

# Kongenital Sfärocytos för VPH

Kongenital Sfärocytos (KS) är en heterogen grupp sjukdomar med defekter i de proteiner som behövs för att stödja det röda blodkroppsmembranet. KS är den vanligaste hemolytiska sjukdomen i den vita befolkningen. Klinisk svårighetsgrad, underliggande proteindefekt och nedärvning är mycket varierande. De flesta (90-95) har en mild eller moderat svårighetsgrad.

## *Biokemi*

Den förändrade morfologin och den kortare livslängden av den röda blodkroppen hos en patient med KS beror på en brist och/eller en förändring i en eller flera av de beståndsdelar som bygger den röda blodkroppens cytoskelett. Den bikonkava formen, som är en viktig förutsättning för passage i trånga kapillärer och för ett gynnsamt syrgasupptag, upprätthålls av en rad proteiner i samverkan. Dessa består av ett nätverk av långa spektrintrådar (alfa och beta) jämte de proteiner som förankrar spektrintrådarna med varandra (aktin och protein 4,2) och de som fäster trådarna cellmembranets insida (ankyrin och glykoforin). Ytterligare proteiner som medverkar i uppbyggnaden av cytoskelettet finns (t.ex. protein 4,1, protein p55 och protein 4). En brist eller en förändring i något av dessa proteiner försvagar eller destabiliserar cytoskelettet som ger den röda blodkroppen en onormal form och en kortare livslängd i cirkulationen.

Olika förändringarna i mängd och dysfunktion av dessa proteiner ger olika klinisk bild. Förändringarna kan karaktäriseras med hjälp av natrium dodecyl sulfat-polyacrylamid gel elektrofores. Studier har kunnat koppla de olika rubbningarna till den kliniska bilden. Så har t.ex. stora förändringar i spektringen kopplats till den mer allvarliga formen av KS. Dessa proteinförändringar har dessutom i nästan samtliga fall kunnat kopplas till specifika kromosomrubbningar. Ärfthetsgången kan vara både recessiv och dominant. Dominant är vanligast, men spontana mutationer uppstår i upp till 25% av alla KS-fall.

## *Klinik*

KS är således en heterogen grupp av sjukdomar med hänsyn till klinisk svårighetsgrad, proteindefekt och ärfthetsgång. Svårighetsgraden varierar från symptomfri bärare till svår blodtransfusionskrävande KS. Mild KS kan vara svår att diagnostisera då patienten ofta har normalt Hb och bilirubin. Närvaron av retikulocytos och sfärocyter talar för diagnosen. Finns dessutom en klar hereditet är diagnosen i princip klar. En bärare har som regel normalt Hb, MCV, MCHC, retikulocytos och saknar sfärocyter på utstryk.

## *Diagnos*

De flesta får sin KS-diagnos i barnåren men det finns exempel på patienter som blivit både 70 och 80 år innan diagnos finns beskrivna. Vanligen finns en förälder med KS och ett barn med måttlig anemi och tendens till ikterus, men ibland fås diagnosen i samband med gallsten eller svår anemi vid en så kallad aplastisk kris som oftast kommer i samband med en parvovirus B19 infektion.

KS diagnosen ställs ofta enkelt med hjälp av kombinationen hereditet, ikterus och splenomegali. Neonatala fall är vanliga och ibland blodtransfusionskrävande, men upptäcks vanligen genom prolongerad ikterus. Diagnosen kan ibland vara svårare att ställa pga. vissa tester som osmotisk resistans visa falskt låga värden och att sfärocytos kan förekomma normalt i neonatalperioden. Samtidig förekomst av andra ärftliga hemolytiska anemier som thalassemi och sickle-cellanemi kan ytterligare försvåra diagnosen under denna period i livet.

Tre fjärdedelar har släkthistoria med KS. I de typiska fallen med positiv hereditet, status med lätt ikterus och ngt förstörd mjälte, sfärocyter på utstryk, retikulocyter och neg DAT-test (antikroppar mot röda blodkroppar) behöver man knappast gå vidare med osmotisk resistens eller andra mer sofistikerade metoder. Diagnosen behöver i dessa fall inte preciseras ytterligare.

