

Behandlingsprotokoll for sigdcelleanemi etter utmelding fra nyfødtscreeningen

Marit Hellebostad, Tina Treu Os, Anne Grete Bechensteen

Viktig informasjon

Vakthavende lege ved nyfødtscreeningen koordinerer henvisning av den nyfødte i samarbeid med barnehematolog ved OUS og vakthavende lege ved lokal barneavdeling som blir enige om innkalling og informasjon av familien.

Ta følgende prøver av barnet:

- Hb, MCV, MCH, trombocytter, hvite med/diff, ferritin, kreatinin.
- Ta kvitteringsprøve til Nyfødtscreeningen på rødt filterkortrekvisisjon som benyttes ved ordinær nyfødtscreening. Skriv «kvitteringsprøve» i kommentarfeltet og send til Nyfødtscreeningen (for å bekrefte rett barn og screeningresultat)
- Ta hemoglobin-typing av barnet – dels for en bekreftelse av tilstanden og dels som utgangspunkt for senere oppfølging

Oppstart behandling:

Etter bekreftet diagnose skal den nyfødte starte raskt med antibiotikaproylaks med fenoksymetylpenicillin 125 mg to ganger daglig (2). Resepten skrives på blåresept paragraf 2, «annen immunsvikt». Barnet skal ha åpen retur til lokal barneavdeling ved feber og symptomer på sigdcellekrise, og følges på lokal poliklinikk hver 3. måned.

Foreldrene må få opplæring i å kjenne etter forstørret milt for å kunne oppdage miltsekvestrering, og ta kontakt med sykehuset ved magesmerter og stor milt.

Barnet bør vaksineres mot pneumokokker ved 3 måneders alder.

Hydroksyurea anbefales til alle med HbSS/HbSβ⁰ fra 9 måneders alder. Hos barn med alvorlige symptomer kan hydroksyurea vurderes allerede fra 6-9 måneders alder (1).

Screeningmetode:

Filterpapirblodprøve tatt 48-72 timer etter fødsel og analysert ved qPCR test av HbS varianten c.20A>T (p.Glu7Val) i β-globinkjede genet HBB. Barn som er homozygote for HbS-varianten c.20A>T er screening positive og vil bekreftes på Sangersekvensering. Barn som er heterozygote for c.20A>T vil også undersøkes med Sanger- eller eksomsekvensering for å identifisere eventuelle andre patogene varianter (HbC, HbE, HbD-Punjab/Los Angeles og HbO-Arab og β-globin genvarianter(Hbβ⁰) som sammen med c.20A>T vil ha forventet utvikling av alvorlig sigdcelleanemi. Bærere rapporteres ikke.

Bekreftelse av diagnose:

Gjøres ved hemoglobin-typing av barnet

Estimert forekomst:

Sigdcelleanemi er en sjelden sykdom i Norge. Forekomsten øker på grunn av innvandring og flyktninger, men den eksakte forekomsten er ukjent. Per 2024 lever det omtrent 40 barn i Norge med sigdcelleanemi. (3) Sigdcelleanemi er mest utbredt i Afrika, India og Midtøsten fordi

bærrertilstanden gir beskyttelse mot alvorlig malaria. I disse områdene forekommer sykdommen hos 1-5/10.000, og årlig blir det født omtrent 400.000 barn med sigdcelleanemi på verdensbasis. (4)

Etiologi og patogenese

Sigdcelleanemi er en autosomalt recessiv tilstand som gir livslang sykdom. Sykdommen skyldes i de fleste tilfellene en punktmutasjon (varianten c.20A>T) i β -kjeden i hemoglobinet, som fører til dannelse av sigdcellehemoglobin. Barna er asymptomatiske ved fødsel men får symptomer når andelen HbF faller og HbS øker i månedene etter fødsel. Sigdcellehemoglobin kan polymerisere under oksidativt stress, noe som fører til at erytrocyttene får en langstrakt sigdform.

Erytrocyttene med sigdcellehemoglobin lever kortere enn normale erytrocytter, noe som medfører kronisk hemolytisk anemi. I tillegg er sigdcellene adhesive til hverandre og til endotel, noe som kan forårsake mikrotrombose og vevsinfarkter. Dette utløser sigdcellekriser som kan gi akutt og kronisk organskade. Sigdcellekrisene deles inn i tre typer: vasookklusive kriser, sekvestreringskriser og aplastiske kriser.

Hos små barn er spesielt milten utsatt, noe som kan føre til akutt anemi, miltsekvestrering og redusert miltfunksjon. Kroniske skader etter gjentatte sigdcellekriser kan ramme alle organer og kan føre til retinopati og blindhet, hjerneslag, nyreskade og nefrotisk syndrom, hypertensjon, benmargsnekroser, lungeskade med astma og pulmonal hypertensjon, og leggsår (5).

