

Maahanmuuttajalapsen poikkeava verenkuv – huomioi hemoglobiinisairaudet ja taustatekijät

- Tyypillisin maahanmuuttajalapsen verenkuvan poikkeavuus on anemia. Sitä esiintyy lähes puolella pakolaistaustaisista lapsista.
- Anemian taustalla voi olla muun muassa aliravitsemus, infektio, krooninen sairaus tai perinnöllinen hemoglobiinisairaus.
- Perinnöllisessä hemoglobiinisairaudessa muodostuu joko liian vähän (talassemia) tai rakenteeltaan poikkeavaa (yleisimmin sirppisolutauti) hemoglobiinin globiiniketjua.
- Terveillä afrikkalaistaustaisilla lapsilla neutrofiiliarvot voivat olla suomalaisiin viitearvoihin nähden matalia afrikkalaisväestössä yleisen geenipolymorfismin vuoksi.

Marika Grönroos, Pauliina Utriainen



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Suomeen saapuu lapsia maahanmuuttajina monista maista. Heistä merkittävä osa tulee pakolaisina, turvapaikan hakijoina tai adoption kautta. Maahanmuuttajilla tarkoitamme suomalaisesta kantaväestöstä geneettisesti poikkeavia väestöryhmiä.

Maahanmuuttajaväestössä perinnölliset anemiaa aiheuttavat sairaudet, kuten talassemiat, ovat yleisiä. Lapsen anemian taustalla voi olla myös ravitsemusvajeita, erilaisia infektioita ja kroonisia sairauksia. Toisaalta täysin terveillä afrikkalaistaustaisilla lapsilla voi olla suomalaisia viitearvoja matalampi neutrofiilitaso geenipolymorfismin takia (1,2).

Perinnölliset verihiutalehäiriöt eivät ole nykytiedon valossa maahanmuuttajilla yleisempiä kuin suomalaisväestöllä, mutta sukulaisasiälyttöisissä voi esiintyä harvinaisiakin perinnöllisiä veritauteja. Keskitymme pääosin anemian erotusdiagnoosiin sekä yleisimpiin hemoglobiinipoikkeavuuksiin.

Anemia

Anemia on maahanmuuttajalasten yleisin verenkuvapoikkeavuus. Pakolaisina länsimaihin saapuneista lapsista lähes puolella (44 %) on todettu anemia. Suurin anemiariski on 6–23 kuukauden ikäisillä lapsilla (3).

Tavallisin anemian syy on raudanpuute (4,5). Raudanpuuteanemia näyttäytyy verenkuvassa mikrosytaarisena ja hypokromisena, eli punasolut ovat pienikokoisia (pieni MCV, ks. taulukko 1) ja kalpeita (pieni MCH). Raudanpuutteen taustalla on yleisimmin ravitsemuksen puutteellisuus tai yksipuolisuus (4,5).

TAULUKKO 1.

Anemian erotusdiagnostiikka maahanmuuttajalapsilla

Anemian perustutkimus on verenkuvasta sisältäen retikulosyytit (PVKT+R). Verenkuvasta huomioidaan erityisesti hemoglobiinitaso, punasolujen koko ja hemoglobiini-kylläisyys sekä retikulosyyttimäärä.

Anemian syy	Tyypillinen löydös anemian lisäksi
Raudan puute	Mikrosytoosi eli pieni MCV, pieni MCH Retikulosyytit matalat Ferritiini matala ja/tai muut rautaparametrit sopivat rautavajeeseen
B ₁₂ -vitamiinin tai folaatin puute	Makrosytoosi eli suuri MCV
Infektiot: helikobakteeri, alkueläimet, suolistolaiset, malaria, tavalliset virus- ja bakteeri-infektiot	Alkueläimet ja suolistolaiset: eosinofilia Helikobakteeri ja malaria: mikrobiologiset testit Infektio-oireet ja -parametrit
Diagnosoimaton sairaus, esimerkiksi inflammatorinen autoimmuunisairaus tai maligniteetti ("kroonisen taudin anemia")	Yleisoireet Usein matalat retikulosyytit (jos ei ole kyse vuotoanemiasta)
Talassemia tai talassemian kantajuus	Mikrosytoosi eli pieni MCV Retikulosyytit koholla Beetatalassemiaassa tyypillinen hemoglobiinifraktiointilöydös
Sirppisolutauti	Normosytaarinen anemia Retikulosyytit koholla Tyypillinen hemoglobiinifraktiointilöydös
G6PD-puutos (akuutti anemia)	Akuutti kellastuminen Positiiviset hemolyysikokeet