### *Diagnostisk vid KS*

#### Variabla Fynd

Klinik: Splenomegali, icterus, anemisymptom

Rutinlab: Hb↓MCV↓MCHC↑Retikulocyter↑

Utstryk: Sfärocytos

DAT: Negativ

Hemolys: Bilirubin↑, Retikulocyter↑ .

Utstryk: Formen på röda blodkroppen kan vara specifik som akantocytos och spikklubbor ses vid betaspektrinbrist, svampformade vid band-3 brist, ovalostomatocytosis vid den i Japan vanliga protein 4:2-bristen. Det är viktigt att skilja ut patienter med den ovanliga sjukdomen hereditär stomatocytosis, som har karaktäristiska stomatocyter (läppformade röda blodkroppar) på perifert utstryk. Stomatocytosis är en sjukdom helt skild från KS orsakad av en permeabilitetsrubning i cellmembranet. Vid denna sjukdom hjälper inte splenektomi och dessutom är ingreppet förenad med en stor risk för trombos postoperativt. Splenektomi är i själva verket kontraindicerat vid stomatocytosis.

Milda former med känd hereditet och negativ DAT behöver som ovan nämnts ingen ytterligare diagnostik. Moderata och allvarliga former behöver utredas med osmotisk resistens och de allvarliga med gelelektrofores. Osmotisk resistens har hög specificitet men ganska låg sensitivitet. Vid samtidig järnbrist, obstruktiv hyperbilirubinemi och i läkningsfasen efter en aplastisk kris kan den osmotiska resistensen vara normal trots förekomst av sjukdom. Ca 10-20% av patienter med KS har en osmotisk resistens inom normala gränser.

### *Specifika kliniska och laboriemässiga fynd*

#### *Anemi*

Graden av anemi är nära korrelerad till graden av hemolys och mjälteförstoring.

1. *Milda former* har ett Hb 110-150 g/l, lätta retikulocytos 3-6%, antydd bilirubinemi 17-34 µmol/l och sällan någon splenomegali utgör ca 10-15% av alla KS.
2. *Moderata former* har ett Hb 80-120 g/l, retikulocyter > 6%, bilirubin > 34 mmol/l och ofta en mjälte som är tydlig några cm under arcus utgör 70-80% av alla KS.
3. *Allvarliga former* har ett Hb <80g/l, retikulocyter 10% bilirubin > 50 mmol/l och en mjälte ofta > 5 cm under arcus utgör 5-10% av alla KS.

#### *Neontalperioden*

Som nämnts är nyföddhetsperioden speciell ur diagnostisk synpunkt men även kliniskt framstår denna period som speciell. Liksom många nyfödda barn har också KS-barnen ofta ikterus. Hb kan sjunka rejält pga. av en oförmåga av benmärgen att svara på adekvata stimuli och många barn behöver därför en eller två transfusioner före 2-3 månader ålder. Därefter stabiliseras ofta förhållandet mellan hemolys och produktion. Nyare studier antyder att erythropoetinbehandling kan vara av värde i dessa situationer.

### *Splenomegali*

De flesta barn har en lätt splenomegali men storleken på mjälten är inte alltid korrelerad till svårighetsgraden. Storleken på mjälten är inte heller specifik indikation för splenektomi.

### *Sjukdomens svårighetsgrad*

Som beskrivs ovan är graden av anemi, bilirubinemi och mjältstorlek ett värdefullt sätt att indela svårighetsgraden av KS. Svårighetsgraden korrelerar också väl till bristen av spektrinnehållet i de röda blodkropparna. Svårighetsgraden är också en bra prediktor för behovet av senare splenektomi. Kliniska symptom minskar som regel efter en splenektomi. Patienter med allvarlig form särskild de med < 50% av spektrinnehållet fortsätter att vara anemiska efter en splenektomi. Det har kunnat visas att typen av membrandefekt också spelar roll för resultatet av en splenektomi. Patienter med spektrin/ankyrin och band 3 defekter verkar ha sämre respons på en splenektomi. Vi rekommenderar därför att alla KS patienter indelas efter svårighetsgrad genom upprepad provtagning under en tid för att säkerställa allvarlighetsgraden säkert. Patienter med allvarliga former bör genomgå provtagning för en gelelektrofores.

