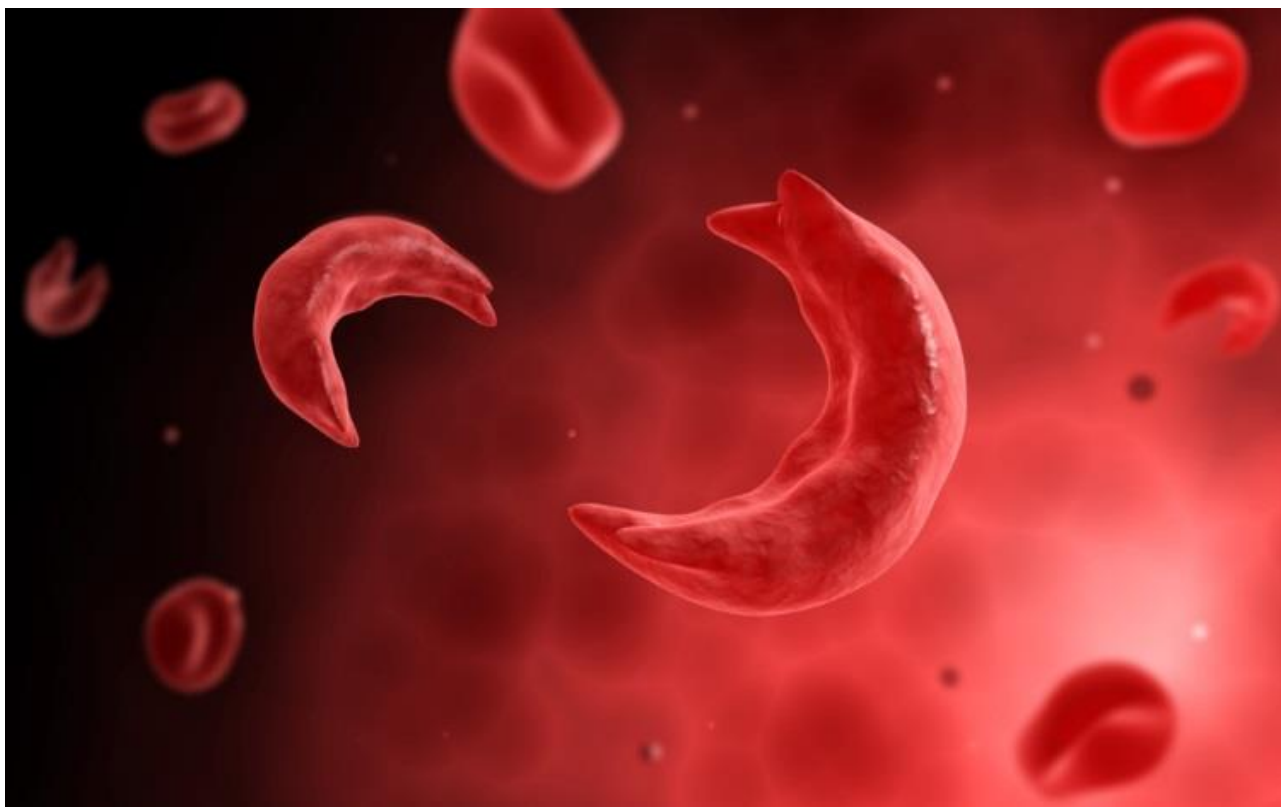


Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi

Vårdprogram Sicklecellanemi



Uppdaterat 2016 för VPH av Jonas Abrahamsson och Magnus Göransson

Innehåll

I. Allmänt och Diagnostik	4
II. Akuta komplikationer	6
1. Smärta: vasookklusiv episod (VOE) i skelett och buk	6
2. Infektion	9
3. Mjältsekestreering och övrig akut anemi	10
4. Stroke och annan CNS-påverkan	12
5. Akut bröstsyndrom	13
6. Buksmärta och andra buktillstånd (lever,galla,pancreas,mjälte)	14
7. Priapism	15
8. Ögonkomplikationer	16
9. Akut njursvikt och multiorgansvikt	16
III. Kroniska komplikationer	17
(se ovan betr anemi, leversjukdom och ögonkompl.)	17
1. Avaskulär nekros (caputnekros) och annan kronisk smärta	17
2. Njursjukdom och nocturn enures	18
3. Bensår	19
4. Pulmonell hypertension / Hjärtsjukdom	19
5. Tillväxt- och Pubertetspåverkan samt Nutrition	20
6. Psykosocialt och Kognitivt	21
IV. Mottagnings-relaterat	21
1. Sjukdomsinformation, råd och hembehandling samt information om när man akut ska söka sjukvård	21
2. Checklista vid diagnos och kontroller	23
3. Sickle Cell bärarskap, handläggning	27
4. Överföring till vuxenvården	28
V. Behandlingsarsenal (exkl organspecifik beh)	28
1. Patient- och föräldrainformation	28
2. Smärtlindring hemma och på sjukhus	28

3. Infektionsrelaterat (profylax,vacc,inf-beh,blodsmitta)	28
4. Hydroxyurea	29
5. Blodtransfusion, inkl utbytestransfusion	30
6. Stamcellstransplantation	32
7. Splenektomi	32
8. Perioperativa beaktanden	33
9. Psykosocial insats och skolstöd	34
VI. Referenser/Litteratur/Web-sidor	34
VII. Appendix I. Checklista vid diagnos / kontroller	37
VIII. Appendix II. Akut sjuk patient med SCA	38

Vårdprogrammet sammanställt för VPH i maj 2016 av Jonas Abrahamsson och Magnus Göransson, Barncancercentrum, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg.

Vårdplaneringsgruppen för Pediatrik Hematologi (VPH) är en arbetsgrupp inom Barnläkarföreningens (BLF) delsektion/intresseförening för hematologi och onkologi. Vår målsättning är att förbättra vården av barn och ungdomar med hematologiska sjukdomar. Att utveckla vårdprogram är ett led i detta arbete. Övriga vårdprogram samt information om utbildningsdagar mm finns på BLF:s hemsida: <http://www.blf.net/onko/page4/index.html> som enklast hittas genom att söka efter "VPH" eller "VPH-gruppen" på Google eller annan sökmotor.

I. Allmänt och Diagnostik

Allmänt

Sicklecellanemi (SCA) är en hereditär hemolytisk blodbristsjukdom som förutom anemin ger komplikationer i ett flertal av kroppens organ. Orsaken är syntes av defekt hemoglobin, sk HbS, som beror på punktmutation i betaglobingenen så att valin ersätter glutamin i position sex i betaglobinet. Friska barn har från 6 månaders ålder > 90 % HbA. Individer som är homozygota (HbSS) för sicklecellgenen har manifest sjukdom och uppvisar ca 80-95 % Hb S i blodet. SCA inkluderar emellertid även genotyper med *ett* defekt betaglobinanlag tillsammans med annan hemoglobinopati, se nedan under diagnostik.

I detta vårdprogram används det vedertagna svenska begreppet sicklecellanemi och är synonymt med det engelska sickle cell disease (SCD). I engelskspråkig litteratur är sickle cell anemia ibland reserverat för endast genotypen HbSS, ibland för de båda genotyperna HbSS och HbSBeta0 eftersom dessa genotyper har en likartad och svår fenotyp. När detta vårdprogram avser specifik genotyp specificeras genotypen explicit.

SCA förekommer i områden där malaria är endemisk dvs huvudsakligen i Afrika, Mellanöstern, Indien och runt Medelhavet. Symptomen vid SCA beror i huvudsak på att det vid deoxygenering sker en reversibel aggregering av hemoglobinmolekylerna med åtföljande formförändring av erytrocyterna till sickelceller. Cellerna har sitt namn efter formen på skörderedskapet skära och det försämrade tillståndet i blodet kallas sickling. I princip all form av stress på kroppen kan utlösa symtomgivande sickling eller sk kris. Exempel på stress är dehydrering, nedkylning, infektion, utmattnings och vistelse på hög höjd. Dock kan symtom uppstå utan yttre förklaring. Processen leder till ökad andel sk sickelceller som i sin tur har ökad tendens att aggregera med varandra vilket resulterar i högre blodviskositet med risk för episodisk ocklusion. Endoteliala faktorer, t ex proliferation av intima och media, är även involverade i utvecklingen av ocklusion.

SCA är associerad med påtaglig sjuklighet. Medellivslängden i USA är ca tre decennier kortare jmf med friska personer (10). Med mer intensiv behandling kan man dock förvänta sig bättre överlevnadssiffror. Den förbättrade överlevnaden till över 90 % hos barn och ungdomar förklaras av bättre kontroller, pneumokockvaccinationer, penicillinprofylax och hydroxiureabehandling (6)(4).

Alla patienter med SCA har från 3-4 månaders ålder en varierande grad av anemi. Kompensatoriskt utvecklas benmärgshyperplasi. Vävnadsskada vid SCA utvecklas huvudsakligen pga vaso-ocklusion och även om de flesta organ kan drabbas är de med långsamt blodflöde mest utsatta, t ex mjälte, liksom de med begränsat terminalt blodflöde, framför allt retina, njurtubuli samt caput femoris och humerus. Även benmärgsproduktionen av erytrocyter kan påverkas, t ex vid virusinfektion, vilket leder till akut anemi, sk aplastisk kris. Dessutom har individer med SCA en kraftigt ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner. Detta beror huvudsakligen på funktionell aspleni men också, framför allt hos små barn, på låga nivåer av opsoniserande antikroppar.

