med elliptocyter, mikrosfärocyter och fragmenterade erytrocyter.

Följande gener ingår i analyspanelen: *SPTA1, SPTB,* *EPB41, GYPC*

**Hereditär stomatocytos (HSt, xerocytos):** Leder till permeabilitetsrubbningar i erytrocyternas cellmembran pga mutationer i jonkanaler. Det finns olika former, överhydrerad, dehydrerad mm. Splenektomi är kontraindicerad vid (överhydrerad och dehydrerad) stomatocytos pga stor risk för

postoperativ trombos.

Följande gener ingår i analyspanelen: *PIEZO1, ABCB6, ABCG5, ABCG8, KCNN4*

**Crigler-Najjars syndrom:** Genen UGT1A1 kodar för det protein som konjugerar bilirubin och därmed gör det lösligt och möjligt att utsöndra. Crigler-Najjars syndrom karaktäriseras av höga nivåer okonjugerat bilirubin och ikterus och beror på mutationer i UGT1A1-genen. Crigler-Najjars syndrom har ett autosomalt recessivt ärftlighetsmönster.

Den repetitiva DNA-sekvensen c.-53TA[7] (även kallad A(TA)7TAA), som vanligen ses i UGT1A1-genen vid Gilberts syndrom, påvisas med separat analys (UGT1A1 genotyp).

Följande gener ingår i analyspanelen: *UGT1A1*

**Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA):** TMPRSS6-genen kodar för proteinet matriptas-2 som kontrollerar nivåerna av hepcidin. Mutationer i TMPRSS6-genen (minst 40 kända) leder till ökade hepcidinnivåer som i sin tur leder till blockerat upptag av järn från tarmen och blockerad frisättning av järn från kroppens förråd. Detta ger upphov till en ärftlig form av järnbristanemi som inte svara på behandling med peroralt järn. Ärftlighetsgången är autosomalt recessiv.

Följande gen ingår i analyspanelen: *TMPRSS6*

**Erytrocytoser**

Analysen utförs vid primär erytrocytos där misstanke om familjär form finns. Tillståndet kan misstänkas baserat på insjuknandeålder och familjehistoria. Polycytemia vera, tumörsjukdom med EPO-produktion samt hemoglobinvariant med ändrad syrgasaffinitet bör ha uteslutits, liksom sekundär erytrocytos.

Följande gener ingår i analyspanelen: *EPOR, VHL, EGLN1, EPAS1, BPGM, CYB5R3.*

**Hereditär hemokromatos**

Analys kan utföras i fall av påvisad hemokromatos där sekundär hemokromatos samt hereditär hemokromatos (HH) typ 1 har uteslutits. HH finns i ett flertal typer, där typ 1 är den i Sverige särklass vanligaste formen. Genotypning av HFE-genen för diagnos av HH typ 1 utförs som separat analys. Övriga former av HH ger i de flesta fall järninlagring i yngre åldrar än vad som ses vid typ 1, men insjuknandeåldern varierar mellan de olika typerna. HH kan föreligga vid S-Transferrinmättnad >45% (hos både kvinnor och män) i kombination med förhöjt S-Ferritin (>200 µg/L hos män och >130 µg/L hos kvinnor) alternativt vid histologiskt eller MRI-påvisad järninlagring. S-Hepcidin är lågt. Vid Ferroportinsjukdom (HH typ 4) ses vanligen inte förhöjd transferrinmättnad eller lågt S-Hepcidin. Observera att andra former av genetiskt orsakad hemokromatos som ej täcks av denna genpanel finns, såsom hypotransferrinemi, defekt DMT1, aceruloplasminemi med flera.

Följande gener ingår i analyspanelen: *HFE, HFE2, HAMP, TFR2, SLC40A1.*

Kontakt för konsultation: Sofia Grund