

# Hemoglobinopatier og fremmedartede navn

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Hemoglobinopatier (talassemier og ulike hemoglobinvarianter) er de hyppigst forekommende enkeltgenesykdommer i verden. De opptrer hovedsakelig i Asia, Afrika og middelhavslandene. Økt innvandring gjør at sykdomsgruppen er en stadig hyppigere diagnostisk utfordring også her i landet.

**Materiale og metode.** Ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet, ble det i en treårsperiode utført hemoglobintyping av alle prøver med MCV-verdi < 70 fl.

**Resultater og fortolkning.** Hovedfunnet i undersøkelsen var at 35 % av pasientene med fremmedartet navn og lav MCV-verdi hadde en heterozygot hemoglobinopati, hovedsakelig  $\beta$ -thalassemia minor. Undersøkelsen viser at hemoglobinopati er hyppig i innvandrerbefolkningen i Norge og at én enkelt analyse som MCV er et godt utgangspunkt for utredning. Selv om heterozygot form av hemoglobinopati ikke medfører særlig plager for pasienten, er det viktig å stille diagnosen – for å unngå unødvendig utredning av annen årsak til en lett anemi, for å unngå unødvendig jernmedikasjon og ikke minst for å kunne gi veiledning i forbindelse med svangerskap.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Kristin Lilleholt\***  
**Marit H. Hallberg**  
**Tor-Arne Hagve**

*tor-arne.hagve@rikshospitalet.no*  
Avdeling for medisinsk biokjemi  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

\* Nåværende adresse:  
Medisinsk avdeling  
Sørlandet Sykehus, Kristiansand  
Serviceboks 416  
4604 Kristiansand

Hemoglobinopatier er en gruppe genetiske defekter i hemoglobinsyntesen. De kan deles inn i to hovedgrupper: Talassemier, som er karakterisert av redusert syntese av en eller flere normale globinkjeder i hemoglobinmolekylet, og hemoglobinvarianter hvor det produseres globinkjeder med abnormal struktur. Hemoglobinopatiene er de hyppigst forekommende enkeltgensykdommene i verden. Til nå er det funnet rundt 1 000 mutante alleler (1). Bærere er ofte friske eller har lettgradig anemi, med et blodbilde som er preget av mikrocytose og hypokromasi. Homozygote eller kombinert heterozygote kan ha alvorlig blodsykdom. Enkelte tilstander er uforenlige med liv. Årlig fødes det på verdensbasis 300 000–400 000 barn med alvorlige former for hemoglobinopati, og WHO har estimert at 270 millioner, 7 % av verdens befolkning, er bærere (2).

Hemoglobinopatier er tradisjonelt forbundet med Afrika, middelhavslandene og Asia, men på grunn av migrasjon forekommer de med økende hyppighet over hele verden, også i Norge.

Hensikten med denne artikkelen er å sette søkelys på og minne om en pasientgruppe som blir større her i landet, og hvor forholdsvis enkle laboratorieanalyser er nyttig for å stille sikker diagnose.

## Hemoglobinmolekylets struktur

Hemoglobinmolekylet er en tetramer bygd opp av parvis identiske polypeptidkjeder, to  $\alpha$ -kjeder og to ikke- $\alpha$ -kjeder. Hver kjede er bundet til et hememolekyl. Ikke- $\alpha$ -kjedene er enten  $\beta$ -kjeder,  $\delta$ -kjeder eller  $\gamma$ -kjeder. I embryonalperioden finnes egne hemoglobinformer som ikke omtales nærmere her.

Fra fosteret er omkring tre måneder består hemoglobinet hovedsakelig av HbF (fötalt hemoglobin,  $\alpha_2\gamma_2$ ) (fig 1), som også er den dominerende hemoglobinform ved fødselen.

I løpet av første leveår erstattes  $\gamma$ -kjedene med  $\beta$ -kjeder, slik at HbA (adult hemoglobin,  $\alpha_2\beta_2$ ) blir kvantitativt viktigst. Det produseres også en liten mengde HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). Hos voksne er minst 95 % av hemoglobinet HbA, og mindre enn 4 % er HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). Noen har også en liten rest av HbF (mindre enn 3 %).