Sjukdomen har ofta en specifik symtomkonstellation i olika åldrar. Spädbarn löper störst risk att få infektioner, sekvestrering av blod i mjälten samt dactylit (hypoxiskt utlösta, smärtsamma inflammationer i fingrar och tår). Från ca ett års ålder tillkommer risk för smärtattacker från rörbenen, obstruktion av övre luftvägar samt stroke och från ca fyra års ålder även akut bröst syndrom, sekvestrering av blod i lever, priapism samt nocturn enures som uttryck för njurpåverkan. Morbiditeten hos yngre vuxna är till stor del orsakad av priapism, avaskulär nekros, kronisk lungskada, stroke och återkommande vaso-ocklusiva episoder (6). I vuxen ålder kan tecken på organsufficiens från hjärta, lungor, lever och njurar utvecklas och så småningom dominera symtombilden.

Ett optimalt omhändertagande av familjer med ett barn med SCA fordrar att den behandlande läkaren är väl förtrogen med de olika sjukdomsmanifestationerna och att en öppen, trygg och förstående relation etableras mellan familj och vårdgivare. Både barn och föräldrar måste uppmuntras att ta aktiv del av den gemensamt upplagda vårdplanen och det är nödvändigt att vårdgivaren kontinuerligt anpassar vården i takt med att patienten växer. En god relation där patient och familj är välinformerade kan underlätta patientens psykosociala anpassning och motverka många vanliga problem för individer med kronisk sjukdom såsom dåligt självförtroende, överbeskydd och problem med kamratrelationer. Kurator och psykolog bör ingå i teamet. Ökade psykosociala insatser behövs ofta vid kroniska smärttillstånd men även vid uttalad ångest eller depression som ofta inträder under olika utvecklingsfaser tex tonårstiden eller vid övergången till vuxenlivet. Många barn har inlärningssvårigheter och koncentrationssvårigheter ibland till följd av kognitiva störningar orsakade av cerebrovaskulära komplikationer. Till följd av detta bör neuropsykologisk bedömning göras inför skolstart och följas av adekvata stödinsatser. Självklart bör också barnomsorg, skola samt barnhälsovården informeras om barnets sjukdom och utnyttjas i den utsträckning som krävs.

Diagnostik (inkl neonatala aspekter)

Hörnpelaren i diagnostiken är påvisandet i blod av HbS som dominerande hemoglobinform. Observera att hemoglobinfraktionering kan vara en osäker diagnostisk metod före 2 mån ålder. Man bör även i osäkra fall påbörja penicillinprofylax i neonatalperioden till dess att definitiv diagnos fastställts.

Vid misstanke om SCA bör följande prov kontrolleras och med typiska resultat inom parentes.

- 1) Hb-fraktion HbS > 80 %, HbA₂ < 3,5%
- 2) Hb 60-100 g/L
- 3) Retikulocyter 5-20%
- 4) Diff sickleceller, anisocytos, target c., polykromasi, ev Howell-Jolly kroppar.

Diagnosen bör sedan bekräftas med DNA-analys varvid man även erhåller genotypen. Klinisk svårighetsgrad och kontrollbehov skiljer sig mellan genotyperna på så sätt att de ovanligare formerna SBeta+ och SC som regel är mindre svåra och varför man hos vissa kan minska antalet kontrollundersökningar.

Tabell 1. Kliniska och hematologiska fynd hos individer > 5 år för de vanligaste varianterna av sicklecell-anemi samt som jämförelse S/HPFH och Sickle cell trait, dvs heterozygoti för HbS:

Hb sjukdom	Klinisk svårighet	HbS (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	Hb (g/L)	Retic (%)	MCV (fl)
SS	Svår	>90	<10	<3,5	60-110	5-20	>80
Sβ°	Svår-Moderat	>80	<20	>3,5	60-100	5-20	<80
Sβ+	Mild-Moderat	>60	<20	>3,5	90-120	5-10	<75
SC	Mild-Moderat	50	<5	<3,5 (50% HbC)	100-150	5-10	75-95
S HPFH	Asymptomatisk	<70	>30	<2,5	120-140	1-2	<80
AS (ett anlag)		<40	<1	<3,5	normal		

De hematologiska värdena har stor variabilitet. Värden för yngre barn ses i Brown AK, Sleeper LA, Miller ST et al. Reference values and hematological changes from birth to five years in patients with sickle cell disease. Arch Pediatr Adolesc 1994;48:796-804.

Förkortningar: SS - homozygot sickle cell gen, Sβ° - heterozygot för β-thalassemi utan globinproduktion, Sβ+ - heterozygot för β-thalassemi med globinproduktion, SC-heterozygot för hemoglobin C, S, HPFH- heterozygot för persisterande fetal hemoglobin produktion

Övriga genotyper som förekommer vid SCA är dubbelheterozygoti SD punjab, SE, Sdeltabeta, SLepore och SOArab (1).

Om SCA diagnostiseras bör patienten remitteras till barnläkare med speciellt hematologisk intresse.

II. Akuta komplikationer

1. Smärta: vasoocklusiv episod (VOE) i skelett och buk

Bakgrund

Vasoocklusiv episod (VOE), vaso-ocklusiv kris eller akut smärtekris är den vanligaste komplikationen till SCA. Smärtlokalen är framför allt skelettet där dactylit (engagemang av fingrar/händer eller tår/fötter) ofta är den första manifestationen av sjukdomen hos små barn. Äldre barn / vuxna har ofta smärta i extremiteter, bröst och rygg, t ex lumbalt. I samband med kriserna sker det i röribenen ofta infarktutveckling med åtföljande svullnad i mjukdelarna utanför benet. Tecken till bennybildning kan visualiseras röntgenologiskt hos de flesta patienter med SCA. Det är ibland mycket svårt att akut differentiera mellan smärta utlöst av infarkt i skelettvävnad och osteomyelit då vare sig röntgen eller scintigrafi är diagnostiska. VOE ger ofta buksmärta.

Smärtan orsakas av ischämisk vävnadsskada pga sickling av erythrocyter, hyperviskositet och obstruktion av blodflödet. Episoderna varierar i intensitet och den vanligaste durationen är 4-6 dygn, men kan hålla på i veckor (2). All stress på kroppen kan utlösa en kris, som t ex hypoxi, infektion, acidosis, dehydrering, kyla, menstruation, sömnapné, obstruktiv snarkning och troligen även oro, men ofta finner man ingen precipiterande faktor. Möjligen kan tidig och aggressiv smärtbehandling begränsa utvecklingen av kronisk smärta (10).

Utredning/Behandling

A. Akut smärta, behandling

Mild-måttlig smärta/smärtbehandling i hemmet

Vid okomplicerad smärteepisod inleds behandlingen i hemmet. Detta sker genom att hålla barnet i vila, se till att barnet inte fryser eller har det för svalt samt ge riklig vätska (100-150 ml/kg/dygn). Analgetika är i första hand NSAID om inga kontraindikationer föreligger. Man bör beakta ev gastrointestinala biverkningar vid behandling som överstiger ca fyra dagar. Dosen ibuprofen är för barn 6 mån (>7 kg) - 12 år: 5-7,5 mg/kg och för barn över 12 år: 200-400 mg och kan ges 1-4 gånger dagligen. Diklofenac är ett alternativ i dos 3 mg/kg uppdelat på 1-3 doser.

Som tillägg till NSAID kan paracetamol prövas i dos 15-20 mg/kg/dos x 4-6 max med dygnsdos max 100 mg/kg.

Mot måttlig smärta och otillräcklig regim enligt ovan kan man, då man känner familjen väl, under kortare perioder i hemmet ge

depottablett oxycodon, lägsta styrka 5 mg, i 2-dos, alt mixturberedning 1 mg/ml 4-6 ggr/dygn. Föräldrar/patient ska vara informerade att söka sjukvård om ej smärtkontroll på behandling enl ovan eller vid samtidig feber, blekhet, bröstsmärta eller andningssymtom.

Måttlig-stark smärta / smärtbehandling på sjukhus (ev enl lokala riktlinjer)

1. Värdera / behandla ev utlösande faktorer eller associerade tillstånd som t ex dehydrering och infektion. Beakta även övriga SCA-relaterade tillstånd.

Kontroll sker av ev feber, viktnedgång, (dehydrering?), Hb/retikulocyter (hållpunkter för benmärgsaplasi?), LPK och TPK. Lungröntgen och POX tas vid lungsymptom och på svårt sjuka barn kontrolleras S-elektrolyter (hypernatremi bör definitivt undvikas) samt blodgaser. Om man misstänker osteomyelit eller septisk artrit bör direkt diagnostisk punktion övervägas liksom även röntgen, scintigrafi och/eller MR undersökning av det affekterade området. Se även avsnitt Infektion. Det är heller inte ovanligt med buksmärter och man måste utesluta andra akuta tillstånd som appendicit, pancreatit, cholecystit, pyelonefrit eller basal pneumoni. Se avsnitt Buksmärta och Bukttillstånd. Pneumoni utvecklas i 1/5 av alla smärtepisoder.