G6PD = glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasi, MCH = mean cellular hemoglobin eli punasolun keskimääräinen hemoglobiinimäärä, MCV = mean cellular volume eli punasolujen keskitilavuus, PVKT+R = perusverenkuvasta, trombositit ja retikulosyytit.

Anemian syytä on monia (taulukko 1). Mikäli lapsi on lähikuukausina saapunut heikon hygienian oloista ja trooppiselta alueelta, voi syynä olla Suomessa harvinaisia alkueläin- tai bakteeritauteja, kuten suoliston parasiitti-infektio (5). Alkueläintaudeissa verenkuvassa voidaan nähdä lisäksi eosinofiliaa, mikä antaa diagnostisen vihjeen mahdollisten vatsaoireiden lisäksi. Toinen tyypillinen lievää anemiaa aiheuttava infektio maahanmuuttajilla on helikobakteerigastritti. Erotusdiagnostiikassa huomioon otettavien infektioiden kirjo on laaja (taulukko 1).

Etenkin aliravitun lapsen anemian taustalla voi olla B₁₂-vitamiinin tai folaatin puute. Mikäli lapsella ei ole samanaikaista raudanpuutetta tai talassemiaa, on B₁₂-vitamiinin ja folaatin puutokseen liittyvä anemia makrosytaarinen (suuri MCV). Anemian syynä voi olla myös diagnosoimaton sairaus, kuten tulehduksellinen autoimmuunitauti tai maligniteetti. Etenkin pakolaisleireiltä tai vastaavanlaisilta alueilta saapuvilla lapsilla voi olla vaikeitakin sairauksia, joita ei terveystalvelujen heikon saatavuuden vuoksi ole diagnosoitu tai hoidettu.

Akuutin hemolyyttisen anemian ja kellastumisen taustalla voi olla glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puute. Se on hyvin yleinen malarian esiintymisalueilla Välimeren ympäristössä, Afrikassa ja Etelä-Aasiassa (6). G6PD-puutos ei vaikuta hemoglobiinitasoon normaalitilanteessa, vaan akuutti anemia ilmaantuu esimerkiksi härkäpapujen syömisen yhteydessä. Maahanmuuttajalapsen jatkuvan anemian taustalla voi olla myös perinnöllinen hemoglobiinisairaus.