Genene for  $\alpha$ -kjeder er på kromosom 16, med to identiske gener på hvert kromosom. Genene for  $\beta$ -,  $\gamma$ - og  $\delta$ -kjedene er på kromosom 11, ett par gener for hver kjede. Gjennom kompleks regulering blir det produsert like mengder  $\alpha$ -kjeder og ikke- $\alpha$ -kjeder.

## Geografisk utbredelse av hemoglobinopatier

Frekvensen av gendefektene kan variere betydelig fra land til land. Felles for områder med høy sykdomsfrekvens er at malaria forekommer eller har forekommet endemisk. Heterozygote bærere er til en viss grad beskyttet mot malaria og har dermed et utviklingsfortrinn.

Migrasjon har ført til at hemoglobinopatier nå finnes over hele verden. I Norge har vi store innvandrergupper fra Pakistan, det tidligere Jugoslavia, Vietnam, Irak, Iran, Tyrkia, Sri Lanka og Somalia (3), land hvor arvelige defekter i hemoglobinsyntesen er hyppig (fig 2). I Oslo er hvert fjerde barn første- eller annengenerasjons innvandrere med ikke-vestlig opprinnelse (3).

Vi vil i det følgende hovedsakelig konsentrere oss om talassemier og sigdcelleanemi.

## $\beta$ -thalassemia minor

Den heterozygote formen for  $\beta$ -talassemi er en bærertilstand,  $\beta$ -thalassemia minor, og preges av en lettgradig anemi (Hb-verdi i størrelsesorden 8–12 g/100 ml). Hb-verdien kan også være normal. MCV- og MCH-verdien er nærmest alltid nedsatt (i størrelsesorden henholdsvis < 70 fl og < 26 pg), og erytrocyttallet kan være noe økt. Det relative



## Hovedbudskap

- Hemoglobinopatier er en økende diagnostisk utfordring i Norge
- MCV-måling sett i sammenheng med pasientens etniske bakgrunn er en nyttig diagnostisk metode
- Kanskje bør man innføre screening av gravide innvandrerkvinner?

overskuddet av  $\alpha$ -kjeder aggregerer i erytrocyttforstadiene og gir et blodbilde karakterisert av hypokrome mikrocytter, som kan ses i blodutstryk som blinkceller (target cells).

Ifølge WHO's kartlegging av bærerfrekvensen relatert til de største etniske gruppene som er representert i Norge, er frekvensen i Pakistan, Irak, Iran, Vietnam og tidligere Jugoslavia i størrelsesorden 3–5 % (4–6)

Det er viktig å se  $\beta$ -thalassemia minor som en differensialdiagnose til jernmangelanemi, særlig i innvandrerbefolkningen.

### $\beta$ -thalassemia major

I homozygot form gir  $\beta$ -talassemi alvorlig sykdom. Produksjonen av  $\beta$ -kjeder er da redusert i en slik grad at det oppstår en transfusjonskrevende anemi (Hb-verdi i størrelsesorden 3–7 g/100 ml). Sykdommen debuterer som regel i løpet av første leveår når HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) gradvis skal erstattes av HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ). Det store overskuddet av  $\alpha$ -kjeder som aggregerer i erytrocyttforstadier fører til destruksjon av umodne forstadier både i blod og beinmarg (fig 3). Erytropoesen er ineffektiv, og det erytropoide vev økes kompensatorisk. Ubehandlet fører dette til splenomegali og hepatomegali. Utvidelse av den røde beinmargen gir karakteristiske skjelettdeformiteter. Hyppige blodtransfusjoner og økt jernopptak fra tarmen på grunn av økt erytropoese (mekanisme ukjent) resulterer over tid i jernavleiring i vitale organer. Hjerterisikket som et resultat av uttalt hemosiderose er den hyppigste dødsårsaken (7).

Det store antallet gendefekter med varierende alvorlighetsgrad gjør at graden av sykdomsmanifestasjon ved  $\beta$ -talassemi kan variere. Betegnelsen  $\beta$ -thalassemia intermedia brukes om kliniske tilstander som er mindre alvorlige enn  $\beta$ -thalassemia major.