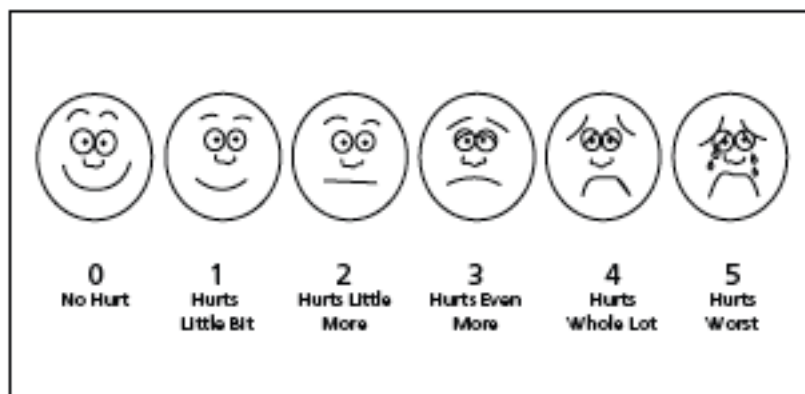
När smärtan är svårare krävs ofta iv vätskebehandling. Man bör sträva efter en tillförsel av 150 ml/kg/dygn hos små barn (≤ 10 kg) och hos äldre ca 2-2,5 L/m². Hos euvolemiska patienter ges ordinarie underhållsmängd för att undvika övervätskning. Det är vanligt med elektrolytrubbningar. Lätt hyponatremi (130-135 mmol/L) behöver ej åtgärdas och hypernatremi bör definitivt undvikas. Acidosis kan precipitera vaso-ocklusion.

Värdera kontinuerligt även andra akuta komplikationer till SCA. Akut bröst syndrom, stroke, subarachnoidalblödning, benmärgsembolism och multiorgansvikt kan uppträda under pågående smärtepisod varför det är särskilt viktigt att påbörja smärtbehandling omgående. Svaghet i extremitet kan misstolkas som vaso-ocklusiv episod.

Blodtransfusion ges endast ifall det finns särskild indikation utöver VOE.

2. Gör smärtskattning.

Inför påbörjande av terapi mot smärta kan man inte nog understryka vikten av en noggrann smärtskattning med dokumentation av både intensitet och lokalisation. Denna ska sedan upprepas med regelbundna intervall under vårdtiden. Initialt, tills dess smärta är under kontroll, bör man göra en smärtskattning 10-20 minuter efter iv medicinering och ca 40 minuter efter peroral behandling. Därefter kan man minska till var 3-4:e timme. Helst bör man använda samma metod för smärtskattning även vid olika vårdtillfällen. Se figur.



God smärtbehandling vid SCA förutsätter noggrann och upprepad smärtskattning. Förutom snabbare och effektivare akut lindring ger det barnet bättre möjlighet att ta kontroll över smärtan och utveckla coping-strategier. Bilden visar en ansiktsskala enligt Wong. Alternativ är VAS och CAS-skallorna (för större resp mindre barn) som inte visar ansikten. Ett barn med ledset ansikte kan behöva tröst eller avledning i stället för opiater.

3. Analgetika-behandling.

Observera att all behandling skall ske med regelbundna intervall och inte vid behov. Värdera patientens bruk av analgetika. Man bör sträva efter att undvika smärtgenombrott vilket ofta kan kräva höga doser analgetika. Här bör man använda behandling med intravenöst morfin för att snabbt erhålla adekvat smärtlindring. Man bör alltid kombinera behandlingen med NSAID-preparat om kontraindikationer inte föreligger. Lämpligt är att behandlande läkare i förväg har ett patient-anpassat smärtlindringsschema som kan följas vid inläggning. Om iv-access är svår att erhålla kan morfin ges subcutant. Följande regimer kan användas:

Regelbunden intravenös administrering:

Skyndsamt ges till barn över 6 månader morfin långsamt 100 -150 µg/kg som initial dos. Terapisvar kontrolleras noga. Om otillräcklig effekt efter 20 minuter ge ytterligare dos ca 25-50% så stor som ursprungsdosen under noggrann observation av andning. Därefter utvärderas smärtan var 30 minut och ytterligare morfin (25-50% av ursprungsdos) ges vid behov tills smärtfrihet erhålls. Den fortsatta behandlingen ges regelbundet var 3-4:e timme med doser beroende av det initiala terapivaret. Barn under 3 månader bör få en initial dos om 50 µg/kg varefter man kan förfara på likartat sätt som för äldre barn. Dock har dessa en förlångsammad elimination och bör när smärtskontroll uppnåtts få 6-8 timmar mellan injektionerna. Alla barn som får intermittent morfinbehandling bör observeras 30 minuter efter injektion och de under 3 månader ska ha kontinuerlig övervakning på rummet med registrering av andningsfrekvens 1 gång per timme. Hos små barn kan övervakning med pulsoximeter vara av värde.

Kontinuerlig intravenös administration med möjlighet till bolusdoser:

PCA. Patient kontrollerad analgesi. Lämplig för barn från sju år. Man använder då en infusionspump där lämplig morfinkoncentration är 1 mg/ml. Som initial laddningsdos är ofta 100 µg/kg adekvat följt av en infusionshastighet om 10-40 µg/kg/tim. Börja med 20 µg/kg/tim till de som får perifert verkande analgetika. Lämplig initial bolusdos som patienten kan ge sig själv är 20 µg/kg maximerat till 4 gånger per timme.

SCA. Sjuksköterskekontrollerad analgesi. Lämplig för mindre barn och även för äldre om det kombineras med upprepad adekvat smärtskattning. Som initial uppladdningsdos kan användas 100 µg/kg till alla barn > 3 månader medan barn under 3 mån bör starta med 50 µg/kg. Vissa barn behöver dock högre laddningsdos (100-150 µg/kg). Lämplig basal infusionshastighet är också beroende av ålder där barn < 3 mån rekommenderas 5-15 µg/kg/tim, barn 3-6 mån 10-20 µg/kg/tim och barn > 6 mån 10-40 µg/kg/tim. Till barn > 6 månader börjas med 20 µg/kg/tim om de samtidigt får perifert verkande analgetika.

Man kan ge bolusdoser om 20-30 µg/kg vid inadekvat smärtlindring vilket kan upprepas 2-3 gånger per timme. Observera dock att om många bolusdoser krävs bör man höja basdoseringen.

Barn som får behandling med morfin bör kontrolleras noga med avseende på andningsfunktion. De under 3 månaders ålder har långsammare elimination och löper störst risk för andningsdepression. Mellan 3-6 månader är eliminationen varierande varför dessa också bör kontrolleras noggrannt medan de över 6 månader ej har större risk än vuxna för andningsdepression. Man bör undvika att kombinera morfin med sedativa. Om uttalad sedering eller sänkning av andningsfrekvensen (< 10-15/min) inträffar bör infusionstakten halveras. Det bör finnas tillgängligt en ordination på Narcanti för att snabbt reversera andningsdepression vid behov (dos 2 µg/kg av styrka 0,02 mg/ml).

Illamående pga morfin kan behandlas postafen och om morfin planeras att givas mer än 2-3 dagar bör laxantia såsom Lactulos givas för att undvika förstoppning. Ev kan antihistamin ges mot morfinorsakad klåda.

När smärtan är helt under kontroll kan man gradvis börja sänka doserna för att sedan helt gå över till peroral smärtlindring. Ibland kan man här med fördel använda en långverkande oral opiat under ett övergångsskede. Man bör, efter det att man gått över till oral medicinering, observera patienten ineliggande under 12-24 timmar.

4. Ge syrgas om SaO₂ är < 95 %
5. Ge regelbunden andningsgymnastik (incentive spirometry) för att minska risken för utveckling av akut bröstsyndrom
6. Var empatisk och sträva efter avledning, t ex skolarbete, TV el dator.
7. Diskutera med smärtteam om sådant finns tillgängligt.

B. Smärtbehandling, förebyggande

Efter smärtepisod ställningstagande till Hydrea-insättning, se avsnitt Hydroxyurea.

Rent generellt är antalet smärtepisoder ett mått på sjukdomens svårighetsgrad och är vanligt som prodrom till livshotande ocklusion hos unga vuxna.

C. Kronisk smärta, behandling

Se även avsnittet Avaskulär nekros och annan kronisk smärta. Individualisera ev smärtlindringen i samråd med smärtenheten.

2. Infektion

Bakgrund:

Individer med SCA en kraftigt ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner. Detta beror huvudsakligen på reducerad mjältnfunktion / funktionell aspleni (bl a pga mjältinfarkter). Påverkad mjältnfunktion uppstår redan vid 2-3 mån ålder när HbF-nivån sjunker. Orsaken till infektionskänslighet är också, framför allt hos små barn, låga nivåer av opsoniserande antikroppar. Sepsis/meningit orsakad av *S. pneumoniae* är den vanligaste dödsorsaken. Pneumoni och urinvägsinfektion är vanligt. Abscess kan förekomma i mjälten.

Utredning/Behandling:

Vid feber $\geq 38,5^{\circ}$ (= den temperatur som förälder ska ha fått information att direkt söka vid) bör man utreda med följande prover:

- Hb, Hct, reticulocyter, LPK, diff, TPK
- CRP
- S-krea, S-elektrolyter Blod-, urin- och svalgodling
- Urin-sticka
- rtg pulm
- LP med odling vid minsta meningitmisstanke
- diagnostik av luftvägsagens vid luftvägssymtom
- SatO₂ transkutant, ev blodgaser

Vid infektionsbedömning är det bra att veta SCA-patienter inte sällan har högre LPK-värden än normalpopulationen. Vilka nivåer har patienten haft som infektionsfri?

