



<b>Titel:</b>	Erythrocytære enzymopatier
<b>Forfattergruppe:</b>	Niels Clausen, Henrik Hasle, Birgitte Lausen, Tania Masmus, Malgorzata Wason, Peder Wehner og Pernille Wendtland
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Hæmatologi- onkologi udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Mimi Kjærsgaard kjaersgaard@dadlnet.dk

## Erythrocytære Enzymopatier

### Indholdsfortegnelse

Resume.....	1
Baggrund.....	2
Inddeling af erythrocytære enzymopatier .....	2
Enzymmangler i pentose fosfat shuntten .....	3
Enzymmangler i glykolysen.....	4
Enzymdefekter i nukleotidstofskiftet .....	6
Symptomer og objektive fund.....	7
Differentialdiagnoser .....	8
Undersøgelser.....	8
Behandling .....	9
Monitorering .....	10
Referencer .....	10
Interessekonflikter.....	10
Appendix .....	11

### Resume

Ved erythrocytære enzymopatier forstås de sygdomme, der opstår i erythrocytterne ved mangel eller nedsat enzymaktivitet af et enzym i erythrocytten. Erythrocytten metaboliserer kun glucose ved anaerob glycolyse, beskyttes mod oxidativt stress via NADPH niveauet i cellen og opretholder sit ATP niveau ved nucleotid metabolisme. Nedsat enzymaktivitet påvirker disse processer og viser sig klinisk som hæmolyse. Tilstandene kaldes under et hereditær non-sfærocytotisk hæmolytisk anæmi. Sværhedsgraden af hæmolysen varierer betydeligt inden for samme enzym mangel. De fleste af enzymopatierne er sjældne, dog er Glucose-6-fosfat dehydrogenase mangel (G6PD mangel) globalt set meget hyppig. Visse enzymmangler kan give svær neonatal icterus, andre kan debutere senere i livet, når erythrocytten udsættes for tilstrækkeligt oxidativt stress f.eks. G6PD mangel. Diagnose af en enzymmangel stilles ved påvisning af nedsat enzymaktivitet i erythrocytterne. Man skal være opmærksom på, at enzymaktiviteten under normale forhold ofte er lavere i gamle erythrocytter end i retikulocyttter. Ved svær retikulocytose kan man derfor måle en ”falsk” normal værdi. For enkelte tilstande er molekylærgenetisk diagnostik en mulighed. Den hæmolytiske anæmi kan være kronisk og transfusionskrævende. For nogle tilstande kan splenektomi mindske hæmolysen og evt. fjerne transfusionsbehovet.

## Baggrund

### Definitioner

Ved erythrocytære enzymopatier forstås de sygdomme, der opstår i erythrocytterne ved nedsat enzymaktivitet af et enzym, der indgår i glycolysen, i NADPH regeneration (Hexose monofosfat shunt) eller i ATP regeneration (nucleotid metabolisme). Det drejer sig om genetiske sygdomme, hvoraf størstedelen er recessive, dvs. kun patienter som er homozygote, compound heterozygote eller hemizygote for den pågældende mutation bliver syge. Glucose-6-fosfat dehydrogenase mangel (G6PD mangel) og Phosphoglycerat kinase mangel er X-bundne tilstande, dvs. langt størstedelen af afficerede individer er hemizygote drenge/mænd.

### Patogenese generelt

Erythrocyttens energistofskifte udgøres alene af anaerob glucoseforbrænding ved hjælp af glycolysen (Embden-Myerhof pathway). Modne erythrocytter har ikke mitochondrier så endelige oxidative forbrænding af glucose eller forbrænding af fedtsyrer er ikke er mulig. Nedsat enzymaktivitet i forskellige trin af glykolysen fører til nedsat energifrigivelse. Ved nedsat enzymaktivitet i nucleotid metabolismen dannes mindre ATP. For at opretholde et reduktionspotentiale frigiver erythrocytten NADPH blandt andet ved oxidation af glucose-6-fosfat til 6-fosfoglukonat. Nedsat NADPH produktion fører til øget eksponering af erythrocytten for oxidativt stress.