### $\alpha$ -thalassemia

$\alpha$ -thalassemia er verdens hyppigste enkeltgenesykdom, med høyest forekomst i tropiske og subtropiske strøk (malariaområder) i Europa, Afrika og Asia. Hvert kromosom 16 har to  $\alpha$ -globingener, slik at hvert individ har fire alleler ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Tap av ett allel ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) gir ingen symptomer og små eller ingen endringer i blodbildet. Denne formen for  $\alpha$ -talassemi kalles også  $\alpha^+$ -talassemi, og den er den mest utbredte. Selv i homozygot form ( $-\alpha/-\alpha$ ) gir den sjelden symptomer, kun en lett anemi med mikrocytose og hypokromasi. Tap av to alleler på samme kromosom ( $-\alpha/\alpha$ ) gir det samme kliniske bildet som ved homozygot  $\alpha^+$ -talassemi. Denne varianten kalles også  $\alpha^0$ -talassemi, fordi begge allelene på samme kromosom mangler.

$\alpha^0$ -talassemi finnes først og fremst i Sørøst-Asia, men forekommer også i noen midelhavsland og arabiske land.

Kombinert heterozygoti for  $\alpha^0$ - og  $\alpha^+$  gir tap av tre alleler ( $-/-\alpha$ ). Dette gir HbH-sykdom med kronisk hemolytisk anemi og splenomegali med varierende alvorlighetsgrad. Overskudd av  $\beta$ -kjeder danner HbH,

som er hemoglobin med fire  $\beta$ -kjeder ( $\beta_4$ ). HbH har for stor affinitet til oksygen og fungerer derfor dårlig som oksygentransportør. Dessuten feller det ut i erytrocytter, slik at disse hemolyserer.

Ved tap av alle fire allelene ( $-/-/-$ ), homozygoti for  $\alpha^0$ -talassemi, er det total mangel på  $\alpha$ -kjeder, hvilket resulterer i HbBarts ( $\gamma_4$ ) hydrops fetalis. Med bakgrunn i at  $\alpha$ -kjeder inngår i alle hemoglobintyper etter embryonalperioden, utvikles anemi og hydrops fetalis allerede i fosterlivet.

60 % av alle tilfeller med hydrops fetalis i Sørøst-Asia er forårsaket av HbBarth (8). Når fosteret har HbBarth, er det også fare for svangerskapskomplikasjoner hos mor, som beskrevet tidligere (9).

### Hemoglobinvarianter

De mest utbredte hemoglobinvariantene rammer  $\beta$ -kjeden. Enkle aminosyresubstitusjoner gir kjedene endret struktur, slik at evnen til oksygentransport påvirkes. Den viktigste hemoglobinvarianten er HbS, som omtales for seg. HbC, HbE og HbD gir få eller ingen symptomer i heterozygot form, men kan gi lavgradig anemi og mikrocytose hos homozygote.

### HbS-sigdcelleanemi

I HbS er strukturen på  $\beta$ -kjeden endret fordi aminosyren glutaminsyre i  $\beta_6$  er erstattet med valin. Hvis den andre  $\beta$ -kjeden er normal, gir HbS ingen plager eller endringer i blodbildet, heller ikke mikrocytose. Homozygot HbS gir sigdcelleanemi. Sykdommen utvikler seg i løpet av første leveår, etter hvert som produksjonen av  $\beta$ -kjeder tiltar.

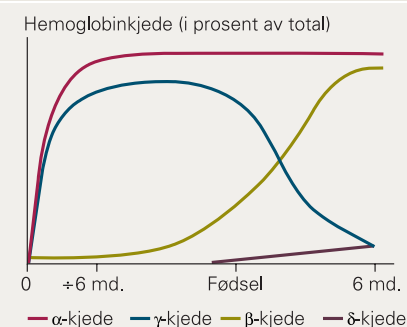
HbS i deoksygenert form polymeriserer og deformerer erytrocyttene når andelen er høy i forhold til normalt hemoglobin, og det dannes karakteristiske sigdceller. Disse er stive og tvinner seg i hverandre på en slik måte at mikrosirkulasjonen hemmes. Det oppstår infarkter i milt, lunger, hud, knokler og sentralnervesystem. I Afrika sør for Sahara og i deler av India er bærerfrekvensen av HbS i enkelte områder opp mot 40 % (2). 8 % av afroamerikanere er bærere av HbS (10).