Alla barn under 5 år bör behandlas med intravenösa antibiotika med aktivitet mot *S. pneumoniae*, *H. Influenza* och gramnegativa tarmbakterier. Cefotaxim (100 mg/kg/dygn eller 200 mg/kg/dygn vid meningit) har använts framgångsrikt men man måste hålla i minnet att resistenta pneumokocker nu börjat uppträda. Opåverkade barn kan efter initial utredning behandlas med ceftriaxone ambulatoriskt. Om odling visar sepsis bör dock barnen läggas in och behandling pågå i sju dygn. Om å andra sidan barnet blir afebrilt och alla odlingar är negativa kan behandling sättas ut efter tre dygn.

Hos äldre barn som ej är kraftigt allmänpåverkade behöver man inte omedelbart sätta in antibiotika efter infektionsutredningen. Detta förutsätter att barnen ej har hypotension, är andningspåverkade eller uppvisar tecken till dehydrering samt att Hb > 50 g/L, LPK mindre än 30 men över $5 \times 10^9/L$, TPK > $100 \times 10^9/L$ och lung rtg ej visar infiltrat. Om de inte motsvarar dessa krav bör de läggas in och sättas in på empirisk intravenös antibiotikabehandling. Man ska också vara extra försiktig med dem som haft tidigare *S. pneumoniae* sepsis.

Äldre barn tenderar att ha infektioner i skadade organ såsom lunga, njurar och skelett/leder.

Virusinfektioner, särskilt parvovirus B19, kan orsaka aplastiska kriser och akut bröstsyndrom (2).

Vid feber utföres lungröntgen. Akut bröst syndrom bör alltid beaktas (2).

Infektion är en stress för kroppen och därmed en precipiterande faktor för sickling och risk för andra SCA-manifestationer som t ex vaso-ocklusiva episoder/smärta, akut bröstsyndrom och mjältsekvestrering (2). Vid handläggning av infektion bör man därför motverka den totala stressen genom att optimera vätskebalans, korrigerar ev hypernatremi, hålla patienten varm och ge syrgas om SaO₂ är under 95 %. Akut bröstsyndrom uppträder inte sällan efter hydrering och föregås ofta av en vasooklusiv episod (2).

Om temperaturen är > 38,5° men barnet är kliniskt opåverkat kan man observera barnet i några timmar och sedan skicka hem det med perorala antibiotika och noggrann uppföljning (telefonkontakt dagligen). Vid feber > 39,5 bör man oavsett allmäntillstånd dock lägga in barnet.

I efterförloppet till övre lufvägsinfektion beaktas behovet av tonsillektomi.

Andningssymtom: Lungröntgen direkt avseende akut bröstsyndrom, se särskilt avsnitt.

Osteomyelit och septisk artrit kan vara mycket svårt att differentiera från smärta och svullnad pga vaso-ocklusion. Vid ömhet. särskilt med samtidig rodnad och svullnad, bör osteomyelit finnas med i differentialdiagnoserna. Feber och leukocytos kan vara tecken på såväl infektion som skelettinfarkt.

Om man misstänker osteomyelit eller septisk artrit bör direkt diagnostisk punktion övervägas liksom även röntgen, scintigrafi och/eller MR undersökning av det affekterade området. Det är viktigt att veta att enteriska patogener blir mer vanliga hos äldre barn och vuxna och att salmonella kan vara orsak till osteomyelit.

Pyelonefriter är det mycket viktigt att utreda adekvat eftersom SCA i sig ger njurskador. Således måste man följa noggrant med kontrollodlingar och göra ultraljud av njurarna samt miktionsuretrocytografi för att utesluta andra predisponerande faktorer.

3. Mjältsekvestrering och övrig Akut anemi

När Hb sjunker 20 g/l el mer i förhållande till base-line (2), eller under 60 g/l ifall base-line är okänd, är differentialdiagnoserna främst mjältsekvestrering och aplastisk kris, men även andra orsaker till försämrat anemitillstånd bör beaktas, se nedan. Akut konventionell blodtransfusion ges

vid mjältsequestrering och vid symtomgivande anemi. Transfusionsregim kan även bli aktuellt vid kronisk symtomatisk anemi.

1. Mjältsequestrering (ansamling av blod i mjälten)

Bakgrund

Tillståndet drabbar oftast barn under 3 år men kan ske hos alla, särskilt om splenomegali föreligger. Komplikationen utgör en av de vanligaste dödsorsakerna hos unga barn med SCA och beror på att blod plötsligt fångas i mjälten som samtidigt börjar växa dramatiskt. Detta åtföljs av en kraftig sänkning av blodvärdet och hypovolemisk chock och död kan inträda inom timmar. Initiala symptom är trötthet, blekhet, takykardi, takypné och fyllnadskänsla i buken. Detta tillstånd kräver snabb insättning av terapi och det är därför viktigt att föräldrarna känner till symptomen. Föräldrarna ska undervisas i att palpera mjälten och därmed kunna upptäcka förstoring tidigt.

Utredning/Behandling

1. Det absolut viktigaste är att snabbt korrigerar hypovolemin med plasma-expanderande vätskor.
2. Blodtransfusion ges, dock bör man inte transfundera till mer än 60-80 g/L då mjälten snabbt kan krympa och skjutsa ut stora mängder blod till blodbanan när tillståndet reverseras. Vid osäkerhet beträffande transfusionsvolymer ge portionsvis med kontroller emellan.
3. Kontrollera TPK då värdet kan sjunka kraftigt till följd av splenomegalin.
4. Efter en episod av sequestrering är risken för upprepning hög, upp mot 50 % (2). Man bör därför redan efter första episoden överväga splenektomi. Vid hypersplenism som resttillstånd efter episod med mjältsequestrering är det indikation för splenektomi. Man bör om möjligt vänta med splenektomi till 5 års ålder (4). Se även avsnitt Splenektomi.
5. I väntan på kirurgi kan det behövas regelbundna transfusioner för att förhindra recidiv (2). Se även avsnitt Blodtransfusion.

2. Aplastisk kris

Bakgrund:

Erytropoesen är kompensatoriskt ökad pga den förkortade livslängden hos erytrocyterna vid SCA. Ibland, särskilt till följd av infektion, kan erytropoesen övergående hämmas med kraftig anemi som följd. Typiskt är att Hb-fallet sker under ca en vecka och är associerat med feber, huvudvärk och buksmärta. Särskilt ofta beror detta på parvovirus B19-infektioner.

Utredning/behandling:

Hb är uttalat sänkt under den akuta fasen liksom reticulocyterna. Om symptom av anemin är uttalade bör konventionell blodtransfusion ges. Man bör beakta att personer med SCA ofta ligger på en Hb-nivå ca 70-80. Patienter med HbSS eller HbSBeta+ och som inte står på långtidstransfusion har risk för hyperviskositet pga deras höga andel HbS varför transfusion som resulterar i Hb > 100 bör undvikas.

3. Alloimmunisering / Fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion

Allo-immuniserade patienter kan få fördröjda hemolytiska transfusionsreaktioner som uppträder ca 1-4 veckor efter blodtransfusion och kan likna sickle cell kriser (1). Se avsnittet Blodtransfusion.

4. Infektion med benmärgshämning eller ökad hemolys (3)

Hemolysen kan även inträda i rehabiliteringsfasen efter vasoocklusiv kris.

5. Anemi associerad med akut bröstsyndrom

6. Ökad hemolys vid vaso-ocklusion (3)

7. Hypersplenism

Om hypersplenism är persisterande och påtaglig är splenektomi indicerad (10). Se även avsnitt Splenektomi.

4. Stroke och annan CNS-påverkan

TIA, blödning, ökade cerebrala flödes hastigheter, kognitiv påverkan, beteendeavvikelse, hörsselförlust, huvudvärk samt övr neurologiska symtom

Bakgrund

Vid SCA kan blodkärl i hjärnan stenoseras pga proliferation av intima och media. Oftast drabbas a. cerebri anterior eller a. cerebri media men även a. basilaris och a. vertebralis kan vara skadade. I avsaknad av primär stroke-prevention får ca 10% av HbSS-barnen en klinisk stroke och ytterligare 20-35 % får tysta cerebrala infarceringar. Före 10 års ålder ger den cerebrala incidenten oftast upphov till cerebral infarkt medan hemorragisk ischemisk stroke och TIA attacker (symtom högst 24 tim, dock vanligast mindre än en timme (2)) är vanligare med stigande ålder. TIA är en viktig riskindikator för stroke (1).

Flera studier har visat att en ökad flödes hastighet i a. cerebri media eller a. carotis interna mätt med transkranieell doppler ultrasonografi ökar risken för stroke. Cerebral vaskulopati är klart vanligare hos de yngre jämfört med vuxna (4). Stroke förekommer oftare vid HbSS och HbS/Beta0 jämfört med HbSC och HbS/Beta+. Upp till 2/3 av dem som haft en stroke får ny episod. Randomiserade studier visar att regelbundna transfusioner minskar risken för recidiv dramatiskt. Barn med TIA handläggs på samma sätt som de med stroke (2). Orsaken till neurologiska symtom kan förbli oklar även efter extensiv bildiagnostik.

