



<b>Titel:</b>	Seglcelleanæmi
<b>Forfattergruppe:</b>	Niels Clausen, Henrik Hasle, Tania Masmus, Steen Rosthøj, Malgorzata Wason, Peder Skov Wehner, Pernille Wendtland og Birgitte Lausen
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Hæmatologi Onkologi udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Birgitte Lausen - Birgitte.Lausen@regionh.dk

## Seglcelle anæmi

### Indholdsfortegnelse

Resume.....	2
Baggrund.....	3
Seglcellesygdom.....	3
Seglcelleanæmi.....	3
Patofysiologi.....	3
Symptomer og objektive fund.....	5
Sværhedsgrader af seglcelleanæmi.....	5
Symptomer afhænger af alderen.....	5
Akutte symptomer og komplikationer.....	5
1. Seglcellekriser - Vaso-occlusive komplikationer.....	5
2. Infektioner.....	6
3. Akut anæmi og Aplastisk krise.....	7
4. Milt sekvestrering.....	7
5. Akut chest syndrom.....	7
6. Akut cerebral vaskulært tilfælde (stroke).....	8
7. Priapisme.....	9
8. Akut hæmaturi.....	9
9. Lever sekvestrering.....	9
Kroniske symptomer og komplikationer.....	9
1. Pulmonal hypertension.....	9
2. Aseptisk knoglenekrose.....	10
3. Kronisk nyrepåvirkning.....	10
4. Enuresis.....	10
Undersøgelser.....	11
Behandling.....	11
Transfusionsbehandling.....	11
Præoperativ transfusionsbehandling.....	12
Anden behandling.....	14
Monitorering.....	14
Regelmæssige kontroller.....	14
Profylakse.....	15
Svangerskabsprævention, graviditet og screening.....	16
Referencer.....	16
Interessekonflikter.....	18
Appendiks.....	18
Udskiftningstransfusion af røde blodlegemer (Poul S Swerdlow, ASH 2006).....	18
Udskiftningstransfusion af røde blodlegemer (Poul S Swerdlow, ASH 2006)... <b>Fejl! Bogmærke er ikke defineret.</b>	8



## Resume

### Baggrund

Seglcellesygdom er en arvelig sygdom og en fælles betegnelse for alle, som har en punktmutation i betaglobulinkædegenet, der medfører dannelsen af HbS i stedet for HbA1. Seglcelleanæmi refererer til det sygdomsbillede, som opstår hos homozygot eller hos patienter, som er dobbelt heterozygot for Hb-S og anden betaglobulinkæde variant. Ved HbS sker der en intracellulær polymerisering når HbS reduceres (deoxygeneres), hvorved erythrocytten deformeres til den karakteristiske seglcelle form. Seglceller har tendens til at aggregere med hinanden pga. opregulering af en række adhæsionsfaktorer på erythrocytoverfladen. Kombination af seglcelle form og aggregation fører til mikrocirkulatoriske problemer pga. stase i de små blodkar og dermed cirkulationsproblemer med hypoxi til følge.

### Epidemiologi

Ca. 1,5 % af verdens befolkning bærer genet for HbS og omkring 80 % af HbS findes i Afrika. Selv om punktmutationen i betaglobulinkædegenet globalt set er den samme, varierer sygdommens sværhedsgrad betydeligt mellem forskellige folkeslag. Der er relation mellem prognose og andelen af HbF, og der findes flere haplotyper med varierende HbF syntese. Eksempelvis har patienter med seglcelleanæmi fra Arabien og Mellemøsten ofte en mildere fænotype end patienter fra Centralafrika, netop pga. højere HbF.

### Symptomer

Sygdommen manifesterer sig med forskellige symptomer i forskellige aldre. Alle patienter med seglcelleanæmi har varierende grader af anæmi fra 3-4 måneders alderen.

- De første levemåneder forårsager SCA ingen symptomer.
- Fra 3-4 måneders alderen er barnet mest udsat for at få infektioner, sekvestring af blod i milten samt dactylitis (vaso-occlusive, hypoxi udløste, smerter i fingre og tæer).
- Fra et års alderen kan de vaso-occlusive smerteepisoder (seglcellekriser) involvere ekstremiteter, ribben, sternum, vertebrae og abdomen. Ofte starter disse seglcellekriser pludseligt og har ikke nødvendigvis en udløsende årsag.
- Fra 4 års alderen tilkommer risiko for obstruktion af øvre luftveje, stroke, akut chest syndrom, sekvestring af blod i leveren samt priapisme.
- I voksen alder kan organpåvirkning i øjne, hjerte, lunger, lever og nyrer udvikle sig og efterhånden dominere sygdomsbilledet.

### Behandling

Overordnet skal man være opmærksom på, at HbS fører til en højreforskydning af hæmoglobins dissociationskurve, dvs. at HbS afleverer oxygen lettere til vævet end HbA. Det betyder, at seglcelleanæmi patienter lever "bedre" med anæmi end andre. Man skal derfor kun transfundere ved symptomatisk anæmi, profylaktisk eller ved komplikationer (se nedenfor under symptomer og objektive fund), og man skal undgå hyperviskositet ved at sikre at hæmatokrit'en (Hct) < 0,35. Hydroxyurea (HU) øger syntesen af HbF, og det er veldokumenteret, at patienter med høj HbF har en bedre overlevelse end de med lav HbF.

Akut behandling: hos den akutte SCA-patient skal man primært overveje behov for væske, smertestillende og antibiotika.

## Baggrund

### Seglcellesygdom

Seglcellesygdom (Sickle cell disease - SCD) er en arvelig sygdom og en fælles betegnelse for alle, som har en punktmutation i betaglobulinkædegenet, kaldet Beta-S-genet, der medfører dannelsen af HbS i stedet for HbA1. Hvis kun et allel er muteret, er personen heterozygot (HbAS), og personen har således seglcelletræk (engelsk: Sickle Cell Trait). Denne tilstand medfører i reglen ingen symptomer og vil ikke blive beskrevet yderligere.

### Seglcelleanæmi

Seglcelleanæmi (SCA) refererer til det potentielt alvorlige sygdomsbillede, som opstår hos homozygote eller hos patienter, som er dobbelt heterozygot for HbS og  $\beta$ -thalassæmi eller en anden betaglobulinkæde variant.

Ved SCA udgør HbS 75-95% af total Hb (2  $\alpha$ -globuliner + 2 S-globulinkæder); men ingen HbA1 (2  $\alpha$ -globulinkæder + 2  $\beta$ -globulinkæder); resten består af HbA2 ( $\alpha$ -globulinkæder + 2  $\delta$ -globulinkæder) og HbF (2  $\alpha$ -globulinkæder + 2  $\gamma$  globulinkæder). HbS kan polymerisere, men tilstedeværelsen af HbF nedsætter polymeriseringen. Stresserythropoiese fører til øget dannelse af  $\gamma$ -globulinkæder, hvilket kan udnyttes terapeutisk ved hjælp af Hydroxyurea, der øger dannelsen af føtalt hæmoglobin (HbF).