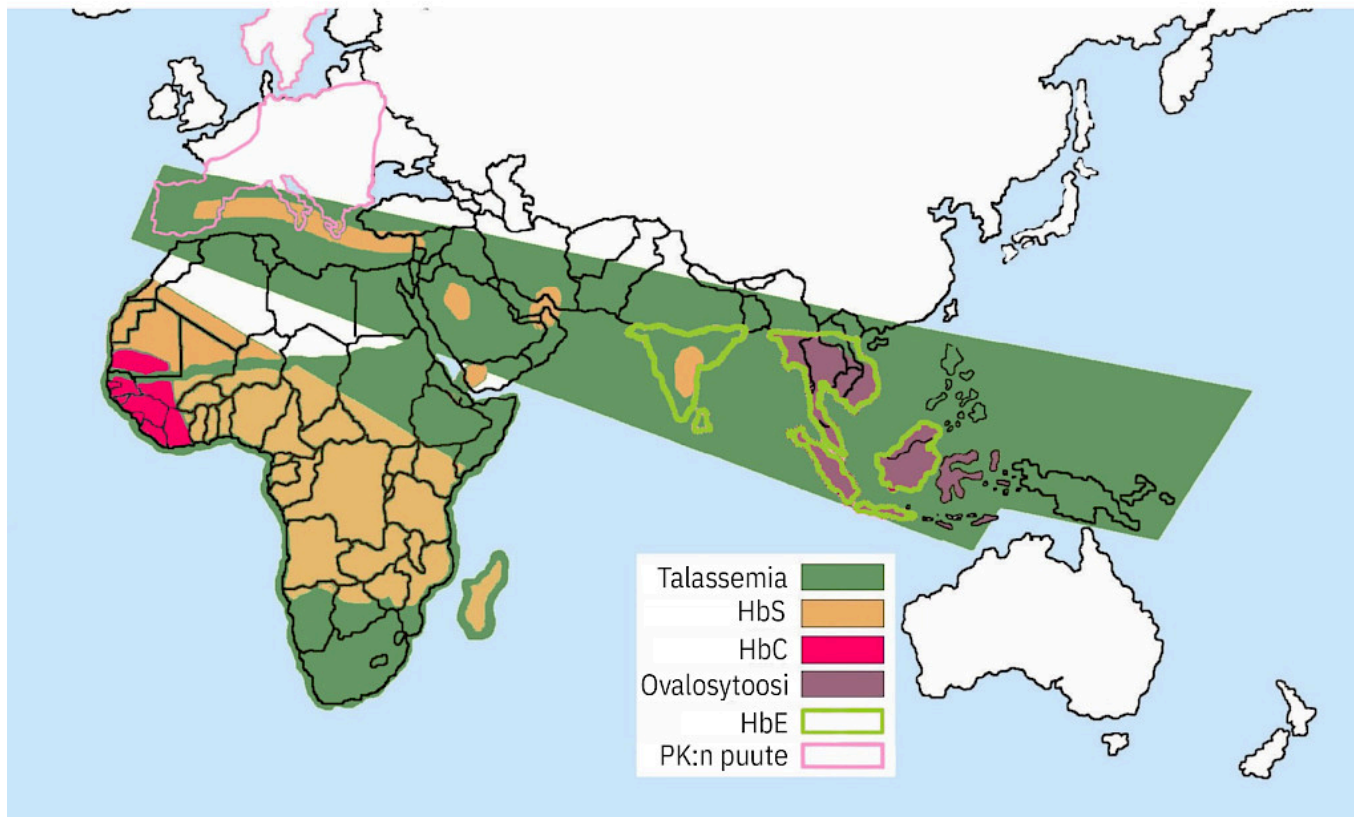
Perinnölliset hemoglobiinisairaudet

Perinnöllisillä hemoglobiinisairauksilla tarkoitetaan tilaa, jossa geenipoikkeavuus paikantuu hemoglobiinin alfa- tai beetaketjun geeniin. Talassemioissa alfa- tai beetaketjua muodostuu liian vähän, kun taas hemoglobiinivarianteissa (HbS, HbC, HbD, HbE) hemoglobiini on rakenteeltaan poikkeava. Tavallisin hemoglobiinivariantti on HbS, joka aiheuttaa sirppisolutaudin (7,8).

Perinnölliset hemoglobiinipoikkeavuudet ovat maailman yleisimpiä monogeenisiä sairauksia (7,8). Hemoglobiinisairauksia esiintyy erityisesti malaria-alueilta lähtöisin olevilla ihmisillä (kuva 1).

KUVA 1.

Hemoglobiinisairauksien tyypilliset esiintymisalueet maailmassa



Hemoglobiinivariantit: HbE = hemoglobiini E, HbS = hemoglobiini S eli sirppihemoglobiini, HbC = hemoglobiini C.

Ovalosytoosia ja punasolujen PK:n (pyruvaattikinaasin) puutetta ei käsitellä tässä kirjoituksessa, koska ne eivät ole merkittäviä lapsen verenkuvaa tulkittaessa.

Kuva: Thalassemia International Federation (TIF). Kiitämme lämpimästi TIF:n henkilökuntaa saamastamme avusta ja kuvan julkaisuluvasta.

Viimeisten vuosikymmenten aikana niitä sairastavia ja kantavia henkilöitä on muuttanut runsaasti ympäri maailmaa (9,10). Suomessa oli vuonna 2008 OECD:n raportin mukaan maahanmuuttajia 4 prosenttia väestöstä, ja vuonna 2022 Tilastokeskuksen mukaan ulkomaalaistaustaisia oli 9 prosenttia väestöstä (11,12).