Behandling på lengre sikt

Barnet behandles med hydroksyurea (hydroksykarbamid) med oppstart fra tidligst 6-9 måneders alder. Hydroksyurea er en form for cellegift som tas daglig som tablett eller mikstur (øker HbF-fraksjonen). Ved manglende effekt eller bivirkninger av hydroksyurea kan regelmessig blodutskiftningstransfusjon bli aktuelt.

Den eneste kurative behandlingen er stamcelletransplantasjon, men på grunn av mangel på egnet donor er ikke dette aktuelt for alle. Det er anbefalt at alle barn som har en mulig søskendonator får tilbudet om benmargstransplantasjon.

I tillegg er støttebehandling med antibiotikaproylaksis til 5 års alder og utvidet vaksinasjon mot pneumokokker, meningokokker og influensa viktig.

Det finnes flere medikamenter som foreløpig ikke er tilgjengelige eller godkjente i Norge, blant annet Voxelotor (Oxbryta) og genterapi (exagamglogene autotemcel, Casgevy). Medikamentene er tilgjengelige i EU (10).

Oppfølging

Pasientene med sigdcellesykdom trenger livslang og tverrfaglig oppfølging. Oppfølgingen består av regelmessige kontroller i henhold til «Handlingsprogram for barn med sigdcelleanemi» (5). Dette innebærer kontroller hos barnehematolog/hematolog, øyelege, kardiolog, lungelege, radiologiske undersøkelser og nevrolog. Oppfølgingen av barn er et samarbeid mellom OUS og lokalavdeling. Etter avtale vil barnet settes opp til barnehematolog ved OUS rundt 1 års alder og fra 2-16 års alder undersøkes med årlig transkranieell dopplerundersøkelse ved OUS.

I tillegg vil pasientene ha behov for tilpasset oppfølging ved organskade, for eksempel av ortoped ved benmargsnekroser eller lungelege ved astma. Barn og voksne kan ha behov for nevropsykologisk utredning og tilrettelegging på skole og arbeidsplass.

Pasientene skal ha åpen retur til lokal sykehusavdeling ved feber og akutte vasookklusive kriser.

Det er viktig med god tverrfaglig oppfølging, koordinerte helsetjenester og ikke minst gode transisjonsforløp ved overgang fra barneavdeling til voksenavdeling, da dette gir økt levealder (9).

Pasienter og foreldre må få tilbud om genetisk veiledning.

Pasienter med sigdcelleanemi bør planlegge svangerskap på forhånd, siden hydroksyurea kan være fosterskadelig.

Prognose

På grunn av kronisk og akutt organskade har pasienter med alvorlig sigdcelleanemi forkortet levealder, til tross for optimal medisinsk behandling. I USA er forventet levealder rundt 54-58 år (8,9). En artikkel fra England viser at levealder kan øke til 67 år ved spesialisert oppfølging ved et spesialisert senter med hematolog med god kjennskap til sykdommen, oppfølging hos ulike organspesialister, tverrfaglig oppfølging og gode transisjonsforløp fra ungdom til voksen (9). BARNEDØDELIGHETEN har også blitt redusert på grunn av tidligere oppstart med hydroksyurea, vaksine mot pneumokokker og profylaktisk antibiotika frem til 5 års alder (9). Sør for Sahara hvor tilgangen til medisiner og oppfølging er begrenset, er det fortsatt en betydelig barnedødelighet på 50-90% før fylte 5 år (7).

Referanser

- 1: Griffin P. Rodgers et. Al. Up to date. Oppdatert 05.juli 2024. Hydroxyurea use in sickle cell disease. [Hydroxyurea use in sickle cell disease - UpToDate](#)
- 2: Raphael et. Alt. Up to date. Oppdatert 02.nov. 2023. Sickle cell disease in infancy and childhood: Routine health care maintenance and anticipatory guidelines. [Sickle cell disease in infancy and childhood: Routine health care maintenance and anticipatory guidance - UpToDate](#)
- 3: Tall fra anemiregisteret
- 4: [Orphanet: Sickle cell anemia](#)
- 5: Hellebostad M., Bechensteen A.G revidert 14.06.2020, Den Norske Legeforening: Handlingsprogrammet for sigdcelleanemi: [Handlingsprogram for pasienter med sigdcelleanemi \(legeforeningen.no\)](#)
- 6: Vinnes E., Lillemoen P. Klingenberg O. et al 15.02.2023 Tidsskriftet for den Norske Legeforening: [Sigdcellesykdom – kliniske manifestasjoner og diagnostikk | Tidsskrift for Den norske legeforening \(tidsskriftet.no\)](#)
- 7: Lubeck D., Agodoa I., Bhakta N. et al. JAMA Netw. Open 2019; Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease
- 8: Up to date: [Overview of the management and prognosis of sickle cell disease - UpToDate](#)
- 9: [Oxbryta | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) [Casgevy | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)