De mest kendte typer	HbA1	HbS	HbA2	HbF	HbC
• Heterozygot HbS (HbAS):	52-75 %	22-45 %	2-4 %**	1-2 %	
• Homozygoti Hb SS (HbSS):	0%	75-95%	3-5 %	2-20 %	
• HbS/beta <sup>0</sup> -thalassæmi (Hb $\beta^0$ ):	0 %	70-90 %	4-6 %	6-8 %	
• HbS/beta <sup>+</sup> thalassæmi (Hb $\beta^+$ ):	10-30 %	50-80%	4-6 %	4-6 %	
• HbS/ HbC sygdom (HbSC):	0%	45-55%	*	0,5-5%	45-55%

\*Hb A2 kan ikke afgøres af tekniske grunde

\*\* HbA2 er ofte > 3, 5 %, dvs over normalområdet

### Patofysiologi

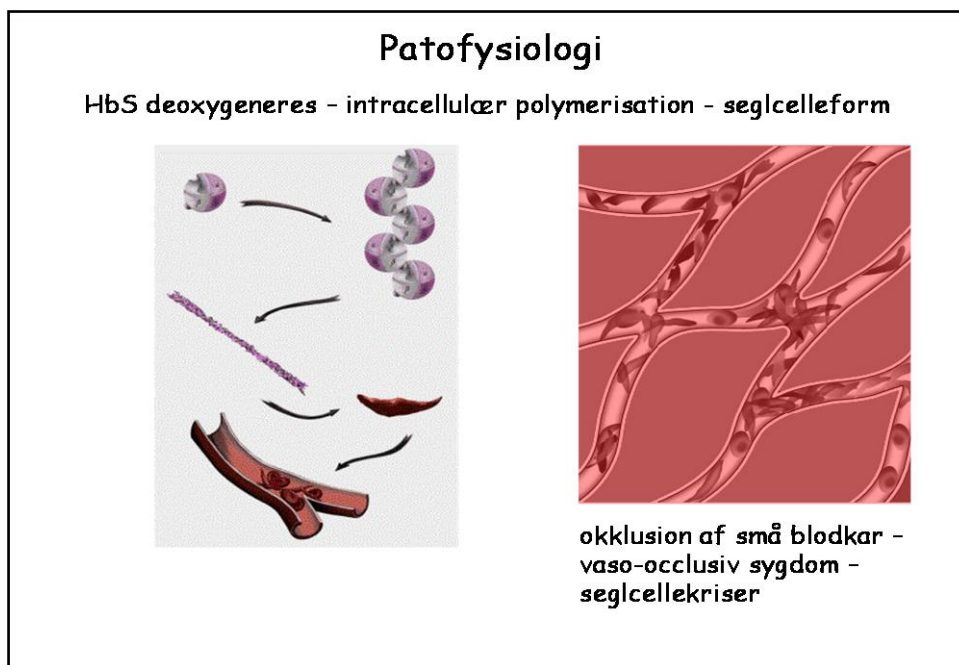
Ved HbS sker der en intracellulær polymerisering når HbS reduceres (deoxygeneres), hvorved erythrocytten deformeres til den karakteristiske seglcelleform. Seglceller har tendens til at aggregere med hinanden, hvilket medfører mikrocirkulatoriske problemer pga. stase i de små blodkar og dermed cirkulationsproblemer med hypoxi til følge (**okklusion af de små blodkar = vaso-occlusivsygdom = seglcellekriser** ).

Seglcelledannelse fører til nedsat erythrocytlevetid og en **kronisk hæmolytisk anæmi**. Hæmolysen synes også at være en afgørende faktor for visse andre symptomer som pulmonal hypertension, priapisme og skinnedensår.

Endvidere sker der en øget adhæsion af HbS-holdige erythrocytter til kar-endothelet. Dette skyldes opregulering af en række adhæsionsfaktorer på erythrocytoverfladen, og er nært koblet til en intracellulær dehydrering pga. defekte kaliumkanaler i erythrocytterne. Disse såkaldte ”dense cells” klister til væggen og vil yderligere reducere gennemblødningen. Dette kan føre til makrovaskulær trombose, eksempelvis i cerebrum.

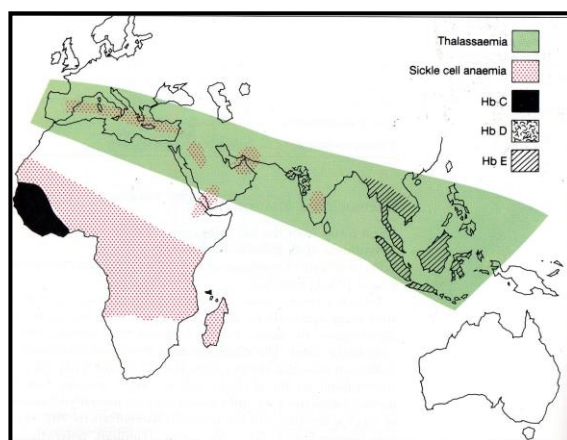
Alle børn med SCA har anæmi i varierende grad fra 3-4 mdr.’s alderen. Kompensatorisk udvikles knoglemarvshyperplasi. Vævsskade udvikles hovedsagelig pga. hypoxi, hvor organer med langsomt

blodflow (knoglemarv, milt) samt organer med begrænset terminalt blodflow (retina, nyretubuli, caput femoris, humerus) er mest udsatte.



### Forkomst og incidens

- Ca. 1,5 % af verdens befolkning bærer genet for HbS.
- Omkring 80 % af HbS findes i Afrika (genfrekvens (GF): 0,02- > 0,14). Individuer med seglcelletræk er mere resistente overfor *Falciparum* malaria, hvorfor hyppigheden af seglcelletræk er højere i områder med malaria.
- Hyppig i den Afro-amerikanske befolkning.
- Forekommer i Grækenland (GF: ca. 0,03), Tyrkiet (GF: 0,02-0,03), Libanon (GF: 0,03), Saudiarabien (GF: 0,03-0,1) og Indien (GF: 0,02-0,08).
- Der fødes ca. 150.000 børn årligt med SCA, heraf 130.000 i Afrika.
- I Danmark er antallet af børn og unge med SCA/SCD steget de senere år, fra ca. 20 i 2007 til ca. 50 i 2015.



## Symptomer og objektive fund

### Sværhedsgrader af seglcelleanæmi

Selv om punktmutationen i betaglobulinkædegenet globalt set er den samme, varierer sygdommens sværhedsgrad betydeligt mellem forskellige folkeslag. For SCA er den **kliniske fænotype** overordentlig varierende fra beskedne symptomer hos nogle til svær sygdom hos andre. Årsagen til dette fænomen er kun delvist afklaret, men en række faktorer er kendt for at medføre mildere sygdom:

- Der er relation mellem prognose og andelen af HbF. Der findes flere haplotyper med varierende HbF syntese. Eksempelvis har patienter med SCA fra Arabien og Mellemøsten ofte en mildere fænotype end patienter fra Centralafrika, netop pga. højere HbF.
- Hvis patienten samtidig har  $\alpha$ -thalassæmi er fænotypen ofte mildere, specielt hvis det drejer sig om homozygoti for  $-\alpha^{3.7}$  deletionen. Dette er hyppigere i Afrika.

Nedenstående angiver i rækkefølge relationen mellem genetisk fænotype og sværhedsgraden af seglcelleanæmi/sygdom, hvor den sværeste form er nævnt først:

HbSS  $\geq$  HbS/ $\beta^0$ -thalassæmi  $>$  HbS/ $\beta^+$ -thalassæmi  $>$  HbSC  $>$  HbS/hæmoglobin variant (HbO, HbD, HbE)

### Symptomer afhænger af alderen

Sygdommen manifesterer sig ofte med forskellige symptomer i forskellige aldre. Alle patienter med SCA har varierende grader af anæmi fra 3-4 måneders alderen.