### Kombinert heterozygoti

Høy bærerfrekvens av flere ulike hemoglobinvarianter og talassemier forekommer gjerne i samme befolkningsgrupper. Kombinasjonen HbE/ $\beta$ -talassemi kan gi sykdom som klinisk arter seg som  $\beta$ -thalassemia major. Både  $\beta$ -talassemi og HbE er vanlig i Sørøst-Asia.

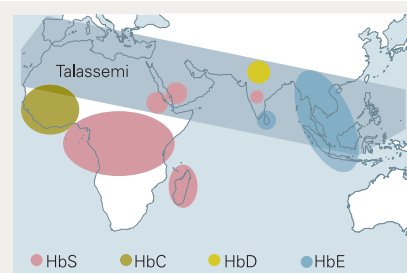
HbS/ $\beta$ -talassemi kan gi alvorlig sigdcellesykdom. Hvis en  $\alpha$ -talassemivariant kombineres med gendefekter i  $\beta$ -kjeden, gir det ofte ingen forverringer i sykdomsbildet, og bærere av denne kombinasjonen er friske. Det hender endog at hematologiske manifestasjoner blir mildere, sannsynligvis fordi misforholdet mellom mengden  $\beta$ -kjeder og  $\alpha$ -kjeder utjevnes.

Figur 1



Det er ulik hemoglobinkjedesammensetning i hemoglobinmolekylene gjennom fosterliv, i første leveår og i voksen alder. Ved fødselen består hemoglobinet hovedsakelig av HbF. Hos voksne er det > 95 % HbA i normalt hemoglobin. HbA =  $2\alpha_2\beta_2$ , HbF =  $2\alpha_2\gamma_2$ , HbA<sub>2</sub> =  $2\alpha_2\delta$

Figur 2



Områder hvor de ulike hemoglobinopatiene forekommer hyppig

### Diagnostikk av hemoglobinopati

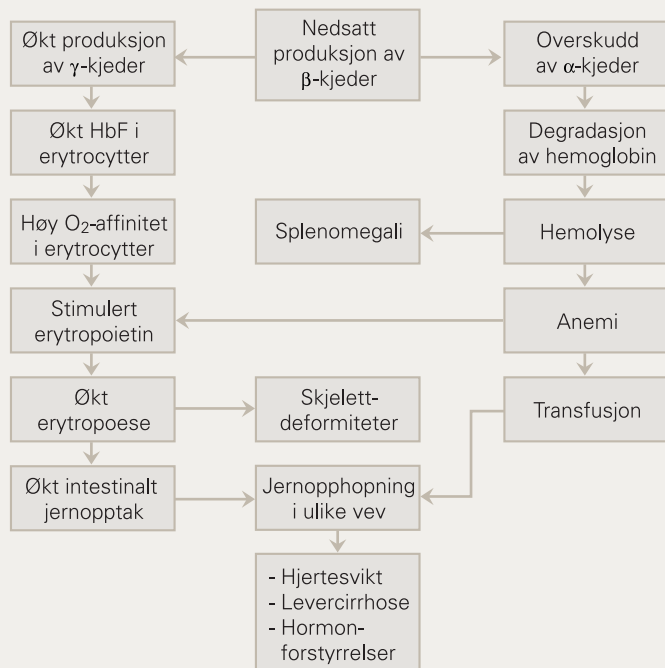
Både  $\beta$ -talassemi og hemoglobinvarianter kan påvises ved hemoglobinfenotyping, enten med høytrykksvæskeskromatografi (HPLC) eller isoelektrisk fokusering. Ved  $\beta$ -thalassemia minor er det en reaktiv økning av de hemoglobintypene som ikke inneholder  $\beta$ -kjeder, HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) og noen ganger HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). HbA<sub>2</sub> > 4 % oppfattes utvetydig som  $\beta$ -thalassemia minor. Ved  $\beta$ -thalassemia major finnes 70–100 % HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) også etter at pasienten har passert seks måneders alder. Ved fødselen eller prenatalt kan diagnosen bare stilles ved hjelp av gen-test.