Alle enzymmanglerne medfører nedsat holbarhed af erythrocytten, og hæmolyse er et primært symptom, med betydelig variation af sværhedsgraden. Der vil også være symptomer fra andre organer, hvor det manglende enzym er af betydning. Graden af enzymmangel og det enkelte organs følsomhed bestemmer sværhedsgrad og den relative fordeling af symptomer. Når erythrocytter rammes særligt hårdt skyldes det, at de er ude af stand til kompensatorisk at øge enzymsyntesen. Andre afficerede organer er hyppigst CNS og muskler.

Nulmutationer, dvs. mutationer som fører til totalt ophør af syntesen er formentlig uforenelig med liv. For flere af tilstandene findes en samling velbeskrevne mutationer i de pågældende gener.

### Inddeling af erythrocytære enzymopatier

1. Enzymmangler i pentose fosfat shunten
  - a. Glucose-6-fosfat dehydrogenase mangel (G6PD-mangel)
  
2. Enzymmangler i glykolysen
  - a. Pyrovat kinase mangel
  - b. Hexokinase mangel
  - c. Glucose-isomerase mangel
  - d. Andre sjældne enzymdefekter
  
3. Enzymdefekter i nukleotidstofskiftet
  - a. Pyrimidin 5' nucleotidase mangel

## Enzymmangler i pentose fosfat shunten

### Glucose-6-fosfat dehydrogenase mangel (G6PD-mangel)

#### Kemi

Glucose-6-fosfat dehydrogenase er nødvendigt for regenerationen af NADPH fra NADP i pentosefosfat shunten (se figur 1), som ved hjælp af glutathion reductase sikrer tilstedeværelsen af reduceret glutathion i erythrocytten. Reduceret glutathion er nødvendig for at sikre cellen mod oxidative beskadigelse. Det binder eksempelvis hydrogen peroxid i en reaktion, som katalyseres af enzymet glutathion peroxidase.

#### Patofysiologi

Erythrocytten er ikke i stand til at syntetisere nye proteiner gennem sin 120 dage lange levetid. Den bliver derfor særlig følsom for oxidativ beskadigelse af proteiner, som ikke kan erstattes. Under oxidativ påvirkning kan pentose fosfat shunten øge sin aktivitet flere gange under forudsætning af normalt niveau af G6PD. Andre celler er mindre følsomme, selvom de har den samme X-bundne genetiske defekt, da de kan regenerere NADPH via andre systemer end pentose fosfat shunten og kan kompensere for enzymmanglen ved at syntetisere mere enzym.

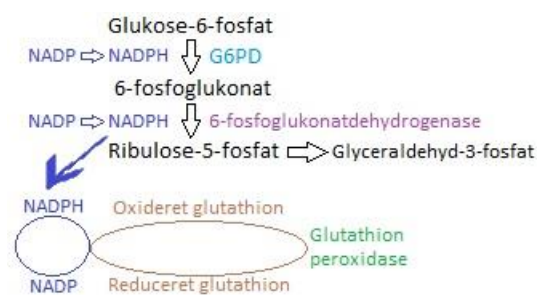
I langt de fleste tilfælde viser hæmolyse sig, når erythrocytten kommer ud for et oxidativt stress, hvor dannelsen af oxidative iltforbindelser overstiger dannelsen af reduceret glutathion. Hæmolyse mekanismen kendes ikke i detaljeret, men resulterer i denatureret hæmoglobin og beskadiget cellemembran. Det aggregerede hæmoglobin bliver synlig som Heinz legemer (Figur 2). Ved fjernelse af Heinz legemer fra erythrocytterne opstår blisterceller (Figur 3).

Typiske stress faktorer er indtag af lægemidler, hestebønner eller infektion (favisme). I sjældne tilfælde er enzymmanglen af en grad, at det resulterer i kronisk non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi.

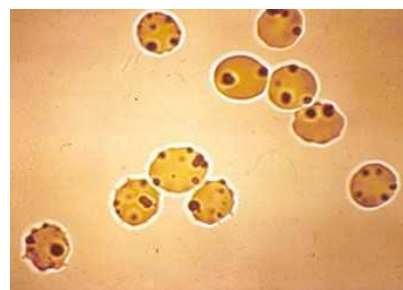
#### Genetik

Genet for G6PD sidder på Xq28. G6PD mangel er en X-bundet tilstand, dvs. primært afficeres drengebørn/mænd (hemizygot), hvorimod heterozygot kvinder er raske bærere. Homozygot kvinder findes, hvor prævalensen af tilstanden er høj. Det skønnes, at op mod 400 mill. drengebørn er afficeret.