- De første levemåneder forårsager SCA ingen symptomer.
- Fra 3-4 måneders alderen er barnet mest udsat for at få infektioner, sekvestring af blod i milten samt dactylitis (vaso-occlusive, hypoxi udløste, smerter i fingre og tæer).
- Fra et års alderen kan de vaso-occlusive smerteepisoder (seglcellekriser) involvere ekstremiteter, ribben, sternum, vertebrae og abdomen. Ofte starter disse seglcellekriser pludseligt og har ikke nødvendigvis en udløsende årsag.
- Fra 4 års alderen tilkommer risiko for obstruktion af øvre luftveje, stroke, akut chest syndrome, sekvestring af blod i leveren samt priapisme.
- I voksen alder kan organpåvirkning i øjne, hjerte, lunger, lever og nyrer udvikle sig og efterhånden dominere sygdomsbilledet.

Forekomst af både dactylitis før 12 mdr. alderen, Hb  $<$  4,3 mmol/l fra andet leveår og leukocytose uden infektion før 10-årsalderen er tegn på øget risiko for svær klinisk sygdom.

## Akutte symptomer og komplikationer

### 1. Seglcellekriser - Vaso-occlusive komplikationer

Smertefulde kriser som skyldes avasculær nekrose i knoglemarven. Det drejer sig typisk om smerter i skelettet, hyppigst lokaliseret til ekstremiteter omkring leddene, ryg, bækken og thoraxskelet. Det kan dreje sig om endog meget stærke smerter. Episoderne varer oftest i 4-6 dage og er af varierende intensitet. Precipiterende faktorer kan være afkøling, infektioner, dehydrering og emotionel stress.

### Behandling

Væskebehandling.

- Brug DPS-retningslinje ”[Dehydrering hos børn](#)”. Det er vigtigt at justere i forhold til dehydrering, pågående tab og perspiratio (feber). Hydreringen gives peroralt eller intravenøst og er en integreret del af smertebehandlingen.
- Kontroller elektrolytter 1-2 gange i døgn og korriger herefter.

### Smertebehandling.

- Milde smerter: Paracetamol og evt. NSAID.
- Moderate smerter: Evt. tillæg af NSAID eller Kodein
- Svære smerter: Morfin.
- Alternative muligheder: Overvej varmepude mod smertefulde steder.
- Kroniske smerter: Man må her overveje et passende analgetikum under hensyn til situationen og risiko for afhængighed. Langtidsvirkende morfika kan være nødvendig i sjældne tilfælde. Overvej Hydroxyurea (se senere).

### Antibiotika.

- Ved mistanke om infektion eller feber anvendes penicillin. Ved lungesympotomer evt. 2. generations cefalosporin (fx Cefuroxim), og ved abdominalsmerter anvendes Zinacef og metronidazol. Antibiotika justeres ved mikrobiologiske fund.

### Transfusion.

- Simpel transfusion (se senere) er sjældent indiceret ved ukompliceret seglcellekrise.
- Ved langvarige og tilbagevendende smerter kan kronisk transfusion anvendes i en periode.

### Oxygen behandling.

- Anvendes ved nedsat pO<sub>2</sub>, evt med PEP eller CPAP

## 2. Infektioner

Patienter med SCA har øget risiko for infektioner, og den hyppigste dødsårsag hos børn er pneumokok-sepsis. Febrile patienter med seglcellesygdom bør derfor undersøges hurtigt og ”intensivt” og bør starte empirisk antibiotikabehandling hurtigere end hos den generelle befolkning. Man skal være særlig opmærksom på:

### **Pneumokok infektion**

Alle patienter med HbSS eller anden seglcellesygdom må opfattes som funktionelt aspleniske. Det behøver dog ikke at være tilfældet ved de lettere former, f.eks. HbSC sygdom. Derfor bør alle patienter vaccineres mod pneumokokker, de mindste børn i første omgang med den proteinkonjugerede 13-valente vaccine, de større børn (> 2 år) med den 23-valente. Profylaktisk penicillin anbefales til 5 års alderen (125 mg x 2 dagligt til børn < 3 år, og 250 mg x 2 dagligt til ældre børn). Derefter er værdien mindre veldokumenteret. Derudover anbefales det at alle andre patienter med seglcellesygdom ved feber og tegn på infektion i luftveje behandles med penicillin. Alle sepsistilfælde må opfattes som værende forårsaget af pneumokokker til det modsatte er bevist. Antibiotika behandlingen må derfor indeholde penicillin eller anden behandling mod pneumokokker.

### **Haemophilus influenzae type b (Hib)**

Særlig hyppig hos børn. Giver pneumoni, meningitis, cellulit og osteomyelitis. Sædvanligvis ampicillin-følsomme. Alle børn bør være vaccineret mod Hib.

### **Salmonella infektion**

Denne infektionstype er beskrevet særlig hyppigt ved SCA. Udover diarre og sepsis er osteomyelitis en hyppig komplikation.

Behandles med ciprofloxacin eller ampicillin. Ved osteomyelitis gives intravenøs behandling i mindst 6 uger.

### **Parvo B19 infektion**

Uspecifik febril sygdom med typisk udslet på kinder og nates. Virus angriber erytroide forstadier og fører til en kortvarig erytroid aplasi med lavt retikulocytaltal. Pga. af hæmolysen kan der på kort tid opstå svær anæmi, ”aplastisk krise”. Behandlingen er simpel blodtransfusion til erythropoiesen er spontant reetableret.

### 3. Akut anæmi og Aplastisk krise

Et pludseligt og evt. livstruende fald i Hb kan forekomme i forbindelse med aplastiske kriser og akut miltsekvestrering. Aplastisk krise skyldes oftest infektion med Parvovirus B19. Virus angriber erythroide forstadier og fører til en kortvarig erythroid aplasi med lavt retikulocytaltal. Pga. hæmolysen kan der på kort tid opstå svær anæmi, ”aplastisk krise”.

#### Behandling:

Simpel blodtransfusion til erythropoiesen er spontant reetableret.

### 4. Milt sekvestrering

Akut tilstand der ofte rammer børn (ofte under 3 år), men kan forekomme hos alle med splenomegali. Blodet ”fanges” i milten, som hurtigt vokser, Hb. falder og tilstanden fører ofte til shock. Syndromet er associeret til sepsis, specielt til pneumokokinfektion. Symptomer er: mavesmerter, bleghed, tiltagende abdominalomfang og hypovolæmisk shock. Mortaliteten er høj.

#### Behandling:

- Shock behandling med væske
- Akut transfusion
- Intravenøs antibiotika (skal indeholde penicillin, eller evt. Rocephalin ved penicillinallergi)
- Splenektomi må overvejes efter 1. episode, hvis milten er palpabel, eller der er vedvarende trombocytopeni. Recidivrisiko betydelig. Udskiftningstransfusion foretages inden indgrebet.

### 5. Akut chest syndrom

Tilstanden kan udvikle sig hurtigt, og akut chest syndrom er en hyppig dødsårsag ved SCA, specielt hos voksne. Er sjældent hos børn < 8 år. Syndromet er defineret ved forekomst af lungeinfiltrater (hyppigst basalt og bilateralt) og ledsaget af brystmerter, tachypnø, takycardi og højfebrilia (infiltrater i overlapper eller i mellemlap tyder mere på almindelig pneumoni). Klinisk ligner tilstanden en svær pneumoni, og infektion er formentlig en vigtig ætiologisk faktor. Tendens til astma øger også risikoen. En række faktorer udover infektion synes at spille en rolle, herunder hypersekvestrering af erythrocytter i lungekredsløbet og fedtembolier.