Diagnose av de ulike hemoglobinvarianter stilles oftest ved hemoglobintyping. Mangel på  $\alpha$ -kjeder endrer ikke de ulike hemoglobintypenes prosentvise sammensetning,  $\alpha$ -talassemiene er derfor vanskelig å påvise med disse metodene. Sikker diagnose av  $\alpha$ -talassemier kan derfor kun oppnås med molekylærgenetiske analyser av de ulike mutasjoner.

### Behandling av $\beta$ -thalassemia major og sigdcelleanemi

Ved  $\beta$ -thalassemia major er hovedbehandlingen blodtransfusjoner. For å motvirke re-

**Figur 3**



Skjematisk fremstilling av patofysiologien ved  $\beta$ -thalassemia major

**Tabell 1** Antall hemoglobinopatii påvist i prøver hvor hemoglobintyping var rekvirert primært som del av anemiutredning og i prøver hvor undersøkelsen ble etterrekvirert på grunn av påvist lav MCV. Antall patologiske prøver som prosent av totalt er angitt i parentes

	Totalt antall prøver	Antall prøver med påvist hemoglobinopati
Primært rekvirerte hemoglobintypinger	270	97 (36 %)
Etterrekvirerte hemoglobintypinger pga. lav MCV	263	47 (18 %)
Pasienter med lav MCV og fremmedartet navn	119	42 (35 %)

aktiv økning av erythropoese og splenomegali gis transfusjoner hyppig, hver annen til fjerde uke. Hyppige transfusjoner fører imidlertid til akkumulering av store mengder jern i kroppen, og av den grunn anbefales det å transfundere først når Hb-verdien < 9,5 g/100 ml (11). For å motvirke jernoppbygning gis kjelerende behandling, f.eks. desferoksamin (Desferal) administrert subkutant med infusjonspumpe, gjerne over natten. Behandlingen er særdeles belastende fordi den ofte må gjennomføres 5–6 ganger i uken.

Ved sigdcellekrise er behandlingen rehydrering og analgetika. Det er først og fremst personer med uttalte anemisyntomer som skal ha blodtransfusjoner ved sigdcelleanemi. Pasienter med alvorlige og hyppige sirkulasjonsforstyrrelser bør få tilførsel av normale erythrocytter for å øke andelen HbA i forhold til HbS. I praksis gjelder det å redusere risikoen for alvorlig tromboembolisk sykdom i sentralnervesystem og lunger. Disse pasientene kan også behandles med hydroksyurea, som stimulerer danning av HbF og dermed motvirker tendensen til polymerisering av HbS.

Den eneste kurative behandling for  $\beta$ -thalassemia major og sigdcelleanemi er beinmargstransplantasjon med HLA-identisk giver. Prognosen er god når transplantasjonen skjer før det er oppstått senskader (12). I Norge er sju pasienter med  $\beta$ -thalassemia major transplantert, med godt resultat.

### Sammenhengen mellom lav MCV-verdi og hemoglobinopati

I en treårsperiode ble det ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet, utført hemoglobintyping hos alle pasienter med MCV < 70 fl (referanseområde 82–102 fl).

Hensikten var å undersøke forekomsten av hemoglobinopati, hovedsakelig talassemi, i en norsk populasjon. De aktuelle pasientene var innlagt i sykehuset eller til poliklinisk konsultasjon. Hemoglobintyping ble utført med høytrykksvæskrokromatografimetodikk, Variant  $\beta$ -thalassemia short program (Bio-Rad laboratories, Hercules, California, USA). Metoden påviser  $\beta$ -talassemier og noen hemoglobinopatii, blant annet HbS, HbC og HbD/HbE (skiller ikke mellom HbD og HbE). Det ble totalt utført hemoglo-

bintyping hos 263 pasienter, av disse hadde 119 navn som tydet på ikke-vestlig opprinnelse.