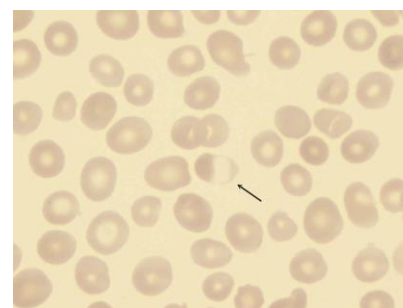
Tilstanden er endemisk i Afrika (syd for Sahara), Middelhavslandene, Mellemøsten, Indien, og Sydøstasien. I den amerikanske sorte befolkning er 11 % af drengebørn



Figur 1 Pentose fosfat shunten



Figur 2 Heinz legemer



Figur 3 Blisterceller

afficeret. Den specielle geografiske fordeling skyldes heterozygotens delvise beskyttelse mod *Plasmodium falciparum*-infektion, som ikke findes hos de hemizygote mænd.

Der er beskrevet mere end 400 genetiske varianter af G6PG med varierende klinisk sværhedsgrad. Nulmutationer kendes ikke, da de formentlig er uforenelige med liv. Langt størstedelen af mutationer er missense mutationer, dvs. en aminosyresubstitution.

### Klinik

- Svær neonatal ikterus hos drenge af relevant etnisk oprindelse
- Drenge eller mænd af relevant etnisk oprindelse, som udvikler svær intravaskulær hæmolyse, ofte med betydelig hæmoglobinuri efter infektion, indtag af et nyt lægemiddel (tabel 1 og 2) eller hestebønner.
- Drenge eller mænd med kronisk Coombs-negativ, non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi. Dette er en sjælden manifestation af G6PD mangel.

## Enzymmangler i glykolysen

### Pyrovat kinase mangel

#### Kemi

Pyrovat kinase er nødvendig i glykolysen for at sikre omdannelsen af phosphoenolpyrovat til pyrovat (Figur 4).

#### Patofysiologi

Metabolismen af phosphoenolpyrovat til pyrovat er et af de energigivende trin i glykolysen. Samlet dannes 2 mol ATP for hvert mol metaboliseret glucose. Ved pyrovatkinase dannes mindre ATP for hvert mol metaboliseret glucose, dvs. ved pyrovat kinase mangel, mangler erytrocytten energirigt fosfat. Dette er formentlig den direkte årsag til hæmolyse. Der forekommer flere isoformer af pyrovat kinase, og ved pyrovatkinase mangel, er det isoenzymet i erytrocytter, der er afficeret, hvorfor der kun er symptomer på hæmolyse. Sygdommens fænotype er meget varierende fra beskedent asymptomatisk hæmolyse til svær transfusionskrævende anæmi.

#### Genetik

Pyrovat kinase arves recessivt og findes på 1q22. Der er beskrevet adskillige mutationer i pyrovat kinase gen. Mange afficerede er compound heterozygote i stedet for at være homozygote. Sygdommen er endemisk i det meste af verden, men særlig hyppig i det nordlige Europa. I en nylig opgørelsen i Danmark, blev der påvist 25 patienter med pyrovat kinase mangel, hvilket formentlig kun er de symptomatiske patienter.

### Klinik

- Forekomst af non-sfærocytisk Coombs' negativ hæmolytisk anæmi, specielt ved debut i spædbarn eller barnealderen. De milde tilfælde konstateres ikke sjældent i voksenalderen.
- Må overvejes ved neonatal icterus



Figur 4 Embden-Meyerhof pathway, 2. halvdel

## Hexokinase mangel

### Kemi

Hexokinase katalyserer fosforyleringen af glucose til glucose-6-fosfat, idet ATP anvendes som fosfor donor (figur 1). Det er det første trin i glykolysen og er hastighedsbestemmende.