#### Behandling

- **Oxygen tilskud** ved hypoxi
- **Antibiotika:** Der tages relevante dyrkninger fra blod og ekspektorat hvis det er muligt.
- Der startes Zinacef og/eller Ciproxin. Atypiske pneumonier er beskrevet som mulighed, hvorfor Claritromycin kan overvejes.
- **Væskebehandling:** Adekvat hydrering, men undgå overhydrering.
- **Smertebehandling:** Patienterne har ofte brystmerter (T-shirt området) og skal smertebehandles. Vær opmærksom ved brug af respirationsdæmpende analgetika.
- **Bronchodilaterende behandling:** Hvis der er tegn på bronchokonstriktion anvendes beta<sub>2</sub>-agonist.
- **Transfusion:** Ved betydende anæmi og hos patienter som ikke har akut respirationsinsufficiens, kan der anvendes simpel transfusion.
- **Udskiftningstransfusion:** Hvis patienten er truet eller er i manifest respirationsinsufficiens, er der indikation for udskiftningstransfusion. Nogle vælger denne procedure ved  $pO_2 \leq 8$  kPa. Det samme gælder, hvis der er andre truende organsvigt.
- **Respirator** ved behov.

- **Profylakse:** Overvej Hydroxyurea behandling. Værdien af denne behandling er dokumenteret i randomiseret undersøgelse.
- Overvej kronisk transfusion i en periode af mindst 6 måneders varighed.

### 6. Akut cerebral vaskulært tilfælde (stroke)

Cerebrale insulter er en hyppig komplikation til SCA og optræder hos godt 10 % af homozygote HbSS før 20-års-alderen. Hos børn, er der øget risiko, hvis der påvises abnormt øget flow ved transcraniel doppler undersøgelse (TCD). Dette er ikke dokumenteret hos voksne.

Hos børn drejer det sig om hyppigst om iskæmisk stroke, som kan vise sig som hemiplegi, afasi, kramper eller coma. Scanning viser okklusion af et af de store cerebrale kar, men subaracnoidal blødning ses også. Børn med neurologiske symptomer bør udredes akut med MR-scanning af cerebrum, eller bedst MR-angiografi. Der er stor recidivrisiko.

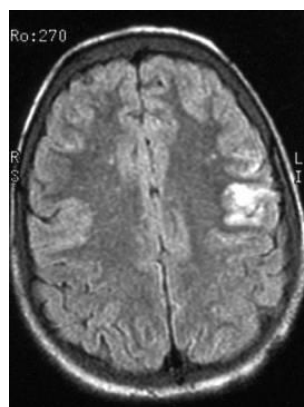
Endvidere har mindst 30 % af børn i skolealderen med SCD *silent cerebral stroke*, der viser sig ved indlærings- og koncentrationsproblemer og nedsat kognitiv funktion. Der er øget risiko for yderligere tilfælde af silent stroke men også for fulminant stroke. Der er på nuværende tidspunkt (2016) ingen kendt forebyggende strategi for at undgå silent stroke, bortset fra hypertransfusion.

### Behandling af cerebralt stroke

- Udskiftningstransfusion gennemføres akut og kan ofte foretages på 2 dage. Der måles daglig HbS fraktion. (tilstræbe HbS < 30 %)
- Ved subaracnoidal blødning kontaktes neurokirurger.
- Profylakse: Efter udskiftningstransfusion fortsættes med kronisk hypertransfusion, så HbS fraktionen holdes mellem 30 og 50 % (dokumenteret effekt). Varigheden af denne er ukendt, formentlig livslang.
- Hvis behandlingen stoppes bør patienten være i Hydroxyurea behandling, således at der er et overlap indtil den maksimale effekt af Hydrea er opnået (der mangler dog undersøgelser for at dokumentere denne behandling).
- Voksne bør undersøges for om der er andre disponerende faktorer (atrieflimren, lipidprofil, hypertension, trombofili faktorer, diabetes, halskarundersøgelse).
- Overvej trombocyt aggregationshæmning (ikke dokumenteret).
- Ved mistanke om aneurisme laves cerebral MR -angiografi efter udskiftningstransfusion.
- Selv om der gives forebyggende transfusioner optræder desværre både ”overt stroke” og ”silent stroke” hos en væsentlig del af patienterne, hvorfor stamcelletransplantation med HLA-id søskendedonor nu anbefales.



Cerebral stroke



Cerebralt infarkt

## 7. Priapisme

Priapisme er en persisterende, smertefuld erektion, som opstår uden seksuel stimulation, og skyldes sekvestrering af erythrocytter i corpora cavernosa. ”Stuttering” priapisme refererer til recidiverende episoder af 30 min. til 4 timers varighed. Svær priapisme er til stede ved anfald af mere end 4 timers varighed, hvor der er risiko for varig skade med fibrose og manglende erektionsevne. Patienterne må søge hjælp ved anfald af mere end 2 timers varighed. Er sjælden før 5 års alderen. Hyppigst hos yngre.

### Behandling

- Hydrering
- Opfordring til vandladning
- Smertebehandling.
- Urolog kontaktes tidlig i forløbet. Ved længerevarende anfald (> 4 timer) bør der aspireres blod fra corpora cavernosa og evt. intracavernøs injektion af adrenalin. Hvis dette ikke hjælper, bør man overveje corporaglandulær shunt.
- Udskiftningstransfusion kan overvejes ved svære tilfælde. Er dokumenteret. Hct tilstræbes < 0,35. Bør forsøges hvis urologisk intervention ikke virker.
- Profylakse: Hydroxyurea og kronisk transfusion overvejes hvis ovenstående ikke hjælper.

## 8. Akut hæmaturi

Er sjælden. Kan skyldes papilnekrose, men også andre årsager, fx infektioner. Der foretages UL af nyrer og cystoskopi. MR urografi kan foretages hvis man mistænker papilnekrose.

### Behandling

- Sengeleje
- Hydrering for at sikre høj diurese
- Udskiftningstransfusion kan blive nødvendig, hvis Hb falder og der fortsat er massiv hæmaturi.

## 9. Lever sekvestrering

Syndromet kan ses i alle aldre, men er hyppigst hos børn. Der findes abdominalsmerter under højre hypochondrium pga. hurtig voksende, øm lever og evt. tiltagende icterus. Tilstanden er ofte relateret til infektion, og kan medføre shock tilstand.

### Behandling

- Transfusion. Sædvanligvis simpel transfusion.
- Analgetika
- Intravenøs væske
- Oxygen behandling
- Antibiotika

## Kroniske symptomer og komplikationer

### 1. Pulmonal hypertension

Pulmonal hypertension (PHT) kan være sekundær til SCA. Prevalensen er ikke kendt for børn og unge, men er stigende med alderen. Mekanismen bag PHT er ukendt, men flere faktorer regnes for sandsynlige; en vigtig faktor er formentlig forbrug af blodets NO, som er en vigtig kardilator. Frit hæmoglobin binder og ødelægger endotelcellederiveret NO og fjerner dette fra blodet, hvilket fører til vasokonstriktion. Tilstanden er således en konsekvens af øget hæmolyse. NO syntesen synes desuden nedsat pga. arginase frigivet fra hæmolyserende erythrocytter. Arginase degraderer arginin

som er grundsubstansen i dannelsen af NO. Andre faktorer kan spille ind i patogenesen så som seglcelle vaskulopati, kronisk ilt-desaturation eller natlig hypoventilation, lungeskader efter tilbagevendende episoder af akut chest syndrom, tilbagevendende episoder af tromboemboli, eller højt pulmonalt blodflow forårsaget af anæmi. Uanset årsag øger PHT risikoen for cor pulmonale, pulmonale tromber og forværring af en eventuel hypoxæmi, som alle igen kan forværre de vaso-occlusive episoder.