Infarktförändringarna på MR är associerade med mild kognitiv nedsättning, vilket kan påvisas med neurokognitiva tester. TCD-screening av dessa barn visar normala hastigheter i 75 % av fallen och det finns inga evidens för att tysta infakter kan förebyggas med blodtransfusion eller annan intervention.

Anemiperiod eller akut sicklecell-kris hos en patient med preexisterande cerebrovaskulär lesion kan utlösa en akut neurologisk ischemi. Beakta CNS-infektion vid symtom. Intracerebrala aneurysm är vanligare vid SCA.

Transkranieell doppler (TCD) - screeningriktlinjer och handläggning

Alla barn med HbSS och HbSBeta0 bör årligen genomgå TCD från 2 till minst 16 års ålder. Hastighetsmättet är maximala medelflödes hastigheten (Time averaged maximal mean (TAMM)) där:

- < 170 cm/s normal hastighet (standard strokerisk)
- 170-200 cm/s gränsvärde för hastighet (intermediär strokerisk)
- >200 cm/s hög hastighet (hög strokerisk)

Vid gränsvärde för hastighet görs undersökningen om efter 1-4 månader beroende på hastighet och barnets ålder, där barn under 10 år bör göra ny TCD åt det kortare intervallet. Om flödes hastigheten är över 200 cm/s och ny TCD med minst 2 veckors intervall (2-4 veckor) bekräftar fyndet (2), bör stroke-förebyggande kronisk transfusion ges, antingen enkla transfusioner eller utbytestransfusion, med målsättning att hålla HbS < 30 %, se avsnittet Blodtransfusion. Om det inte är möjligt att ge regelbundet transfusioner, t ex pga dålig compliance, påbörjas hydroxiureabehandling, se avsnitt Hydroxiurea. Om upprepade intermediära flödes hastigheter, tag kontakt med hematolog.

Utredning/behandling vid misstanke om cerebrovaskulär episod

1. Alla barn med misstänkta neurologiska symptom som t ex svår huvudvärk, skiftande medvetandegrad, kramper, talproblem, paralytiska (se avsnitt 4. Stroke mm), måste genomgå akut utredning med i första hand CT eller MR. MR angiografi är bäst. Oftast ser man ej infarkt på CT förrän efter 2 dagar men det är viktigt att tidigt utesluta blödning.
2. Ibland måste man, efter det att man radiologiskt uteslutit intrakraniell tryckstegring, göra en LP för att utesluta subarachnoidal blödning. Vid blödning bör man om ej MR angiografi ger tillräcklig information göra arteriografi för att se om ett kirurgiskt åtgärdbart tillstånd föreligger. Svaghet i extremitet kan misstolkas som vaso-okklusiv episod.
3. Beakta tillståndet fettembolism, se nedan
4. Vid cerebrovaskulär episod behandla förhöjt intrakraniellt tryck farmakologiskt men undvik hyperventilation. Kontrollera kontinuerligt puls och blodtryck.
5. Neurologkontakt
6. Ha beredskap för att behandla de vanligt förekommande kramperna.
7. Vid akut stroke bekräftad med MR eller CT ge utbytestransfusion snarast för att begränsa progress med målet att erhålla HbS < 30 (2), (se avsnitt blodtransfusion).
9. Pat bör ställas på kroniskt transfusionsprogram månadsvis med konventionella transfusioner alt utbytestransfusioner, se avsnitt Blodtransfusion. Målet är att hålla HbF < 30 %. Chelering mot järninlagring bör beaktas.
Om det av någon anledning inte är möjligt att starta regelbunden transfusionsbehandling, påbörja hydroxiureabehandling, se avsnitt hydroxiurea
11. Sörj för god rehabilitering efter det akuta skedet.
12. Överväg om indikation för SCT föreligger.

Fettembolism: Diagnos genom att påvisa nekros i benmärgen, tecken till lever- och njursvikt samt förhöjda serumlipaser och måste behandlas aggressivt med utbytestransfusion och intensiv terapi mot hypoxi inkluderande PEEP eller oscillatoriska ventilationstekniker. Fettembolism kan ge snabbt progredierande neurologiska symptom pga generell arteriell hypoxi.

Anamnes på TIA: Ombesörj akut utredning med bilddiagnostik och neurologkonsultation

Kognitiv påverkan el beteendestörning: Ev pga tysta infarkter. MR. Se Psykosocialt och Kognitivt

Hörsselförlust: Kan orsakas av vaskulopati. Överväg MR. Bed av ÖNH-läkare.

Huvudvärk: Vanligare vid SCA. Överväg MR och neurologisk /neuropsykologisk utredning.

5. Akut bröstsyndrom

Bakgrund

Akut bröstsyndrom (ACS) är en allvarlig akut komplikation till SCA. ACS kan debutera utan föregående trigger och i mest typiska fallet plötslig debut med en kombination av hosta, andfåddhet, indragningar, "wheezing", bröstsmärta samt nytillkommet infiltrat på lungröntgen, hos barn ofta ovan- eller mellanlobseingång. Vanligtvis finns även feber hos barnen, medan vuxna ofta är afebrila och har engagemang av flera lunglobber. Hb kan sjunka påtagligt.

Det vanligaste är infektiös etiologi (virus, bakterier, mycoplasma), men orsaken kan även vara benmärgsembolism (se avsnitt 4. Stroke mm), intrapulmonella aggregat av sickelceller, atelektas och lungödem. ACS kan komma under en smärteepisod. Observera att röntgenförändringar ofta tar ett par dagar att utveckla. ACS kan ha ett snabbt förlopp till andningssvikt och tillståndet är den främsta dödsorsaken hos vuxna med SCA (4). Astma och tidigare ACS ökar risken för ACS.

Utredning/Behandling

1. Inläggning
2. Hematologiparametrar med tätt intervall och noggrann infektiösa utredning

3. Kontrollera syremättnad och jämför med patientens base-line. Täta kontroller! Om syremättnaden < 90 % trots extra syrgas (eller $pAO_2 < 9,33 \text{ kPa}$ (< 70 mm Hg)) indikerar det ett potentiellt livshotande tillstånd.
4. Syrgasbeh för att hålla tc SaO₂ > 95 %
5. Lungröntgen, upprepa
6. Hydrering, men undvik övervätskning, max 1,25 x underhållsmängd
7. Analgetika. Obs andningshämning.
8. Andningsgymnastik /PEEP-mask som atelektasprofylax 2 ggr/timme då patienten är vaken.
9. Bronkospasm? Värdera kontinuerligt. Bronkodilatation?
10. Antibiotika på liberala indikationer; cefalosporin + erytromycin per os mot mycoplasma.
11. Om genotyperna HbSS el HbSBeta0 ge konventionell blodtransfusion 10 ml erythrocytkonc/kg om patientens Hb är > 10 g/l under base-line. Om base-line Hb är >90 g/l är transfusion ev ej är indicerat.
12. Om pat har genotypen HbSC eller HbSbeta+ diskutera transfusion med hematolog.
13. Skyndsam utbytestransfusion vid hastig progress avseende infiltrat, klinisk andningspåverkan, respiratorsik insufficiens (SaO₂ < 90 % trots extra syrgas) eller då Hb sjunker trots konventionell blodtransfusion. Tillstånd som även diskuteras som indikation är organsvikt, akut lever/mjältförstoring, tecken till systemisk fettembolism (se avsnitt 4. Stroke mm, t ex konfusion, coma, njursvikt). Rådgör med hematolog på region el nationell nivå, anesthesiolog och aferesansvarig. Tidig utbytestransfusion kan förhindra svår organskada och minska dödligheten (4). Se avsnitt blodtransfusion.
14. Pat som redan inte står på hydroxyurea bör inleda behandling efter episod med ACS, se avsnitt hydrixyurea.

6. Buksmärtta och andra buktillstånd (lever,galla,pancreas,mjälte)

För ytterligare differentialdiagnoser vid buksmärtta/buktillstånd, se avsnitten:

1. Veno-ocklusiv episod (tillstånd: VOE i buk)
2. Anemi och Mjältsekvestrering (tillstånd: mjältsekvestrering)
3. Infektion (tillstånd: basal pneumoni)
4. Akut bröstsyndrom

Bakgrund

Gallsten, cholecystit, pancreatit: Vid hemolys ökar bilirubinproduktionen vilket ökar risk för gallstenbildning. Gallstenar kan förekomma i 3-4-årsåldern och ses hos ca 14% av de under 10 år och 75 % av trettioåringar. Dessa är oftast asymptomatiska men kan ge kroniska gastrointestinala besvär liksom även akut cholecystit och pankreatit med ev sepsis/muskuloskeletal infektion som följd (4).

Leversekvestrering, hepatocellulär skada, intrahepatisk cholestas, leversvikt, levercirrhos: Det kan föreligga en hepatocellulär skada till följd av episoder med sekvestrering (ansamling) av blod i levern. Leversekvestrering kan uppträda akut med ömmande leverförstoring och med högt bilirubin. Sickling/sekvestrering/vaso-ockusion kan vara tyst och bidra till leversviktutveckling/cirrhos (2),(4). Leversviktutveckling kan även bero på leverskada till följd av komplikationer till transfusionsinducerad hepatit B el C, transfusionsorsakad hemosideros och hos äldre patienter sekundärt till hjärtsvikt med pulmonell hypertension. Fettembolism kan ge leverpåverkan/leversvikt, se avsnitt IV Stroke mm

Mjältinfarkt, som kan vara massiv, ger ihållande smärta i övre vänster bukvadrant . Vid massiv mjältinfarkt är splenectomi indicerad(10).