Hemoglobiinisairautta tulee herkästi epäillä kaikenikäisillä, jos henkilöillä on epäselvästä syystä anemia ja etninen tausta sopii sairauteen.

Talassemiot

Talassemiot jaetaan alfa- ja beetatalassemiaan. Niiden vaikeusaste vaihtelee oireettomasta kantajuudesta vaikeaan, verensiirroista riippuvaiseen talassemiaan. Verenkuvassa todetaan mikrosytaaninen anemia (taulukko 2).

TAULUKKO 2.

Erotusdiagnostiikka ja tutkimukset

Hemoglobiinisairauksien, raudanpuuteanemian ja sekundaarianemian erotusdiagnostiikka sekä hemoglobiinisairauksien diagnostiset tutkimukset.

Verenkuvamuuttujat

	Talassemia	Sirppisolutauti	Raudanpuuteanemia	Sekundaarianemia
Hemoglobiini	Matala – viitealueen alareunalla	Matala – viitealueen alareunalla	Matala	Matala
E-MCV	Matala	Normaali	Matala	Normaali
E-MCH	Korkea/normaali	Normaali	Matala	Normaali
Erytrosyttimäärä	Korkea	Normaali	Matala	Matala
Retikulo-syttimäärä	Korkea	Korkea/normaali	Matala	Matala
Muut tutkimukset				
Hemoglobiini-fraktiot	Beetatalassemiaassa HbA ₂ :n osuus on lisääntynyt Alfatalassemiaassa normaali	Hemoglobiini-variantti, HbS	Normaali	Normaali

Diagnostiset perustutkimukset hemoglobiinisairautta epäiltäessä (yleensä perusterveydenhuolto/yleispediatria): Peruservenkuva + retikulosyytit, plasman bilirubiini, laktaattidehydrogenaasi, ferritiini ja transferrinireseptoripitoisuus sekä hemoglobiini-fraktiot.

Lisätutkimukset hematologin konsultaation perusteella: HBA/B-D-geenitutkimus, vatsan ultraäänitutkimus.

Lähtämäsindikaatiot erikoissairaanhoidon: Aina epäiltäessä sirppisolutautia tai transfusio riippuvaista talasemiaa.

Talassemiakantajuus ei vaadi erikoissairaanhoidon arviota. Sekundaarinen anemia, jos syy ei löydy maahanmuuttajan perustutkimuksilla.

E-MCH = punasolujen keskimääräinen hemoglobiinimäärä, E-MCV = punasolujen keskitilavuus, HbS = hemoglobiini S eli sirppihemoglobiini, HBA/B-D-geenitutkimus = alfa- ja beetaglobiinigeenin tutkimus, HbA₂ = hemoglobiini A₂, jossa 2 alfa-globiini- ja 2 deltaglobiiniketjua.

Alfatalassemia on maailman yleisimpiä perinnöllisiä verisairauksia. Maailman väestöstä noin 5 prosenttia on sen kantajia, ja oireisia potilaita on noin miljoona (13,14). Sairautta esiintyy eniten Etelä-Kiinassa, Kaukoidässä, Lähi-Idässä, Välimeren alueella ja Afrikassa (kuva 1). Alfatalassemiaassa alfa-ketjua muodostuu liian vähän. Merkittävimmät sairauden muodot ovat verensiirtoja vaativa HbH-tauti ja hydrops fetalis -oireyhtymä, jossa sikiö ei ole elinkelpoinen ilman sikiökautisia verensiirtoja.

Beetatalassemia puolestaan johtuu liian vähäisestä tai puuttuvasta beetaglobiiniketjun valmistuksesta, minkä seurauksena alfa-ketjujen ylimäärä hajottaa punasoluja. Arviolta 1,5 prosenttia maailman väestöstä kantaa beetatalasemiaa. Euroopassa oireisia potilaita arvioidaan väestössä olevan 1:10 000 (13,15).

Vaikeimmat alfatalassemian muodot tulevat esiin jo vastasyntyneenä (16). Homotsygoottinen verensiirtoja vaativa beetatalassemia sen sijaan tulee yleensä esiin vasta 6 kuukauden iän jälkeen sikiökautisen hemoglobiinin väistyessä. Vaikeassa talassemiaassa Hb on yleensä alle 70 g/l, lapsi kasvaa huonosti ja hänellä on suurentunut perna.