PHT mistænkes ved brystmerter, træthed, dyspnø og ved hypoxæmi i hvile. Tilstanden kan være akut livstruende, idet hjertearytmi og lungeemboli kan forekomme. PHT bør endvidere overvejes, hvis ekkokardiografi viser forstørret højre ventrikel med øget tryk i pulmonal arterierne eller ved uforklaret ilt-desaturation. Den primære non-invasive undersøgelse er ekkokardiografi, som viser en øget tricuspid regurgitant Doppler jet velocity rate TRV, som typisk vil være  $> 2,5$  m/s. PHT kan bekræftes ved hjertekaterisation, som typisk viser middel pulmonaltryk  $> 25$  mmHg.

### Behandling

Der foreligger ikke specifikke behandlingsrekommandationer.

- Kronisk transfusionsprogram bør tilbydes.
- Vasodilatorer, calcium-blokkere og antikoagulationsbehandling kan overvejes.
- Behandling med Sildenafil (Viagra) kan forsøges. En række andre lægemidler er under registrering.

### 2. Aseptisk knoglenekrose

Tilstanden er især alvorlig ved affektion af caput femoris eller caput humeri. Ses hos ca. 15 % af patienter med seglcellanæmi. En risikofaktor er samtidig forekomst af SCA og  $\alpha$ -thalassæmi. Manifesterer sig ved smerter i hofte eller skuldre ved bevægelse, senere også i hvile. Der er begrænset abduktion i hoften eller begrænset udadrotation i skulderen.

Diagnosticeres ved MR-scanning.

### Behandling

Analgetika, aflastning og ortopædkirurgisk vurdering og evt. intervention.

### 3. Kronisk nyrepåvirkning

Kronisk nyreinsufficiens ses hos op til 30 % af voksne patienter med SCA. Viser sig ved stigende s-creatinin, mikroalbuminuri, proteinuri, hypertension, tiltagende anæmi og evt. glomerulosclerose og nefrotisk syndrom. Mikroalbuminuri og proteinuri er tegn på tidlig glomerulær nyreskade.

### Behandling

- Regelmæssig kontrol af s-creatinin, mikroalbuminuri og proteinuri.
- Patienter med proteinuri skal behandles med en ACE hæmmer. Undgå NSAID.
- Erythropoietin: Ved tiltagende anæmi ved nyreinsufficiens forsøges EPO behandling.
- Dialyse og transplantation foretages på sædvanlige indikationer.
- Hypertransfusion kan forsøges, men er ikke dokumenteret.

### 4. Enuresis

Nedsat evne til at koncentrere urinen er en meget hyppig renal komplikation ved SCA. Det viser sig oftest allerede i barndommen som enuresis og er hyppigere ved HbSC end ved HbSS.

### 5. Øjenproblemer

Retinale forandringer ses fra teenage-alderen. Forandringer er hyppigst hos patienter med HbSC og HbSBeta+genotypen, som har mindre udtalt anæmi. Øjenundersøgelse tilrådes årligt fra 10-års alderen.

## 6. Kognitive problemer

Ved gentagne tilfælde af silent cerebral stroke er der risiko for udvikling af kognitive problemer med indlærings- og koncentrationsproblemer til følge. Endvidere øges risikoen for reel cerebral stroke. Silent cerebral stroke opdages ikke ved neurologisk undersøgelse, men udelukkende ved MR-scanning af cerebrum. Studier tyder på at større opmærksomhed på problemet samt behandling med hypertransfusion kan bedre den kognitive funktion og skolefærdigheder samt forhindre udvikling af egentligt stroke.

### Undersøgelser

Diagnosen stilles ved hæmoglobinfraktionering (elektroforese eller højtrykskromatografi (HPLC)). Førstnævnte kan give vanskeligheder med hensyn til adskillelse af hæmoglobin S og hæmoglobin D. Diagnosen kan bekræftes ved DNA-analyse.

#### Ved mistanke om seglcelleanæmi/sygdom bør foretages:

Hb, MCV, hæmatokrit, retikulocytter, jern, ferritin, transferrin  
Leukocyt og differentialetælling, trombocytter  
Hb-fraktionering  
Udstrygning mhp. segl- og targetceller, anisocytose og polykromasi

#### Yderligere undersøgelser:

S-karbamid, urat, creatinin, natrium, kalium,  
s-bilirubin, ALAT, ASAT  
Blod type (inkl. Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, P) samt eventuelle antistoffer  
HIV-test, Hepatitis B antigen/antistoffer  
Urin stiks

### Behandling

**Smertebehandling og anden symptomatisk behandling** er beskrevet under de enkelte symptomer og sygdomsmanifestationer (se ovenfor).

#### Transfusionsbehandling

Overordnet skal man være opmærksom på, at HbS fører til en højreforskydning af hæmoglobinet dissociationskurve, dvs. at HbS afleverer oxygen lettere til vævet end HbA. Det betyder, at SCA-patienter lever "bedre" med anæmi end andre. De fleste SCAe-patienter har kun lejlighedsvis brug for transfusioner. Man skal derfor kun transfundere ved symptomatisk anæmi, profylaktisk eller ved komplikationer (se nedenfor), og man skal undgå hyperviskositet ved at sikre at hæmatokrit'en (Hct) < 0,35. Risikoen ved transfusion er først og fremmest siderose, men også potentielle transfusionsoverførte infektioner.

Forundersøgelser før transfusion:

- Fuld fænotype af blodtyper (Rhesus, Kell, Kid og Duffy)
- S-ferritin
- Hepatitis B antigen (hvis ikke vaccineret)
- Hepatitis C antistof

Der er 3 principielle transfusionsindikationer:

### 1. Simpel transfusion:

Her sikres blot hæmoglobinstigning hos patient med symptomgivende anæmi. Sædvanligvis kun indiceret hos ældre eller ved komplikationer (blødning, aplastisk eller hæmolytisk krise). Yngre bør ikke transfunderes før hæmoglobin < 4 mmol/l. Det er ikke hensigtsmæssigt at opnå posttransfusionsniveauer > 6.2 mmol/l (eller Hct > 0,35), da øget blodviskositet kan føre til seglcellekriser. Se i øvrigt tabel 1.

### 2. Kronisk hypertransfusion.

Anvendes ofte profylaktisk hos patienter, som har haft alvorlige livstruende komplikationer for at forebygge recidiv. Andre indikationer se tabel 1. Baggrunden for denne transfusionsform er at sikre en prætransfusions hæmoglobinkoncentration på 5,4 – 5,7 mmol/l . Herved bremses patientens egen erythropoiese af HbS holdige erythrocytter og der sker en gradvis fortynding af disse. Man tilstræber et HbS niveau på 30-50 %.

Ved livslang kronisk hypertransfusion må stamcelletransfusion eller erythrocytudsiftning (*RBC exchange transfusion* via aferesemaskine) overvejes.