Utredning/Behandling

Ultraljud av lever och gallvägar ger oftast korrekt diagnos. MR av gallvägarna kan vara nödvändigt för att upptäcka små gallstenar i ductus communis (4). Vid akuta besvär är det viktigt att utesluta andra akuta kirurgiska sjukdomar. I huvudsak kan man behandla gallsten vid SCA som i normalpopulationen. Asymptomatiska stenar behöver ej åtgärdas kirurgiskt, dock görs cholecystectomi vid symtom. Vid akut cholecystit kirurgkonsultation och behandling konservativt med vätska och antibiotika följt av elektiv laparoskopisk cholecystektomi. Akut leversekvestrering handläggs i princip som akut mjältsekvestrering. Vid förändringar orsakade av leversekvestrering/leversvikt/intrahepatisk cholestas kan enkel blodtransfusion eller utbytestransfusion bli aktuellt.

Vid akut leversekvestrering och akut intrahepatisk cholestas tillgodose hydrering, vila, noga observation och diskutera tidigt med sicken cell-kunnig kollega betr handläggning. Vid bekräftad akut leversekvestrering och vid allvarlig akut intrahepatisk cholestas sker behandling med konventionell blodtransfusion eller utbytestransfusion

Vid kirurgi se avsnittet Perioperativa beaktanden.

7. Priapism

Bakgrund

Priapism är persisterande, smärtsam erektion och beror på ökad ansamling av sickelceller i det venösa avflödet från corpora cavernosae. De utlösande faktorerna är ej kända men attackerna kommer oftast nattetid, ibland efter sexuell aktivitet eller vid överfull urinblåsa. Dehydrering kan bidra. Ofta går attackerna över spontant men det är ej ovanligt med prolongerad priapism och enstaka lider av kronisk priapism. Upprepade attacker kan leda till impotens.

Utredning/Behandling

Ofta kan attacken hävas i hemmet. Rekommenderade åtgärder är att tömma blåsan ofta, dricka mycket, bada varmt, inta analgetika och motionera. Om en attack inte viker på ett par timmar bör sjukhus uppsökas.

1. Akuta besvär; duration > 4 timmar:

1. Ordentligt med po och iv hydrering,
2. Po eller iv smärtbehandling
3. Kontakta urolog om symtom kvarstår.
4. Insättande av urinkateter.
5. Då operation/anestesi är aktuellt diskutera med hematolog med tanke på ev transfusion.
6. Om ingen effekt efter en timme kan man pröva att aspirera blod från corpus cavernosum följt av sköljning med adrenalin 1:1.000000 i koksalt.
7. Man kan man anlägga en shunt mellan corpus spongiosum och cavernosum (Winter procedur). Kirurgisk intervention bör dock oftast undvikas på prepubertala pojkar.
8. Blodtransfusion har ingen plats i det akuta omhändertagandet vid priapism.
9. Hydroxiureabehandling bör övervägas efter det akuta skedet enligt riktlinjer i avsnitt Hydroxiurea

2. Kroniska besvär (upprepade besvär) i synnerhet om ökad frekvens / ökad svårighetsgrad

Kontakta urolog, ev i samråd med SCA-erfaren kollega.

8. Ögonkomplikationer

Hyfema

Trauma kan ge blödning i främre ögonkammaren, hyfema. Tillståndet kräver urakut handläggning. Blodet blir snabbt deoxygenerat och i permanent sickel-status vilket påverkar avflödet från aqueous humor. Ansamlingen i främre ögonkammaren ökar intraokulära trycket vilket leder till sänkt flöde i retina och slutligen upphört flöde då perfusionstrycket är nått med plötslig blodstas och blindhet. Blodtransfusion, ev utbytestransfusion, krävs (se avsnitt Blodtransfusion) för att minska sicklingen och förbättra oxygeneringen. Paracentes av främre ögonkammaren kan bli aktuellt.

Retinopati

Näthinnepåverkan är mycket ovanligt i barndomen, men upptäcks inte sällan i 15-30 årsåldern. Ögat är särskilt känsligt för hypoxi. Vaso-ocklusion/vaskulopati av retina-kärl börjar vanligen perifert. Tilltagande ocklusion leder till neovaskularisering som sprider sig in i glaskroppen med risk för blödningar ("floaters"), glaskroppskollaps och näthinneavlossning med synpåverkan/blindhet. Tillståndet måste bedömas av ögonläkare akut.

Årlig ögonundersökning bör ske från 10 års ålder. Retinala förändringar är vanligast hos HbSC- och HbSBeta+-genotyperna, dvs hos de med mindre uttalad anemi (4). Laserfotokoagulation utföres vid tidiga neovaskulariseringar, kirurgi behövs vid mer avancerade lesioner.

Preoperativt utföres utbytestransfusion, se avsnitt blodtransfusion

Retinalkärlsocklusion

Hanteras som stroke.

9. Akut njursvikt och multiorgansvikt

Vid akut höjning av serum-kreatinin till mer än 30 mg/L jämfört med grundnivån:

1. Överväg fettembolism - se nedan
2. Monitorera njurfunktionen dagligen inklusive balansräkning
3. Undvik potentiellt nefrotoxiska droger och kontrastmedel
4. Värdera noga möjlig annan etiologi än SCA
5. Kontakta nefrolog
6. Ge ingen blodtransfusion vid akut njursvikt såvida det inte finns annan indikation
7. Dialys vid behov

Om allvarlig okontrollerad försämring vid veno-ocklusiv episod omedelbart ställningstagande till multiorgansvikt.

Vid andningssvikt påbörjas vid behov assisterad ventilation

Hemodialys ges vid behov.

Om multiorgansvikt påbörja direkt konventionell eller utbytestransfusion i samråd med hematolog.

Fettembolism: Diagnos genom att påvisa nekros i benmärgen, tecken till lever- och njursvikt samt förhöjda serumlipaser och måste behandlas aggressivt med utbytestransfusion och intensiv terapi mot hypoxi inkluderande PEEP eller oscillatoriska ventilationstekniker. Fettembolism kan ge snabbt progredierande neurologiska symptom pga generell arteriell hypoxi.

III. Kroniska komplikationer (se ovan betr anemi, leversjukdom och ögonkompl.)

1. Avaskulär nekros (caputnekros) och annan kronisk smärta

Bestäm orsaken till smärtan. Är det smärta med objektiva fynd som vid avaskulär nekros eller bensår, eller är det smärta utan objektiva fynd?

Studier visar att vuxna rapporterar smärta 50% av dagar, medan barn 10% av dagar (10). Möjligen kan tidig och aggressiv smärtbehandling begränsa utvecklingen av kronisk smärta (10). Kronisk smärta är ofta associerad med andra symtom som depression, ångslan, insomningssvårigheter och hjälplöshetskänslor.

Se även avsnittet Vaso-ocklusiv episod i skelett och buk.

Avaskulär nekros; Bakgrund

Avaskulär nekros av caput femori och caput humeri orsakar ofta kronisk svår smärta och rörelseinskränkning. Tillståndet som innebär bendöd relaterat till kärlförsörjningens utbredning och benämnes även caputnekros, osteonekros, aseptisk nekros och ischemisk nekros. Osteonekros drabbar ca 10 % av personer med SCA och vanligaste lokalen är höften. Debutåldern för symtom är som regel i 25-35 års ålder, men tillståndet förekommer relativt frekvent i alla åldrar (2). Individer som drabbas innan epifysfogarna sluts har god chans till läkning med bibehållen eller lätt reducerad funktion, medan färdigväxta patienter ofta utvecklar total destruktions av femurhuvudet. Nekros av femoralhuvudet manifesterar sig ofta först som intermitterent smärta i ljumskarna. Tillståndet kan misstolkas som skelettinfarkt och hålta orsakad av caputnekros kan misstolkas som stroke.

Avaskulär nekros; Utredning/Behandling

1. Alla patienter med intermitterent eller kronisk höftsmärta värderas anamnestiskt och med klinisk undersökning.
2. Gå vid behov vidare med slätröntgen och MR. MR är mer känsligt än skelettröntgen tidigt i förloppet och utföres vid ihållande smärta i höft eller axel. Det finns en 6-gradig stadieindelning av tillståndet bildmässigt där det lindrigaste fyndet ses på MR, men ej på slätröntgen.
3. Kontakta fysioterapeut. Initial behandling består av avlastning i form av vila och kryckkäppar i 6 veckor (2). Ev värmebehandling.
4. Ge analgetika
5. Diskussion med ortoped för bedömning och uppföljning, t ex vid subchondral kollaps eller ihållande smärta. Hos barn kan man ibland göra en rotationsosteotomi för att ändra belastningsförhållandena. Äldre patienter med ständig smärta men utan total kollaps av caput kan bli hjälpta av en dekompression av caput femoris. Denna operation kräver dock en erfaren ortoped. För äldre patienter med svåra besvär måste man överväga en total höftledsplastik.
6. Barn med hög HbF-andel är inte skyddade (2), dock rekommenderas hydroxyurea generellt vid SCA, se avsnitt Hydroxyurea.

Kron smärta, behandling

Se avsnittet Smärta, punkt D.