Nykyään talasemiat jaetaan verensiirtoriippuvaiseen talassemiaan (TDT, transfusion dependent thalassemia) ja ei-verensiirtoriippuvaiseen talassemiaan (NTDT, non-transfusion dependent thalassemia) (17). TDT-potilaat tarvitsevat säännöllisesti verensiirtoja, kun taas NTDT-potilaat tarvitsevat niitä vain satunnaisesti tai eivät lainkaan.

Talassemiaan liittyy anemian lisäksi lisääntynyt raudan kertyminen elimistöön, joten etenkin TDT-potilaat tarvitsevat verensiirtojen lisäksi rautaa poistavaa lääkitystä. TDT-potilailla ainoa parantava hoito tällä hetkellä on allogeeninen kantasolusiirto. Tulevaisuudessa myös geeniterapiasta saattaa olla apua.

Valtaosa lapsista, joilla on talassemiamutaatio, on talassemian kantajia. He ovat siis perineet poikkeavan hemoglobiinigeenin vain toiselta vanhemmaltaan. Talassemian kantajien hemoglobiiniarvo on normaali tai lähes normaali, ja he kasvavat ja kehittyvät normaalisti. Taudin kantajat ovat oireettomia, mutta myös heillä raudan kertyminen elimistöön on lisääntynyt.

Maahanmuuttajalapsen verenkuvasta on tärkeää erottaa, onko lievän anemian ja mikrosytoosin taustalla talassemian kantajuus vai raudanpuuteanemia (taulukko 2). Turhia rautalisäkuureja tulee välttää. Rautavarastojen niukkuuden perusteella todettu raudanpuute tulee hoitaa myös talassemian kantajilla, mutta he eivät tarvitse erikoissairaanhoidon seurantaa.

Sirppisolutauti

Sirppisolutauti ("sirppisoluanemia") on hemoglobiinin beetaglobiinigeenin yhden pistemutaation aiheuttama hemoglobiinipoikkeavuus. Talassemioissa globiiniketjujen tuotanto on puutteellista tai olematonta. Sirppisolutaudissa puolestaan beetaglobiiniketjua muodostuu normaali määrä, mutta se on laadullisesti poikkeavaa. Tästä seuraa sirppihemoglobiinin, HbS:n (tai harvinaisemmassa muodossa HbC:n), muodostuminen. Sirppisolutautia luonnehtii jatkuva hemolyyttinen anemia sekä pienten verisuonten tukokset eli vaso-okklusiot (18,19).

Sirppisolutautia esiintyy endeemisenä vain tietyillä alueilla etenkin Saharan eteläpuolisessa Afrikassa ja Intian niemimaalla (18) (kuva 1). Sairaus periytyy autosomaalisesti peittyvästi (20). Taudinkantaja on normaalitilanteessa oireeton. Hänellä ei ole verenkuvan poikkeavuuksia, ei edes lievää anemiaa. Tavallisimmin molemmat vanhemmat ovat oireettomia kantajia, eikä suurin osa taudin esiintymisalueilta lähtöisin olevista ihmisistä tiedä kantavansa geenivirhettä.

Sirppisolutaudin oireet alkavat tyypillisesti 6–12 kuukauden iässä, sillä fysiologisesti korkea fetaalihemoglobiinin (HbF) taso suojaa oireilta noin 6 kuukauden ikään asti. Oireet johtuvat punasolujen sirppiytymisestä. Poikkeava hemoglobiini (HbS) polymerisoituu punasolun sisällä, ja punasolu muuntuu sirpinmuotoiseksi, seinämältään jäykäksi ja takertuvaksi sirppisoluksi (18,19).

Jäykkä ja huonosti muovautuva sirppipunasolu hajoaa eli hemolysoituu herkästi. Lisäksi se aiheuttaa tulehdusta verisuonen seinämää ärsyttämällä sekä aktivoi hyytymistekijöitä, valkosoluja ja trombosyyttejä aiheuttaen muun muassa pienten verisuonten trombooseja.