### Patofysiologi

Der findes 4 isoenzymer af hexokinase (HK I-IV) med hvert sit kodende gen. Det mest dominerende i human væv er HK-1. HK-1 isoenzymet HK-R, der er erythrocyt specifikt, kodes af genet for HK-1, således at HK-R anvender en promotor og HK-1 en anden. Hæmolysemekanismen er usikker, men formentlig spiller en manglende ATP dannelse en betydning. Pga. af lav 2,3 DPG i erythrocytterne har patienten ofte mere vævshypoxi end anæmien i øvrigt indikerer.

### Genetik

Autosomal recessiv arvegang. Sjælden tilstand. 17 familier beskrevet i alt.

### Klinik

- Kronisk non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi. Varierende sværhedsgrad.
- Svær neonatal icterus

## Glucose-6-fosfat isomerase mangel

### Kemi

Glucose-6-fosfat isomerase er et house-keeping enzym, som katalyserer omdannelsen af glucose-6-fosfat til fruktose-6-fosfat (Figur 1). Enzymmangel fører til ophobet glucose-6-phosfat som hæmmer hexokinase og dermed bremser glykolysen. Samtidig accelererer pentose fosfat shunten, som fører til ophobning af metabolitter i denne bl.a. erythrose-4-fosfat og 6 fosfogluconat, som begge hæmmer hexokinase og dermed yderligere bremser glykolysen (Figur 1). Herved falder dannelsen af ATP, 2,3 diphosphogluconat og regenerationen af glutathion. Koncentrationen af metabolitter, som dannes efter det manglende enzym, er typis lav f.eks. fruktose-6-fosfat og fruktosedifosfat

### Patofysiologi

Formentlig spiller den reducerede produktion af energirigt fosfat ATP en rolle i denne sammenhæng.

### Genetik

Autosomal recessiv arvegang med mutationer i GPI genet på 19q13. Manglen er sjælden, men alligevel den næst hyppigste enzymmangel i glykolysen efter pyrovat kinase mangel. Der er beskrevet ca. 50 familier med mere end 27 mutationer, hvor langt størstedelen er missense mutationer. Homozygote individer eller compound heterozygote har mindst 25 % rest aktivitet af enzymet. Nul mutationer er uforeneligt med liv.



### Andre sjældne enzymdefekter

Disse diagnosticeres med enzymassay og er sjældene.

Tabel 1 giver en oversigt over meget sjældne enzymdefekter i glykolyse, hvor patienter udover hæmolyse har symptomer fra andre organer, først og fremmest fra cerebrum og muskler

Enzym	Arv	Klinik	Behandling
Fosfofruktokinase	Auto. res.	Variierende grad af KNSHA*. Undertiden myopati og glykogen storage disease (type VII)	Transfusion Folinsyre Ved myopati undgå muskelbelastning
Aldolase	Auto. res.	Moderat til svær KNSHA. Undertiden ledsaget af myopati, metal retardering og væksthæmning	Transfusion Folinsyre Formentlig undgå muskelbelastning
Triosefosfatisomerase	Auto. res.	KNSHA ledsaget af progressiv neurologisk dysfunktion og cardiomyopati. Ofte mors i barnealderen eller interuterint.	Transfusion Folinsyre
Fosfoglycerat kinase	X-bundet res.	KNSHA ledsaget af ofte milde neurologiske symptomer, evt. også myopati	Transfusion ved behov. Splenekтоми reducerer hæmolyseaktiviteten

\*) Kronisk non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi

### Enzymdefekter i nukleotidstofskiftet

#### Pyrimidin 5' nucleotidase mangel

##### Kemi

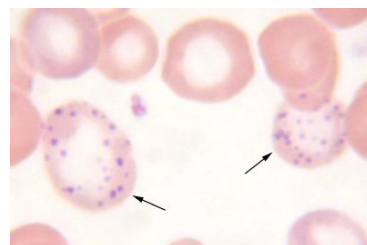
Pyrimidin 5'nucleotidase (eller uridine 5-prime monophosphate hydrolase) katalyserer hydrolysen af monofosfat nucleotiderne uridine monofosfat og cytidin monofosfat til pyrimidinerne uridin og cytidin samt uorganisk fosfat. Enzym mangel fører til ophobning af ikke nedbrudte nucleotider.

##### Patofysiologi

Ophobningen af nucleotider viser sig i erytrocyterne som basofil stipling. Den nøjagtige hæmolysemekanisme kendes ikke.