2. Njursjukdom och nocturn enures

Bakgrund

Njurengagemang vid SCA innefattar en mängd olika glomerulära och tubulära tillstånd (11).

Njursvikt förekommer hos ca 4 % av personer med SCA. Innan njursvikt hade utvecklats i denna grupp uppvisade 68 % proteinuri. Nefrotiskt syndrom förekom hos 40 % och för högt blodtryck hos 33 %. Rätt bedömning av proteinuri och mikroalbuminuri kan innebära möjligheter att behandla njurkomplikation och skjuta upp njursvikt.

Koncentrationsdefekt (hypostenuri) noteras ofta före 3 års ålder. Detta leder till ökade urinmängder vilket kan medföra **nocturn enures**. Defekten i medulla renalis kan också orsaka en nedsatt känslighet för loop-diuretika.

Glomerulär dysfunktion med proteinuri/mikroalbuminuri orsakas oftast av SCA-relaterad vaskulopati. Proteinuri noteras hos ca 25 % av vuxna. Tilltagande sjukdom ger sjunkande Hb pga lägre erytropoetinnivåer (4).

Hematuri, även makroskopisk, är en av de vanligaste manifestationerna av SCA-associerad nefropati och anses bero på stas och ischemi i vasa recta (papillnekros) med extravasation av blod till samlingsssystemet.

Renal tubulär dysfunktion kan utvecklas i 10-20 års ålder med bl a åtföljande metabolisk acidosis. Ungefär 15% av barn och 40% av vuxna får hyperuricemi som både beror på accelererad erythropoes och nedsatt urat utsöndring pga tubulär påverkan. Giktsymptom är dock ovanliga. Ökade urinmängder är också en markör på tubulär påverkan, t ex vid nocturn enures med behov att dricka nattetid.

Hypertoni är relativt ovanligt vid SCA men när det inträffar är det oftast nefrogent utlöst.

Utredning/Behandling

Hypostenuri Det är viktigt att informera föräldrar och barn så att barnet tillförsäkras adekvata vätskemängder både i vardagslivet och vid infektioner och smärtepisoder.

Nocturn enures Av psykologiska skäl är det viktigt att fånga upp enuresbesvär så barnet kan få hjälp på barnmottagning eller hos uroterapeut. Ökade urinmängder är också en markör på tubulär påverkan, t ex vid nocturn enures med behov att dricka nattetid.

Proteinuri (mätt med U-sticka). Från 10 års ålder kontroll av urin-protein. Om positivt analysera morgonurin albumin-kreatinin-kvot. Om patologiskt, dvs om > 3, kontakt med nefrolog. (GFR-bestämning. Njurbiopsi? Start ACE-hämmare?)

Filtrationspåverkan (ökat krea el sänkt GFR). Om GFR < 90 ml/min (mätt med iohexol- eller chromclearance, e-GFR eller kreatininformulaclearance (för barn > 2år: 36,5 x längd dividerat med kreatinin)) kontakt med nefrolog. Njursvikt vid SCA behandlas enligt gängse principer för njursvikt. Ibland kan dock den njursviktsinducerade anemin kräva kronisk transfusion. SCA i sig utgör inte kontraindikation till vare sig hemo- eller peritonealdialysbehandling eller för njurtransplantation.

Hematuri. Man bör man överväga andra diagnoser såsom pyelonefrit, glomerulonefrit, tumör, njursten, malformationer, vaskulit, koagulationsstörningar samt tuberkulos. Man bör utreda med urinodling, ultraljud av njurarna och eventuellt miktionsuretrocytografi. Ultraljud och urografi kan ge stöd för papillnekros. Hos vuxna bör även cystoskopi utföras. Under den akuta episoden bör man ge riklig vätska (2-3L/m²). Vid uttalad blödning tas kontakt med koagulationsavdelningen. Vid

kronisk hematuri kan utbytestransfusion övervägas, dock inte indikation i evidensbaserade riktlinjer (10), se avsnitt Blodtransfusion.

Pyelonefrit är vanliga hos barn med SCA och för att minimera risk för ytterligare njurskador bör dessa utredas och kontrolleras mycket noggrant (ultraljud njurar, DMSA-scint, ev miktionsuretrocystografi och vb CT).

Acidos / tubulär påverkan. Om acidosis eller misstanke på tubulär påverkan kontakt med nefrolog. Det är viktigt att kontrollera avseende tubulopati då acidosis kan precipitera vaso-ocklusion.

Hypertoni. Årliga kontroller från 10 års ålder. Om hypertoni uppträder kontaktas nefrolog.

Hyperuricemi behandlas med xantinoxidas-hämmare (Zyloric).

3. Bensår

Bakgrund

12-20% av patienter med SCA får bensår normalt med ökande frekvens från 10 års ålder. Tillståndet är associerat med svårare hemolytisk fenotyp, låg HbF-andel, pulmonell hypertension, priapism och njurdysfunktion (4). Män drabbas oftare och såren är oftast lokaliserade kring anklarna. Såren kan vara multipla och är ofta mycket smärtsamma och i många fall svårbehandlade. Ofta föreligger det reaktiv cellulit i omgivande vävnad liksom även svullnad av regionala lymfkörtlar. Risk för återfall efter utläkning är stor. SCA-patienter har generellt lägre zink-nivåer men det finns ingen korrelation mellan zink-nivåer och bensår (4).

Utredning/Behandling

Inspektera nedre extremiteter avseende öppna och läkta sår. Notera antal och djup. Bensår är mycket svårbehandlade. Initial terapi är som vid andra orsaker till bensår, dvs debridering, våta/torra förband och lokalmedel. Överväg antibiotika per os alt intravenöst efter sårodling. Värdera med tanke på osteomyelit och med tanke på venös insufficiens som bidragande orsak. Konsultera sårvårdsspecialist. I liten studie har granulocyt-makrofag-colony stimulating factor visat effekt (1). Oral zink-sulfat bör övervägas. Beakta kompressionsförband, fysioterapi för ankelrörligheten och smärtlindring. Ibland kan man bli tvungen att använda hudgrafter.

4. Pulmonell hypertension / Hjärtsjukdom

Pulmonell hypertension

Bakgrund

Pulmonell hypertension (PHT) har klinisk relevans redan i de övre barnåldrarna (1) och tillståndet ökar risken för mortalitet hos SCA-patienter. Vasokonstriktion/lumenrestriktion i lungans artärsystem, hypoxisk-ischemisk skada i lungvävnaden samt fibrosutveckling i och runt blodkärl med åtföljande stelhet i kärlväggarna är olika faktorer involverade i utvecklingen av PHT. Symtomen är trötthet, ont i bröstet, dyspné vid fysisk ansträngning, perifert ödem och synkopé.

Utredning/Behandling

1. Vid PTH noteras bl a pansystoliskt blåsljud vid trikuspidal insufficiens.
2. Sänkt O-saturation ses och årlig saturationsmätning kan visa på trend.
3. Om SaO₂ är < 95 % bör nattlig monitorering göras och om denna visar medelvärde på SaO₂ < 95 % sker utredning med lungfunktionstest och UCG (1).
4. Obstruktiv sömnapné beaktas även.
5. Mätning av flödes hastighet vid trikuspidal regurgitation är screening test för PHT. Om hastigheten är => 2.5m/s talar det för PHT och vidare utredning är indicerad.
6. Diagnosen konfirmeras med hjärkateterisering där medellungartärtryck > 25 mm Hg vid vila.
7. Det är tveksamt om användning av klassiska blodtryckssänkande mediciner har plats vid behandling av PHT. Systemiskt blodtryck är sänkt vid SCD och det föreligger risk för uttalad hypotension vid användning av antihypertonika.
8. Om utredning talar för restriktiv sjukdom beaktas vidare utredning med hög-resolution CT.
9. Syrgas i hemmet,
10. Hydroxiureabehandling, se avsnitt hydroxiurea

Hjärtsjukdom

Bakgrund

Barn med SCA har ökad hjärtminut volym huvudsakligen orsakad av en ökad slagvolym. Detta leder till en fysiologisk hjärtförstoring och uppträdande av systoliska biljud. Arbetsförmågan skattas ofta till ca 50-75% av normalt. Vuxna har ofta ytterligare reducerad arbetskapacitet. Både hos barn och vuxna kan man se EKG förändringar tydande på subendokardiell ischemi vid arbete men den kliniska betydelsen av detta är osäker. Koronar hjärtsjukdom är ovanlig vid SCA men man kan vid obduktion ändå relativt ofta se gamla infarkter sannolikt till följd av lokal ischemi. Coronarinsufficiens kan vara underskattad orsak till hjärtsvikt (4). Plötslig död kan orsakas av hjärtarymi.

Utredning/Behandling

I normalfallet ska man uppmuntra till motions- och idrottsaktiviteter där barnet självt får sätta sina gränser. Man bör dock avråda från aktiviteter som ger total utmattning och de som innebär prolongerad vistelse i kyla eller på hög höjd. Om smärtor vid ansträngning förekommer bör man göra ett arbets-EKG och vid tillkomst av diastoliska biljud ett ultraljud av hjärtat med dopplermätning.

5. Tillväxt- och Pubertetspåverkan samt Nutrition

Bakgrund

Påverkad tillväxt, dålig nutrition och försenad pubertet och skelettmognad är vanligt vid SCA. Dålig aptit är inte ovanligt, i synnerhet under feber- och smärtperioder.