Näiden tekijöiden yhteisvaikutuksena syntyvät sirppisolutaudin akuutit komplikaatiot eli "kriisit": vaso-okklusiivinen kriisi ("kipukriisi"), aivo-, keuhko- ja luuinfarktit. Pernasekvestraatiossa vaso-okklusio on osunut pernan suonistoon, jolloin veri ei pääse kiertämään eteenpäin vaan pakkautuu pernaan (18). Sirppisolukriisit vaativat välitöntä päivystyksellistä arviota ja hoitoa, jonka kulmakiviä ovat nopeasti aloitettava tehokas kipulääkitys, nesteytys, hengityksen tuki ja tarvittaessa verensiirto.

Hemolyysiä tapahtuu jatkuvasti jonkin verran, mutta se kiihtyy sirppiytymisen lisääntyessä. Sirppiytymistä lisäävät matala ilman happiosapaine, elimistön kuivuminen, raskas fyysinen suoritus, kylmettyminen ja lämpötilan vaihtelut sekä infektiot. Silloin kun sirppisolukriisiä ei ole, lapsi on yleensä täysin oireeton.

Sirppisolupotilaan verenkuvassa todetaan normosytaarinen hemolyyttinen anemia; hemoglobiini on tavallisimmin 70–110 g/l (taulukko 2). Lisäksi hemolyysin merkkinä retikulosyytit, bilirubiini ja laktaattidehydrogenaasi ovat koholla. Veren sivelyvalmisteessa voidaan nähdä sirppisoluja.

Anamneesi voi johtaa sirppisolutaudin epäilyyn. Hyvä anamneesi sisältää tiedon siitä, mistä vanhemmat ovat kotoisin ja onko suvussa todettu sirppisolutautia. Pienellä lapsella sirppisolukriisin oireet ovat usein epäspesifisiä. Sairaushistoria voi sisältää epäselviksi jääneitä sairaalahoitojaksoja ja verensiirtoja lähtömaassa. Lapsi on myös saattanut kasvaa huonosti tai sairastaa vakavia infektiota. Pienille lapsille ominainen sirppisolutaudin komplikaatio on daktyliitti eli sormien ja varpaiden pienten luiden kivulias infarkti, joka ilmenee käsien ja/tai jalkaterien turvotuksena (20).

Sirppisolutautia voidaan hoitaa hydroksiurealääkityksellä, joka tulisi aloittaa varhaislapsuudessa. Sen suojaava vaikutus perustuu sikiöhemoglobiinin, HbF:n, ilmentymisen aktivointiin. Uusia hoitomuotoja on myös tullut markkinoille, mutta toistaiseksi ainoa vakiintunut parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto (18,19,20).

Hyvänlaatuinen etninen neutropenia

Veren neutrofiilimäärä saattaa olla afrikkalaistaustaisilla lapsilla viitealueen alapuolella (< 1 500/μl) ilman hematologista sairautta. Tyypillisesti heillä ei ole ollut toistuvia tai vakavia infektioita eikä muita sytopenioita (21). Tilaa on kutsuttu hyvänlaatuiseksi etniseksi neutropeniaksi (Benign ethnic neutropenia, BEN).

Ilmiön geneettiseksi syyksi on tunnistettu afrikkalaisessa väestössä yleinen, punasolun pintarakennetta koodaavan DARC (Duffy antigen receptor for chemokines) -geenin polymorfismi (20). Matala neutrofiiliarvo liittyy DARC-geenin polymorfismin homotsygoottiseen nollavarianttiin (Duffy-null associated neutrophil count, DANC), johon ei liity lisääntynyttä infektiotaipumusta, muita verenkuvamuutoksia tai poikkeavia löydöksiä.

Lopuksi

Lapsen verenkuvan muutoksia on syytä arvioida laaja-alaisesti, jos lapsi on saapunut Suomeen alueelta, jossa terveydenhuolto toimii puutteellisesti. Tieto lapsen aiemmasta terveydentilasta ja suvun sairauksista on diagnostiikassa tärkeää. Maahanmuuttajaperheet eivät usein osaa suomea tai englantia, joten hyvä tulkki on vastaanotolla tärkeä apu.