##### Genetik

Autosomal recessiv tilstand. Skyldes mutationer i UMPH1 genet på kromosom 7p14. Der findes to isoenzymer og det er vist, at et har normal aktivitet i patienter. Formentlig den fjerde hyppigste årsag til (K)NSHA (efter mangel på G6PD, Pyrovat kinase og Glucose-6-fosfat isomerase)



### Forekomst

De fleste enzymmangler er sjældne eller meget sjældne sygdomme. Samtidig er G6PD-mangel globalt set meget hyppig og uden sammenligning den hyppigste enzymmangel i verden. Det skønnes at omkring 400 mill. mandlige individer er afficeret af G6PD-mangel. Pyruvat kinase mangel er ikke mere sjælden end at de fleste voksen- og pædiatriske hæmatologer vil møde denne tilstand.

## Symptomer og objektive fund

Generelt ses Coombs negativ, non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi af varierende sværhedsgrad. Ved kronisk non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi er Pyruvat kinase mangel hyppig. G6PD mangel er sjældent årsag til kronisk hæmolyse. Ved flere af de sjældne enzymmangler, har barnet neurologiske symptomer af varierende sværhedsgrad og karakter samt eventuelt symptomer fra muskler.

**Svær neonatal icterus** G6PD og hexokinase-mangel. Drengene af relevant etnisk oprindelse skal mistænkes for G6PD mangel. Årsagen til den svære neonatale icterus er formodentlig en umodent glucuroneringsmekanisme i leveren pga. G6PD mangel i leveren.

**Neonatal icterus** Pyruvat kinase mangel og evt. glucose-6 fosfat-isomerase mangel. Ved glucose-isomerase mangel forværres hæmolysen ved infektion. Glucose-6 fosfat isomerase mangel kan forårsage hydrops foetalis.

**Hæmolyse hos spæd- og småbørn** Pyruvat kinase og Glucose-isomerase mangel. For begge tilstande gælder, at hæmolysen er af varierende intensitet, men kan være betydelig. I sjældne tilfælde kan Glucose-isomerase mangel føre til neurologiske symptomer og neutrofil dysfunktion.

**Svær intravaskulær hæmolyse** Drengene eller mænd af relevant etnisk oprindelse, som udvikler svær intravaskulær hæmolyse, ofte med betydelig hæmoglobinuri efter indtagelse af et nyt lægemiddel (tabel 1 og 2, findes også i appendix til udlevering til familien), efter en infektiøs episode, ikke sjældent virale infektioner, eller indtag af hestebønner må mistænkes for G6PD mangel.

Tabel 2. Lægemidler man skal undgå ved G6PD-mangel

Gruppe	Eksempler
Anti-malariamidler	Primaquine*
Sulfonamider	Sulfamethizol
Sulfoner	Dapson
Andre svovl-holdige lægemidler	Glibenclamid
Nitrogenholdige lægemidler	Nitrofurantoin
Blandede	Naphtalene, methylenblåt, toluidin blåt, Phenylhydrazine, isobutylnitrit, acetanilid
Rasburikase	Fasturtec

\*WHO har anbefalt i anbefaling at Primaquine 0,25mg/kg x1 bør gives ved konstateret P. Falciparum malaria første behandlingsdag uanset G6PD status, men ikke anvendes yderligere ved G6PD.

Tabel 3. Lægemidler som kan anvendes i terapeutiske doser, høje doser kan udløse hæmolyseanfald

Paracetamol	L-DOPA	Pyrimethamin
Acetylsalisylsyre	Menadion	Kinidin
Vitamin C	NSAID	Kinin
Proguanil	Phenytoin	Trimetoprim
Kloroquin	Probenecid	Vitamin K
Isoniazid	Procainamid	

OBS! Hos patienter med svær enzymmangel (kronisk non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi) kan lægemidlerne ikke anvendes i terapeutiske doser

**Sjældne enzymdefekter** For oversigt se tabel 1. Ved disse enzym mangler ses varierende grader af hæmolyse samt ledsage-symptomer. Ved Aldolase mangel kan ses ledsagende myopati, væksthæmning og mental retardering. Ved Triosefosfat isomerase mangel ses progressiv neurologisk dysfunktion ofte med dødelig udgang i barnealderen eller intrauterint.