Vi fant 43 personer med  $\beta$ -thalassemia minor (tab 1). I tillegg hadde fire en hemoglobinvariant (HbE, HbD eller HbC). Av de 47 med påvist hemoglobinopati var det 42 med fremmedartet, ikke-vestlig navn. Det vil si at 35 % av personene med ikke-vestlig navn hadde  $\beta$ -thalassemia minor eller en hemoglobinvariant som årsak til mikrocytosen. Det viste seg også at de fem med patologisk hemoglobintyping og helnorsk navn hadde opprinnelse i et av landene med høy frekvens av hemoglobinopatii.

### Diskusjon

Det finnes i dag 234 000 personer i Norge med bakgrunn fra et ikke-vestlig land (3). I Danmark regner man med at opptil 8 % av innvandrerbefolkningen har eller er bærer av hemoglobinsykdom (13). En undersøkelse utført i Norge for årene 1996–97 antyder dog noe lavere insidens enn i Danmark (14).

Diagnostikk av de hyppigste hemoglobinopatii ( $\alpha$ -talassemi,  $\beta$ -talassemi, sigdcelleanemi, HbE) er intet stort problem med dagens laboratorierepertoar. Spørsmålet er om leger i Norge i stor nok grad inkluderer de aktuelle undersøkelsene i en anemiutredning. Bakgrunnen for vår undersøkelse var å finne ut i hvilken grad én enkelt analyse som MCV er nyttig i utredningen av hemoglobinopati. Vi fant at i en gruppe mennesker med utenlandsk navn og lav MCV-verdi (< 70 fl) hadde 35 % hemoglobinopati, hovedsakelig  $\beta$ -thalassemia minor. Selv om det her er snakk om personer som enten var innlagt eller til poliklinisk konsultasjon på Rikshospitalet, er det sannsynlig at resultatene er representative for den totale innvandrerbefolkning i Norge. Det dreier seg om pasienter som i all hovedsak behandles for andre lidelser enn hemoglobinsykdom og hvor lav MCV-verdi og hemoglobinopati ble påvist ved en tilfældighet. I prøver fra pasienter uten genetiske røtter i talassemiområdene fant vi ikke noen med hemoglobinopati. Det er imidlertid tidligere beskrevet talassemi hos to norske familier uten innvandrerbakgrunn (15).

En liknende studie som vår er utført i Danmark (16). Der ble det blant 239 pasienter under utredning for hemoglobinopati og med MCV-verdi < 80 fl funnet 44 med  $\beta$ -thalassemia minor (18 %). Det er ikke mulig å sammenlikne dette med våre funn fordi det danske materialet inkluderer pasienter som på prøvetidspunktet allerede var under utredning for hemoglobinopati, mens i vårt materiale ble prøvene selektert kun på basis av lav MCV-verdi.

Det er selvsagt et spørsmål om hvor viktig det er å påvise en tilstand hvor plagene kun er lett anemi – og hvor det ikke er behandlingsalternativer. Vi mener det er viktig å stille diagnosen hemoglobinopati for å slippe videre utredning av anemi uten kjent år-

sak, for å unngå unødvendig jernmedikasjon som forsøk på å behandle en lettgradig anemi, og ikke minst for å påvise bærertilstander i en befolkningsgruppe der man gjerne inngår ekteskap med en slektning (3).

Som vist i denne undersøkelsen er MCV-måling en nyttig metode for å påvise hemoglobinopater. Dette er i samsvar med den offisielle britiske anbefaling, der det heter at alle med MCH < 27 pg bør testes for talassemi (17). Tradisjonen i England er at det i større grad legges vekt på hypokromasi (MCH) enn mikrocytose (MCV). MCH-måling er sannsynligvis en bedre screeningmetode enn MCV-måling, ikke minst fordi MCH i mindre grad enn MCV endrer seg ved lagring (forsendelse) av prøven. I Danmark er det etablert et screeningprogram for gravide med innvandrerbakgrunn. Alle med MCV < 78 fl blir utredet med spørsmål om hemoglobinopati (18). Kvinner fra Afrika eller kvinner som har etnisk opprinnelse i Afrika, Midt-Østen, India, Kina og Sørøst-Asia blir utredet uavhengig av MCV: både  $\alpha^+$ -talassemier og hemoglobinvarianter kan ha normal MCV-verdi. Hvis en kvinne er heterozygot for en relevant hemoglobinopati, blir også barnets far utredet. Hvis begge er heterozygote, får paret grundig informasjon om risikoen for og konsekvensene av å føde et sykt barn, samt om risikoen ved prenatal diagnostikk og muligheten for abort. Den laboratoriemessige delen av diagnostikken er for en stor del sentralisert til ett laboratorium i Københavns-området. Er tiden inne for å vurdere en liknende rutine i Norge? Problemstillingen er tidligere tatt opp av Eiklid & van der Hagen i Tidsskriftet (19).