### *Folatterapi vid KS*

Traditionellt har många barn med KS ställts på folatterapi oavsett svårighetsgrad. Detta är inte nödvändigt om inte patienten lever i fattigdom där folatbrist är vanlig. Endast patienter med allvarlig form behöver folat. Vid osäkerhet bestäm folatnivån i blod. Lämplig dos är 2,5 mg dagligen för barn under 6 år och övriga 5 mg dagligen.

### *Rutinuppföljning och provtagning*

Milda till moderata bör följas en gång årligen helst till samma doktor för att bättre kunna bedöma behovet av splenektomi. Vid besöken noteras längd, vikt, mjältstorlek och anamnes på trötthet och sömnbehov. Ett starkt ökat sömnbehov observeras ofta hos patienter som mår väl av en splenektomi. Patienter bör få en folder ([www.orebroll.se/vph](http://www.orebroll.se/vph)) kring sjukdomen som bl. a. ska upplysa om risken för aplastisk kris, ofta till följd av Parvovirus B19-infektion, som ofta kan vara en dramatisk upplevelse. Förutom Hb, retikulocyter och bilirubin som tas årligen kan ett ultraljud av gallblåsan vara av värde någon gång var tredje till var femte år för patienter utan gallvägssymptom. För de med svår KS behöver uppföljningen vara mer frekvent och individualiseras allt efter behov. För patienter med kroniskt blodtransfusionsbehov hänvisas i övrigt till VPH:s vårdprogram för dessa tillgängliga på [www.orebroll.se/vph](http://www.orebroll.se/vph).

### *Kirurgi vid KS*

För barn med svår och moderat KS kan splenektomi bli aktuellt. De flesta patienter blir helt symptomfria efter splenektomi. Nackdelen med ingreppet är den starkt ökade risken för svår sepsis vanligen orsakad av *Streptococcus Pneumoniae*, som i sällsynta fall kan få dödlig utgång. Risken är större hos barn under 6 år men ffa hos barn yngre än 2 år. Risken är också störst i nära anslutning till ingreppet. Införandet av vaccinations- och antibiotikaproylax har nästan eliminerat dödligheten. För handläggning kring splenektomi var god läs VPH:s vårdprogram som finns tillgängligt på hemsidan [www.orebroll.se/vph](http://www.orebroll.se/vph). Rekommendationerna för splenektomi måste individualiseras efter symptom och ålder. Barn med kroniskt blodtransfusionsbehov kan behöva splenektomeras före sex års ålder och till och med före två års ålder om riskerna med kronisk blodtransfusion bedöms som större än risken för en sepsis efter profylax med vaccinations och antibiotika med god compliance. Har barnen en samtidig gallsten bör gallblåsan avlägsnas samtidigt.

Partiell splenektomi, när en liten del av mjälten bevaras, har prövats med en viss framgång. Tanken är att mjälten behåller sin kompetens att hantera en sepsis med *Streptococcus Pneumoniae* men ändå förhindras att bryta ner patientens blodkroppar. Ett problem har varit att mjälten vuxit till sig igen hos somliga patienter och att det varit oklart i fall mjältens immunologiska förmåga varit tillräcklig för att säkert förhindra sepsis. Mer kunskap inom detta fält behövs innan en klar rekommendation kan ges. Splenektomi följs ibland av en rejäl trombocytos med värden över  $1000 \times 10^9/l$ . Detta förekommer mest då ingreppet görs vid andra sjukdomar som myeloproferativt syndrom, betathalasemi och hereditär stomatocytos. Vid indikationen KS bör därför ingen trombosprofylax insättas till barn.

#### *Aplastisk kris*

Ett febrilt barn med ett mässlingsliknande utslag på kroppen, röda kinder som efter slag mot ansiktet och samtidig svår anemi ska väcka tanken på en Parvo-virusinfektion hos en patient med hemolytisk anemi. Patienter med KS ska informeras om detta tillstånd, som kan upplevas dramatiskt och i många fall kräva blodtransfusion.

#### *Referenser:*

1. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King M-J: Guidelines for diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Bjh* 2004;126: 455-474
2. Shah S, Vega R: Hereditary Spherocytosis *Pediatr in Reviw* May 2004 vol 25 no 5 :168-173
3. Red blood cell membrane disorders. *Br J Hem* 1999, 104:2-13
4. [www.orebroll.se/vph](http://www.orebroll.se/vph)