Anamneesissa kysymysten asettamisessa on huomioitava vanhempien koulutustaso. Erilaisista kulttuurisista ja uskonnollisista taustoista tulevien perheiden kanssa on syytä toimia hienovaraisesti, kun keskustellaan esimerkiksi vanhempien sukulaisuudesta ja suvun perinnöllisistä sairauksista. Vanhempia ei myöskään tule turhaan pelotella lapsen vakavan sairauden mahdollisuudella.

Kirjoittajat

Marika Grönroos
LT, lastentautien erikoislääkäri, lasten veri- ja syöpätautien lisäkoulutus
Tyks, lasten ja nuorten klinikka, lasten hematologian yksikkö

Pauliina Utriainen
dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lasten veri- ja syöpätautien lisäkoulutus
Hus, Uusi lastensairaala, veri- ja syöpätaudit sekä kantasolusiirrot ja Helsingin yliopisto, lastentautien tutkimuskeskus

Sidonnaisuudet

Marika Grönroos: Matka-, majoitus- tai kokouskulut (Thalassemia International Federation, TIF).

Pauliina Utriainen: Matka-, majoitus- tai kokouskulut (Helsingin Lastenklinikan osasto 10:n lapsipotilaiden tuki ry).

Kirjallisuutta

- 1 Reich D, Nalls MA, Kao WH ym. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet* 2009;5:e1000360.
- 2 Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev* 2019;37:100586.
- 3 Kay A, Leidman E, Lopez V ym. The burden of anaemia among displaced women and children in refugee settings worldwide, 2013–2016. *BMJ Glob Health* 2019;4:e001837.
- 4 Stellinga-Boelen AAM, Strom H, Wieggersma PA, Bijleveld CMA, Verkade HJ. Iron deficiency among children of asylum seekers in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:591–5.
- 5 Teketelew BB, Bayleyegn B, Mengesha Berta D, Enawgaw B, Woldu B. Anemia and associated factors among internally displaced children at Debark refugee camp, North Gondar, Northwest Ethiopia. *PLoS One* 2023;18:e0285627.
- 6 Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 2020;136:1225–40.
- 7 Weatherall DJ. Hemoglobinopathies worldwide: Present and future. *Curr Mol Med* 2008;8:592–9.
- 8 Taher AT, Weatherall DJ, Domenica Cappellini M. Thalassemia. *Lancet* 2018; 391:155–167.
- 9 Iolascon A, De Franceschi L, Muckenthaler M ym. EHA research roadmap on hemoglobinopathies and thalassemia: An update. *Hemasphere* 2019;3:e208. <https://doi.org/10.1097/HS9.000000000000208>
- 10 Angastiniotis M, Cannon L, Antoniou E ym. Hemoglobin disorders in Europe: a systematic effort of identifying and addressing unmet needs and challenges by the Thalassemia International Federation. *Thalassemia Reports* 2021;11:9803.
- 11 Abel GJ, Sander N. Quantifying global international migration flows. *Science* 2014;343:1520–2.
- 12 Tilastokeskus. Maahanmuuttajataustaisten määrät ja osuudet alueittain, 1990–2022. Väestö 31.12. muuttujina Vuosi, Alue ja Tiedot. <https://pxdata.stat.fi>
- 13 Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7.
- 14 Makariou C, Papisavva T, Kleanthous M. Epidemiology, pathophysiology and diagnosis of α -thalassemia. Kirjassa: Amid A, Lal A, Coates TD, Fucharoen S, toim. Guidelines for the management of α -thalassemia. *Thalassemia International Federation* 2023;10–22.
- 15 Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of β -thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol* 2010;3:103–17.
- 16 Songdej D, Teawtrakul N. Clinical presentation and management of non-deletional HbH disease. Kirjassa: Amid A, Lal A, Coates TD, Fucharoen S, toim. Guidelines for the management of α -thalassemia. *Thalassemia International Federation* 2023;29–48.
- 17 Viprasakit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:193–211.
- 18 Kato G, Piel F, Reid C ym. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
- 19 Kavanagh PL, Titilope A, Fasipe T, Wun T. Sickle cell disease: A review. *JAMA* 2022;328:57–68.
- 20 Bender MA, Carlberg K. Sickle Cell Disease. Kirjassa: GeneReviews (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- 21 Merz LE, Achebe M. When non-Whiteness becomes a condition. *Blood* 2021;137:13–15.