Avdeling for medisinsk biokjemi ved Rikshospitalet har som prøveordning innført som rutine å utrede med hemoglobintyping og gentesting alle pasienter med MCV < 70 fl. Resultatene rapporteres alltid til rekvirerende lege, uansett funn, når pasienten har et fremmedartet navn som gir mistanke om etnisk opprinnelse i et land der det er høy insidens av hemoglobinopater.

Avdeling for medisinsk biokjemi har hatt hemoglobintyping på sitt analyserepertoar i ti år. Vi har nylig etablert gentest for  $\alpha$ -talassemi, som omfatter de sju vanligste mutasjonene. Vi kan således påvise 95 % av alle  $\alpha$ -talassemier. Når det gjelder andre varianter, kan vi være behjelpelig med å videresende prøver til spesiallaboratorier i utlandet.

#### Litteratur

1. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders. *Blood Rev* 2003; 17: 43–53.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 704–12.
3. Innvandring og innvandrere 2003, oppdaterte tall. Statistisk sentralbyrå. [www.ssb.no/emner/02/sa\\_innvand/art-2003-09-12-01.html](http://www.ssb.no/emner/02/sa_innvand/art-2003-09-12-01.html) (26.9.2004).
4. Dimovski A, Efremov DG, Janovic L et al. Beta-thalassemia in Yugoslavia. *Hemoglobin* 1990; 14: 15–24.
5. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR et al. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology and clinical management. Tabell 31.1 Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
6. Efremov DG. Hemoglobinopathies in Yugoslavia: an update. *Hemoglobin* 1992; 16: 531–44.
7. Olivieri NF. The beta-thalassemias. Review. *N Engl J Med* 1999; 8: 99–109.
8. Chui DHK, Waime JS. Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. Review. *Blood* 1998; 91: 2213–22.
9. Eggebo TM, Smedvig E, Zanussi GF et al. Foster med hydrops hos kvinne fra Vietnam. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1878–81.
10. Ohene-Frempong K, Nkrumah FK. Sickle cell disease in Africa. I: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, red. *Sickle cell disease: basic principle and clinical practice*. New York: Lippincott-Raven, 1994: 423–35.
11. Cazzola M, Bornga-Pignatti C, Locatelli F et al. Moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37: 135–40.
12. Lucarelli G, Giardini C, Angelucci E. Bone marrow transplantation in thalassemia. I: Whinter JN, red. *Blood stem cell transplantation*. Boston: Cuvier Academic, 1997: 305–15.
13. Birgens H, Karle H, Taaning P.  $\alpha$ -thalassemia hos den danske indvandrerbefolkning. *Ugeskrift Læger* 2002; 164: 4181–4.
14. Græsdal JS, Gundersen K, Holm B et al. Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 678–80.
15. Jakobsen E, Godal HC, Kierulf P. Thalassaemia minor. Twelve patients in two Norwegian families. *Acta Med Scand* 1975; 197: 19–25.
16. Birgens H. Hæmoglobinopatiscreening i København. *Läkartidningen* 2000; 97: 2752–4.
17. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1998; 101: 783–92.
18. Birgens H, Karle H. Hæmoglobinsygdomme og andre spesielle anæmier hos innvandrerbefolkningen. *Månedsskrift for Praktisk Lægegering* 2000; 78: 315–30.
19. van der Hagen CB, Eiklid K. Bærerscreening og fostersykdom i etnisk sammensatte samfunn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1879.