Endelig kan kronisk non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi skyldes enzymdefekter i nukleotidstofskiftet. Ved Pyrimidin 5' nucleotidase mangel ses basofil stipling i erythrocytterne på May-Grünwald farvet perifert udstryg. Graden af anæmi er ofte mild til moderat.

## Differentialdiagnoser

**Ved (sær) neonatal icterus** Galdevejssygdom, immunisering, hepatitis, leversygdom herunder metabolisk sygdom.

**Ved anæmi** Blødning eller mangeltilstand.

**Ved anden hæmolytisk anæmi** Auto-immun hæmolytisk anæmi, sfærocytose, hæmoglobinopati, blyforgiftning (hæmning af Pyrimidin 5' nucleotidase).

## Undersøgelser

Diagnose af en enzymmangel stilles ved påvisning af den svært nedsatte enzymaktivitet i erythrocytterne ved et enzymassay. Man skal være opmærksom på, at enzymaktiviteten ofte under normale forhold er lavere i gamle erythrocytter end i retikulocytter. Hvis barnet har betydelig retikulocytose, kan man derfor måle en "falsk" normal værdi. G6PD skal mistænkes, hvis en patient med betydelig retikulocytose ikke har forhøjet G6PD aktivitet.

Denne fejlkilde kan afhjælpes, hvis man måler aktiviteten af to enzymer, hvor aktiviteten falder med stigende alder af erythrocytten. For eksempel må Pyrovat kinase mangel mistænkes hos et barn med høj Hexokinase aktivitet, men normal Pyrovat kinase aktivitet.

Måling på prøver fra børn der har fået erythrocyttransfusion giver også værdier, der ikke afspejler enzymaktiviteten i barnets erythrocytter.

Generne for flere af enzymerne er velkendte, og diagnosen kan stilles ved påvisning af en mutation i en eller begge alleler for den pågældende mutation. Generelt er genanalyserne ikke rutineundersøgelser fraset ved Pyrovat kinase mangel.

Bestemmelse af enzymaktiviteten for G6PD og Pyrovat kinase foretages i henhold til lokale laboratories retningslinjer. Kvalitativ og kvantitativ bestemmelse af G6PD og genetisk undersøgelse



for pyruvat kinase mangel kan foretages på hæmatologisk forskningslaboratorium på Herlev Hospital. Analyser for andre enzymer sendes til udlandet f.eks. LKCH ved UMC Utrecht. Bestillingsformular findes Marts 2016 på:

[http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Professionals/Diagnostiek-aanvragen/Laboratorium-Klinische-Chemie-en-Haematologie/Aanvragen-diagnostiek-\(extern\)](http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Professionals/Diagnostiek-aanvragen/Laboratorium-Klinische-Chemie-en-Haematologie/Aanvragen-diagnostiek-(extern))

Kontakt kan også tages til:

University Medical Centre Utrecht  
Dept. of Clinical Chemistry and haematology  
Room G.03.550, PO Box 85500,  
Heidelberglaan 100  
3508 GA Utrecht  
The Netherlands  
Tel.: +31 88 75 58483  
Fax.: +31 88 75 55418  
Kontaktperson på laboratoriet:  
Dr. Richard van Wijk  
E-mail: [r.vanwijk@umutrecht.nl](mailto:r.vanwijk@umutrecht.nl)

## Behandling

### G6PD mangel

Symptomatisk behandling ved hæmolyseanfald, evt. transfusion til anfaldet er overstået. Hos neonatale lysbehandling og evt. udskiftningstransfusion. Ellers gælder det om at undgå udløsende årsag og risikable lægemidler. Splenektomi har ingen eller meget beskednen virkning. Patienter med kronisk hæmolyse bør have 1-5 mg folinsyre dagligt. Efter hæmolyse anfald behandles i ca. 3 uger.

### Pyruvat kinase mangel

Alle patienter med hæmolyse bør have folinsyretilskud (5 mg hver anden dag, voksne dagligt).

Splenektomi er ofte effektivt, idet der kommer signifikant hæmoglobinstigning. Der vil fortsat være en betydelig hæmolyseaktivitet. Efter splenektomi udvikler patienter med pyruvat kinase mangel typisk massiv retikulocytose (30-50 % ikke usædvanligt). Efter transfusionsbehov i mere end 5 år, bør man overveje splenektomi forudgået af pneumokokvaccination.