### 3. Udskiftningstransfusion.

Denne transfusionsform anvendes ved akutte livstruende komplikationer. Princippet er at man indenfor få dage sikrer en HbS fraktion i blodet < 30 % (se Appendiks). Følges sædvanligvis op af et hypertransfusionsprogram.

**Tabel 1. Transfusionsindikationer**

Metode	Simpel transfusion	Kronisk transfusion (hypertransfusion)	Udskiftnings transfusion
<b>Konventionelle Indikationer</b>	Symptomatisk anæmi Forberedelse til kirurgia major Akut splenisk og hepatisk sekvestrering Sepsis og meningitis Akut neurologisk hændelse (mild) Akut chest syndrom (mild)	Profylaktisk efter stroke Profylaktisk ved akut chest syndrom Symptomatisk anæmi ved nyreinsufficiens og manglende effekt af EPO Pulmonal hypertension og hypoxi Kronisk hjerteinsufficiens Stenose eller øget flow-hastighed påvist ved transcranial doppler undersøgelse	Cerebralt stroke Svært akut chest syndrom Akut multiorgan svigt Forberedelse til kirurgia major Hepatisk sekvestrering Mesenterial sekvestrering
<b>Kontroversielle Indikationer</b>	Svære øjenkomplikationer	Kroniske smerter Ikke-helende bensår Recidiverende priapisme	Akut priapisme (> 4 timer)

### Præoperativ transfusionsbehandling

Ved kirurgiske procedurer i generel anæstesi er der markant øget risiko for komplikationer og mortalitet hos patienter med SCA. Der mangler dog klinisk kontrollerede undersøgelser, men de fleste store retrospektive opgørelser peger på, at præoperativ transfusionsbehandling medfører færre komplikationer, hvorfor præoperativ transfusion for at bringe Hb op på 6,2 mmol/l anbefales til både børn og voksne.

### Følgende kan anbefales

- Omhyggelig kontrol af oxygenering, god hydreringsgrad og omhyggelig postoperativ kontrol er afgørende.

- Patienter til kirurgia minor, hvor generel anæstesi ikke er nødvendig, behøver ikke præoperativ transfusion.
- Præoperativ transfusion til Hb på ca. 6,2 mmol/l anbefales til patienter med ukompliceret HbSS og HbS/ $\beta^0$ -thalassæmi til mindre ikke-risikobetonede indgreb, herunder laparoskopisk cholecystektomi.
- Udskiftningstransfusion til HbS fraktion < 30 % anbefales til patienter med komplikationer, specielt hjertelunge-sygdom, og til patienter der skal gennemgå komplicerede indgreb, hvor lang anæstesiperiode er nødvendig.
- Postoperativ tromboseprofylakse med heparin gives efter sædvanlige retningslinjer
- Profylaktisk antibiotika
- Undgå afkøling, hypoxi og acidose

Præoperativ transfusion til Hb på 6,2 mmol/l bør formentligt også anbefales til patienter med HbSC og HbS/ $\beta^+$ -thalassæmi, hvorfor rådgivning om evt. præoperativ forbehandling må afgøres individuelt under hensyn til aktuelle symptomer og karakter af indgreb/operation.

### Hydroxyurea behandling

Hydroxyurea (HU) øger syntesen af HbF, og det er veldokumenteret, at seglcellepatienter med høj HbF har en bedre overlevelse end de med lav HbF. HbF kan ikke indgå i polymeriseringen af de reducerede hæmoglobinmolekyler, så jo højere fraktion af HbF des mindre polymerisering. HU er en nukleotid reduktase hæmmer og ved at hæmme væksten af sene erythroide forstadier sker der en øget rekruttering af mere primitive erythroide precursor celler, som producerer højere HbF mængder.

Dette er dog ikke den eneste virkning, idet en bedring undertiden sker før øgning af HbF kan påvises. Det er vist at interaktionen mellem endothelceller og seglcelle-erythrocytter er reduceret. Også den myelosuppressive virkning på granulocyt produktionen kan have en gunstig betydning ved at reducere den inflammatoriske komponent.

### Dokumentation for hydroxyurea

Der er klar evidens (randomiserede undersøgelser) for at HU nedsætter både hyppigheden af smerteepisoder, seglcellekriser, antallet af akutte chest syndromer og transfusionshyppigheden. Hos små børn er det vist at HU reducerer hyppigheden af dactylitis. Hos både børn og voksne med svær seglcelleanæmi er HU vist at øge overlevelsen.

Hvad angår andre seglcelle-associerede komplikationer er der ikke dokumentation for effekt af HU, men en række randomiserede studier undersøger i øjeblikket om HU kan forhindre organskade (milt, nyrer) og bedre prognosen efter stroke. Ved cerebrovaskulære tromboser er der gode teoretiske argumenter for behandlingen, men ingen klinisk dokumentation.

Generelt tåles HU godt af både børn og voksne med SCA og det er vist at HU ikke øger risikoen for bakterielle infektioner, heller ikke hos småbørn.

Der er bekymring med hensyn til evt. langtidsrisici ved anvendelsen af HU over en længere periode og der mangler viden om dette. Der er dog til dato (2016) ikke sikker dokumentation for øget malignitetsrisiko eller nedsat fertilitet

### Dosis

Hydroxyurea (kapsler á 500 mg): Startdosis 20 mg/kg/døgn som engangsdosis hos børn, 15 mg/kg/døgn hos voksne. Kapsler á 500 mg kan opløses i 10 ml (sterilt) vand til en koncentration på 50 mg/ml, men skal anvendes umiddelbart efter opblandningen. Dosis kan optitreres til højeste dosis (30 mg/kg/døgn), der ikke giver myelosuppression, med min. 8 ugers interval. MCV stiger markant og kan anvendes som parameter, hvis der er tvivl om compliance. Virkningen vurderes på

klínikken samt ved stigning i HbF-fraktionen, men maximal effekt opnås først efter 3-6 måneders behandling.

Behandling med HU er en specialistopgave. Det er fortsat ikke afklaret hvornår man skal starte HU-behandling hos et barn med segcelleanæmi, eller om HU er indiceret hos patienter med andre former for segcellesygdom. Internationalt er der tiltagende evidens for positive effekt af primær profylakse med HU til små børn.

## Anden behandling

### Desferalbehandling

Ved jernoverskud kan behandling med Desferal, Ferriprox eller Exjade anvendes (se instruks for thalassæmi). S-ferritin er ikke en god parameter for jernoverskud ved SCA. Overvej alternative metoder som leverbiopsi eller MRI af lever. Jernkælering bør dog starte, hvis S-ferritin vedvarende ligger over 1500 µg/l.

### Stamcelletransplantation

Den eneste kurative behandling for SCA er stamcelletransplantation (SCT). Flere studier viser gode resultater af allogene SCT med vævstypeidentisk søskendedonor, først og fremmest hos børn. Med den reducerede transplantationsrelaterede mortalitet (5-10 %) og den stigende viden om alvorligheden af komplikationer ved ubehandlet SCA er indikationer for SCT blevet mindre restriktive. Et af problemerne er dog den meget varierende og uforudsigelige fænotype ved SCA. Der er derfor en række patienter, som vil klare sig fint og hvor SCT vil være en unødigt risiko. Endvidere vil den anbefalede udbredte indikation og brug af Hydroxyurea reducere visse komplikationer til SCA og dermed øge livskvalitet og overlevelse.