Ved vedvarende transfusionsbehov opstår der siderose. Jernkclering skal overvejes ved p-ferritin > 1000 µg/l, som er niveauet der anvendes for thalassæmi patienter. Både Desferal og Exjade er registreret til anvendelse hos non-thalassæmi patienter.

### Hexokinase mangel

Folinsyretilskud anvendes ved kronisk hæmolyse. Splenektomi kan afbøde hæmolysen.

### Glucose-6-fosfat isomerase mangel

Ingen specifik behandling. Folinsyretilskud og transfusion ved behov. Jernkæring ved gentagende transfusioner og stigende p-ferritin. Splenektomi afhjælper hæmolyseaktiviteten og kan gøre nogle transfusionsfrie.

### **Pyrimidin 5' nucleotidase mangel**

Folinsyretilskud bør gives. Transfusion ved behov, men patienterne har ofte kun let hæmolytisk anæmi. Splenektomi kan formentlig mildne hæmolysen.

## **Monitorering**

Børnene følges ambulant med en frekvens, som afspejler anæmi grad og behandlingsbehov. Det kan således være tilstrækkeligt at se børn med mild til moderat hæmolyse ambulant årligt eller halvårligt.

Børn med intermitterende transfusionsbehov skal kunne henvende sig ved symptomer. Børn, som regelmæssigt transfunderes, bør sikres regelret ambulant opfølgning, og ikke kun transfusioner.

Ved nogle tilstande, tåler børnene anæmien godt. For at minimere antallet af transfusioner, skal beslutningen om transfusion forudgås af kombineret klinisk og paraklinisk vurdering, fremfor transfusion ved en fast hæmoglobin værdi. Ved de tilstande, hvor splenektomi kan være hensigtsmæssigt, skal familien orienteres om dette ved almindelig ambulant opfølgning.

## **Referencer**

- Grace R F, Zanella A, Neufeld E J et. al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 825-830.
- Koralkova P, van Solinge W W, and van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia – pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *Int. J. Lab. Hematol* 2014; 36: 388-397
- Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Chiarelli LR, Valentini G. Pyruvate kinase deficiency. The genotype-phenotype association. *Blood Reviews* 2007; 21: 217-31.
- Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Reviews* 2007; 21: 267-83
- Beutler E. Glucose-6-fosfat dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008; 111: 16-24.
- Kellermann Lauge. Pyruvatkinase mangel I Danmark. Kandidatopgave. Kan rekvireres hos Henrik Birgens eller Lauge Kellermann, Herlev Hospital
- Wijk R, Solinge WW. The energy-less red blood cell is lost: erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis. *Blood* 2005; 106: 4034 – 42.

## **Interessekonflikter**

Ingen

## Appendix

### Lægemidler der kan udløse hæmolyse ved G6PD mangel

Gruppe	Eksempler
Anti-malariamidler	Primaquine*
Sulfonamider	Sulfamethizol
Sulfoner	Dapson
Andre svovl-holdige lægemidler	Glibenclamid
Nitrogenholdige lægemidler	Nitrofurantoin
Blandede	Naphtalene, methylenblåt, toluidin blåt, Phenylhydrazine, isobutylnitrit, acetanilid
Rasburikase	Fasturtec

\*WHO har anført i anbefaling at Primaquine 0,25mg/kg x1 bør gives ved konstateret P. Falciparum malaria første behandlingsdag uanset G6PD status, men ikke anvendes yderligere ved G6PD.

**Lægemidler som kan anvendes i terapeutiske doser, høje doser kan udløse hæmolyseanfald undtaget** patienter med svær enzymmangel og kronisk non-sfærocytisk hæmolytisk anæmi. Her kan lægemidlerne *ikke* anvendes i terapeutiske doser

Paracetamol	L-DOPA	Pyrimethamin
Acetylsalisylsyre	Menadion	Kinidin
Vitamin C	NSAID	Kinin
Proguanil	Phenytoin	Trimetoprim
Kloroquin	Probenecid	Vitamin K
Isoniazid	Procainamid	