Indikation for SCT er afhængig af symptomer og komplikationer, samt af muligheden for en optimal donor. Ved stroke, progression eller tilbagevendende episoder af stroke, forværring af cerebral MR-scanning eller forhøjet TCD må SCT stærkt overvejes, også selv om der ikke er mulighed for en HLA-identisk søskendedonor. Desuden kan der være indikation for SCT ved tilbagevendende episoder af akut chest syndrom, ved svære og hyppige VOC, ved alloimmunisering, pulmonal hypertension, nefropati og retinopati.

Der pågår studier af SCA hos børn med alternative donorer og reduceret intensitet af konditioneringen. Der afventes for tiden resultater fra en amerikansk protokol for børn med transplantation med ubeslægtet donor og reduceret intensitet af konditioneringen (SCURT study/BMT CTN 0601).

## Monitorering

### Regelmæssige kontroller

Regelmæssig kontrol, hver 2.-6. mdr., med kontrol af basal hæmatologi, nyre og levertal; fuld hæmatologi, hæmatokrit, retikulocytal, HbF, S-crea., ALAT, bili, urinstiks, transcutan O<sub>2</sub>-saturation.

Klinisk kontrol af vækst, udvikling, evt. pubertetstegn, milt- og leverstørrelse, funktionsundersøgelse af hofter, og undersøgelse af evt. skinnebessår.

Endvidere tilrådes følgende undersøgelser:

- **Transkraniel doppler ultralydsundersøgelse** årligt fra 2-årsalderen hos patienter med HbSS eller HbS<sup>0</sup>. Denne undersøgelse kan foretages i Aarhus og på Bispebjerg Hospital. Hvis der er øget flowhastighed, dvs. "Time-Averaged Mean Maximum Velocity of Blood flow" (TAMM) > 200 cm/sec, bør undersøgelsen gentages efter 4 mdr. – og ved fortsat øget

flowhastighed/stenose bør der foretages MR-angio. Hvis stenose påvises bør patienten behandles med kronisk transfusionsprogram for at undgå cerebralt stroke. Nye undersøgelser tyder dog på at primær profylakse for cerebralt stroke ved forhøjet TAMM > 200 cm/sec efter min. et år på hypertransfusion kan overgå til Hydroxyurea-behandling.

*Tolkning:*

Normal værdi: TAMM < 140 cm/sec  
Grænseværdi: TAMM 170-200 cm/sec  
Patologisk: TAMM > 200 cm/sec

*Fejlkilder:*

Lav hæmatokrit og lav alder kan i sig selv uden stenoser give TAMM op til 150 cm/sec

- **Øjenlægetilsyn** årligt fra 10 års-alderen med henblik på evt. retinale forandringer. Specielt patienter med HbSC er i risiko for at udvikle retinale forandringer.
- **Lungefunktionsundersøgelse** foretages ved recidiverende akut chest syndrom eller ved kroniske lungeproblemer. Nogle patienter udvikler hypoxi, respirationsinsufficiens og pulmonal hypertension. Kronisk transfusionsprogram bør overvejes som profylakse mod gentagne episoder af akut chest syndrome.
- **Ekkokardiografi** er indiceret ved mistanke om pulmonal hypertension.
- **Screening for proteinuri** (mikroalbuminuri) årligt fra 10 års-alderen.

Patienter der behandles med kronisk transfusionsprogram (hypertransfusionsprogram) og kelatbehandling anbefales regelmæssig kontakt med et regionalt center med erfaring indenfor behandling af SCA.

## Profylakse

- Tilskud af **Folinsyre** gives ved signifikant hæmolyse for at undgå udvikling af megaloblastær anæmi; min 1 mg dagl. (voksne 5 mg).
- Alle patienter med HbSS eller anden seglcellesygdom bør være **vaccineret** mod pneumokokker (fra 2 mdr. alder: Prevenar) Alle børn bør endvidere fra 2 års alderen vaccineres med den 23-valente (Pneumovax), *Haemophilus influenzae* type b og hepatitis B. Meningokok vaccine anbefales ikke som rutine, men overvejes ved rejse til eller ophold i lande med høj forekomst af meningokokinfektion.
- Endvidere anbefales årlig vaccination mod sæson-influenza.
- Profylaktisk penicillin anbefales til 5 års alderen. Derefter er værdien mindre veldokumenteret. **V-penicillin**: 125 mg x 2 dagligt til børn < 3 år, og 250 mg x 2 dagligt til ældre børn. Endvidere bør der i hjemmet altid forefindes penicillin, således at penicillinbehandlingen kan startes ved feber over 38,5° C . Patienten skal tilses af læge akut. Ved høj feber og/eller dårlig almentilstand akut indlæggelse mhp. sepsis-behandling.

## Svangerskabsprævention, graviditet og screening

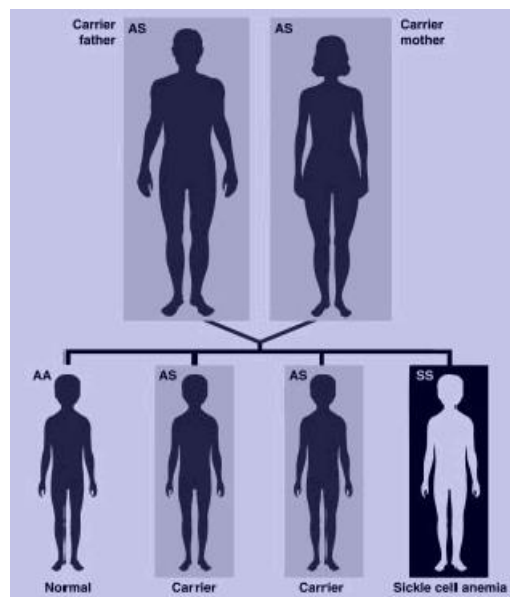
### Prævention

Der synes at være øget risiko for tromboemboliske problemer hos kvinder med SCA. Risikoen for trombose under P-pillebehandling er dog ikke fastslået. Der er *in vitro* holdepunkter for at progesteron og testosteron nedsætter dannelsen af seglceller. Progesteron reducerer smerteepisoder. Kombinations P-piller er kontraindicerede efter dyb venetrombose eller apoplexi, i stedet tilrådes levonorgestrel.

Ved Hydroxyureabehandling (HU) gives HU sammen med progesteron alene.

### Graviditet

Ved ønske om graviditet under hydroxyureabehandling stoppes HU, men HU behandlingen kan genoptages i tredje trimester. Der er ikke påvist teratogenicitet ved HU behandling i klinikken.



### Screening

Prenatal diagnostik kan tilbydes (abort inden 12 uge er tilladt for muslimer). Neonatal screening anbefales hos risikofamilier.

### Referencer

Shruti Chaturvedi and Michael R. DeBaun. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am. J. Hematol.* 2016; 91: 5–14,

Brousse V, Kossorotoff M and Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *BJH* 2015, 170, 615-625.

Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease. Expert Panel Report, 2014: Guide to recommendations. [www.nilbi.nih.gov](http://www.nilbi.nih.gov)

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN et al. Management of Sickle Cell Disease. Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel members. *JAMA* 2014;312(10):1033-1048

Michael R. DeBaun The Challenge of Creating an Evidence-Based Guideline for Sickle Cell Disease.

JAMA 2014; 312 (10): 1004-1005.

MR DeBaun, M Gordon, RC McKinstry et al. Controlled Trial of Transfusion for Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia. *N Engl J med* 2014; 371: 699-710.

AA Kassim and MR DeBaun. The case for and against initiating either hydroxyurea therapy, blood transfusion or hematopoietic stem cell transplant in asymptomatic children with sickle cell disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 325-336.

J-A Talano and MS Cairo. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: state of the science. *European J Hematol.* 2014; 94: 391-399.

J Bolanos-Meade and RA Brodsky. Blood and marrow transplantation for sickle cell disease: Is less more? *Blood Rev.* 2015; 28: 243-248.

Sickle Cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care. NHS, Great Britain, 2nd edition October 2010.

Hulbert ML, McKinstry RC, Lacey JL et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood* 2011; 117: 772-779.

Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010; 115: 5300-5311.

Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011; 117: 1130-1140.

Sickle Cell Disease. Basic Principles and Clinical Practice. Ed Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH. Raven Press 1994.

Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, Ware RE. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 2039-2045.

Hoppe C. Defining stroke risk in children with sickle cell anemia. *Br J Haematol* 2005; 128: 751-766.

Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Ped Radiol* 2005; 35: 235-241.

Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.

Locatelli F, De Stefano P. New insights into haematopoietic stem cell transplantation for patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2004;125:3-11.

Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia: Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle cell Anemia. *N Engl J med* 1995; 332: 1317-22.

Rodgers GP, Dover GJ, Noguchi CT et al. Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. *N Engl, J Med* 1990; 322: 1037-45.

Kim HC. Therapeutic pediatric apheresis. *J Clin Apheresis.* 2000; 15: 129-157.

Ohene-Frempong K, Steinberg MH. Clinical aspects of sickle cell anemia in adults and children. In: Steinberg MH, Forget BG, Diggs DR, Nagel RL, eds. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management. Cambridge University Press; 2001.

### Web sider

Sickle Cell Disease Association of America (SCDAA) <http://www.sicklecelldisease.org>

Patientinformation

Harvard Sickle Cell Program <http://sickle.bwh.harvard.edu>

## Interessekonflikter

Ingen

## Appendiks

### Udskiftningstransfusion af røde blodlegemer (Poul S Swerdlow, ASH 2006)

#### Udskiftningsmængde

Beregning af udskiftningsvolumen foretages normalt af blodbanken ved aferese og af klinikerens ved manuel udskiftningstransfusion. En rimelig antagelse hos voksne er et totalt blodvolumen (TBV) på 70 ml per kg, men børn har nærmere 85 ml per kg.<sup>2</sup>

Erythrocytvolumen kan derefter let beregnes som det totale blodvolumen gange hæmatokrit (EVF). Til en effektiv erythrocytudskiftning hos en ikke-transfunderet patient skal man regne med 1,5 erythrocytvolumen til udskiftningen. Det skyldes, at noget af det givne blod vil blive fjernet senere undervejs i udskiftningsproceduren. Ved en automatiseret udskiftning eller aferese bør man undgå, at "tappeporten" lægges distalt for "retur-porten" i samme arm, fordi man ellers risikerer at fjerne de nyligt indgivne normale røde blodlegemer. Tappestedet kræver normalt mindst en 19G kanyle, mens returkanylen kan være helt ned til 21G. Normalt er det bedst at benytte modsatte arme til tapning og retur. Når en patient er effektivt udskiftningstransfunderet kan kronisk udskiftning normalt gøres hver 4 uge med 1 erythrocytvolumen med godt resultat. Nogle patienter kræver dog justering til et større volumen (1 til 2 ekstra portioner, men i reglen ikke mere end 1,5 erythrocytvolumen), idet post-Hæmoglobin A niveauet vil være for lavt. Nogle kræver et kortere tidsinterval da deres transfunderede erythrocytter har en kortere levetid.

#### Advarsler

Hver aferesemaskine kræver et bestemt blodvolumen for at fungere. Hvis dette volumen udgør mere end 15 % af patientens totale blodvolumen eller hvis patienten er følsom for væskeændringer kan en blodpriming være nødvendig (opfyldning af maskinen eller returslangen med donor blod).<sup>1</sup> For patienter med Hæmoglobin-niveau på mere end 20 % under deres normale hæmoglobinkoncentration kan en simpel transfusion, der øger hæmoglobinkoncentrationen, eller en priming forhindre shock.

Dehydrering ses ofte hos patienter som har brug for erythrocytudskiftning.<sup>3</sup> Patienter med akut seglcellesmerte har måske ikke drukket nok eller patienten er måske sat til at faste og tørste fra midnat med henblik på kirurgisk anlæggelse af et aferesekatheter. Hvis det er nødvendigt, at patienten både tørster og faster, bør der gives drop natten over.<sup>4</sup> Det er ofte klogt at vente til efter proceduren med at give morgen blodtryksmedicin, specielt diuretika og ACE inhibitorer.<sup>5</sup> Da blodet ved maskinel aferese antikoaguleres med citrat, er der en risiko for citratintoksikation,<sup>1-5</sup> som nemt forebygges med calciuminfusion. (SAG-M blod indeholder stort set ikke citrat, da plasma er presset fra.).

**Tabel 2. Manuel erythrocyt udskiftning\***

- A. Beregn udskiftningsvolumen som 1.5 gange erythrocytvolumen.
- B. Erythrocytvolumen = hæmatokrit (EVF) x total blodvolumen.
  - a. Antag at total blodvolumen er 70 ml/kg for vægt >20 kg, 85 ml/kg under 20 kg.
  - b. En blodportion har et erythrocytvolumen på ~200 ml (Hæmatokrit ~40 x 500 ml)
- C. Udfør **voksen** manuel udskiftning således:
  1. Udtøm 500 ml og giv så 500 ml isotont saltvand
  2. Udtøm 500 ml og giv så 2 portioner SAG-M erythrocytter
  3. Gentag trin 1 og 2 indtil volumen af SAG-M erythrocytter er lig med det planlagte udskiftningsvolumen (op til tre eller fire gentagelser for store voksne)

Til **pædiatriske patienter** anvendes mindre, sammenlignelige volumina (som 5–10 ml/kg for tapninger og beregn erythrocytvolumen på basis af 1- til 1.25-gange mængden af blod, som er fjernet ved tapninger).

Hvis patienten har en start hæmoglobinkoncentration tæt ved eller over 6,2 mmol/l kan denne protokol medføre en væsentlig højere hæmoglobin efter væskeudligning post-udskiftning. Det erythrocytvolumen, som er tappet i de to 500 ml tapninger (voksne) er mindre end mængden af erythrocytter, som er indgivet i de to portioner (med den faktor, som patientens hæmoglobinkoncentration er mindre end normalt). Man kan overveje at tappe 500 ml ved afslutningen eller at infundere 1 portion i stedet for 2 portioner i den anden 3 trins cyklus (og fjerde, om nødvendigt). Selvom denne forskel er endnu større for dem med en lav hæmoglobin vil disse patienter sjældnere overstige en hæmoglobin på 6,2 mmol/l ved afslutningen af proceduren.

\*) *Modificeret fra "The Management of Sickle Cell Disease", NIH Publication No. 02-2117, 4th edition, 2002.*

Se evt. generel vejledning om udskiftningstransfusion fra GOSH (Great Ormond Street Hospital, London)

<http://www.gosh.nhs.uk/health-professionals/clinical-guidelines/manual-exchange-blood-transfusion-protocol>