Utredning/Behandling

Barn med påverkad långdtillväxt bör undersökas avseende försenad skelettmognad. Försenad skelettmognad i puberteten möjliggör en längre tillväxtperiod i de långa rörbenen. Pubertet kan vara försenad 2-3 år vid HbSS. Vid behov kontakt med endokrinolog för ställningstagande hormonell dysfunktion, i synnerhet om samtidig kronisk blodtransfusion. Remiss till endokrinolog enligt gängse rutin vid avsaknad av pubertetstecken.

Längd och vikt noteras vid varje klinisk kontroll. Vid behov kontakt med dietist. D-vitaminbrist behandlas. Folsyranivån kontrolleras årligen, men rekommendation om att rutinmässigt ge folsyratillskott finns inte. Ibland kan patienter ha samtidig thalassemi-anlag som ger mikrocytär hypokrom anemi. Järntillskott ges endast med säkerställd järnbrist.

6. Psykosocialt och Kognitivt

Bakgrund

Ett optimalt omhändertagande av familjer med ett barn med SCA fordrar att den behandlande läkaren är väl förtrogen med de olika sjukdomsmanifestationerna och att en öppen, trygg och förstående relation etableras mellan familj och vårdgivare. Både barn och föräldrar måste uppmuntras att ta aktiv del av den gemensamt upplagda vårdplanen och det är nödvändigt att vårdgivaren kontinuerligt anpassar vården i takt med att patienten växer. En god relation där patient och familj är välinformerade kan underlätta patientens psykosociala anpassning och motverka många vanliga problem för individer med kronisk sjukdom såsom dåligt självförtroende, överbeskydd och problem med kamratrelationer. Många barn har inlärningssvårigheter och koncentrationssvårigheter ibland till följd av kognitiva störningar orsakade av cerebrovasculära komplikationer.

Utredning/Behandling

Kurator och psykolog bör ingå i teamet. Ökade psykosociala insatser behövs ofta vid kroniska smärttillstånd men även vid uttalad ångest eller depression som ofta inträder under olika utvecklingsfaser tex tonårstiden eller vid övergången till vuxenlivet. Neuropsykologisk bedömning bör göras inför skolstart och följas av adekvata stödsatser. Självklart bör också barnomsorg, skola samt barnhälsovården informeras om barnets sjukdom och utnyttjas i den utsträckning som krävs. MR vid genomgången stroke och överväges vid kognitiv påverkan (ockulta infarkter?).

IV. Mottagnings-relaterat

1. Sjukdomsinformation, råd och hembehandling samt information om när man akut ska söka sjukvård

Sjukdomsinformation, råd och hembehandling

Information om sjukdomen anpassas efter allmänna förkunskaper, ges portionsvis och repeteras framför allt under de första besöken som äger rum med relativt kort intervall. Då flera av sjukdomens manifestationer kan lindras av preventiva åtgärder och vissa symptom kan vara livshotande, särskilt vid sen upptäckt, är det ytterst betydelsefullt att ge föräldrar och barn specifik information. Allteftersom barnet växer måste man sedan ge fortlöpande information om hur man kan minimera sjukdomens effekter på det dagliga livet. Det är då mycket viktigt att man som utgångspunkt har att barnen ska leva så normalt som möjligt. Se även avsnittet, I. Allmänt.

Smärta pga vaso-ocklusivt tillstånd i rörelseapparaten. Försämrad syrsättning och därmed förutsättning för smärta ses vid vistelse på hög höjd, infektion, acidosis, dehydrering, i synnerhet hypertonicitet (obs dehydrering orsakad av polyuri pga njurpåverkan), nedkyllning, menstruation

och vid sömnapné/obstruktiv snarkning. Ofta finner man dock ingen precipiterande faktor. Då smärteepisoder är den vanligaste orsaken till att barn med SCA försämras bör man försöka lära föräldrarna och småningom patienten själv att börja behandla dessa hemma. Man ger då NSAID ev med tillägg av paracetamol. Oxycodon kan även bli aktuellt, se avsnittet Smärta: vaso-ocklusiv episod i skelett och buk. Samtidigt tillser man att barnet hålls varmt, vilar och får i sig adekvata vätskemängder (100-150 ml/kg/dygn beroende på ålder).

Infektionskänslighet. Penicillin V-profylax. Föräldrar ska instrueras att kontrollera temperaturen vid tecken på att barnet mår dåligt. Om feber $\geq 38.5^\circ$ eller vid produktiv hosta bör kontakt tas med vårdinstans som känner barnet. Det är väl dokumenterat att penicillin profylax kraftigt sänker morbiditeten i infektionssjukdomar hos barn under 5 år varför detta skall ges till alla från nyföddhetsperioden till 5 år i dosen 12,5 mg/kg x 2. Vid penicillinöverkänslighet ges erytromycin (10 mg/kg x 2).

Anemi. Normalt sett har barnet relativt stabila blodvärden från ett års ålder. Dock kan vid aplastisk kris eller akut sekvestrering i mjälten blodvärdet sjunka dramatiskt. Föräldrarna bör lära sig att bedöma barnets blekhet och känna till att dyspné kan vara tecken på anemi. Om det är möjligt är det av värde om föräldrarna kan palpera mjälten och med hjälp av mätsticka bedöma om den ökar i storlek. Syftet är att föräldrarnas observans på utveckling av mjältsekvestrering ökar. Det finns inga evidens att folsyra-tillskott skulle vara av värde (1).

Dehydrering. Barn med SCA har tidigt en koncentrationsdefekt i njurarna vilket gör att de har ökade urinmängder. Då dehydrering är en riskfaktor för utveckling av hypoxi med ökad blodkroppssickling är det viktigt att föräldrarna eller barnet tillser att vätsketillförseln alltid är god, i synnerhet vid lindriga infektioner, ev med förluster. Hypostenurin kan också leda till enuresproblem.

Kyla. Nedkylning kan utlösa vasookklusion varför de bör instrueras att med hjälp av adekvat klädsel undvika både lokal och systemisk avkylning. Simning i kallt vatten bör undvikas.

Hypoxi. I normala fall kan föräldrar/barn inte påverka detta men det måste beaktas vid vistelse på hög höjd, inför anestesi och liknande situationer.

Fysisk aktivitet. Barn med SCA bör uppmuntras till fysisk aktivitet men kraftig utmattning och avkylning måste undvikas.

Ögontrauma och synpåverkan. Lindrigare trauma mot ögat och synpåverkan bör föranleda akut us hos ögonläkare, se avsnittet Akuta ögonkomplikationer.

Genetik och familjeutredning. I samband med att diagnosen ställs ges information om genetiken. Man bör erbjuda att kontrollera fraktionerade hemoglobiner på syskon som kanske är odiagnostiserade. Information om SCA bör ges av läkare med god erfarenhet av sjukdomen och med kännedom om läkemedels- och transfusionsbehandling samt om stamcellstransplantation. Genotypen beaktas vid informationen. Det finns möjlighet till prenatal diagnostik.

Sexualitet, fertilitet och graviditet.

Det föreligger inga medicinska hinder för personer med SCA att utöva sexuell aktivitet. Män med SCA kan ha nedsatt antal spermier och en del lider av impotens efter attacker av priapism. Se även avsnittet Priapism betr egenbehandling. Män och kvinnor i reproduktiv ålder ska få information om att inga kontraindikationer föreligger beträffande preventivmetod. Både män och kvinnor i reproduktiv ålder ska informeras om behovet av preventivmedel när hydroxyurea tas. Betr hydroxiurea, se även avsnitt Hydroxiurea. Kvinnor har normal fertilitet och kan i princip föda barn normalt. De bör dock gå på täta kontroller under graviditeten varvid man särskilt bör ta hänsyn till förekomst av skador på njurar, lungor eller neurologiska defekter. Förekomst av allo-antikroppar bör kontrolleras tidigt. Det föreligger viss ökad risk för intrauterin tillväxthämning och prematurt värkarbete. Kvinnan har ökad risk för pyelonefrit. De bör ha substitution med folsyra (Folacin 2,5 mg/dygn) och, om inte de har höga ferritinnivåer pga upprepade transfusioner, bör järnsubstitution

ges. Smärtlindrande med opoider ges under graviditet, vilket dock kan ge abstinenssymtom hos den nyfödde.

Skola/utbildning. Barn med SCA kan och ska gå i normal skola men vid högre utbildning kan frånvaro pga sjukdom leda till viss förlängning av utbildningstiden.

Många barn har inlärningssvårigheter och koncentrationssvårigheter ibland till följd av kognitiva störningar orsakade av cerebrovaskulära komplikationer. Till följd av detta bör neuropsykologisk bedömning göras inför skolstart och följas av adekvata stödinsatser.

Yrkesval. I princip kan man uppmuntra till alla yrken som inte innebär långvarig kraftig fysisk utmattnings eller avkylning.

Information om när man akut ska söka sjukvård

Patienten med SCA löper ständigt risk att till följd av vaso-okklusion, infektion eller hastigt sjunkande hemoglobinvärde bli akut försämrade. Därför måste barnet och dess familj alltid veta vad de själva kan göra hemma vid försämring samt när och vem de skall ta kontakt med vid behov. Nedanstående lista på tillstånd då man akut ska söka läkare och i princip även användas som indikationer för inläggning. Efter sjukhusinläggning för akut episod bör återbesök ordnas inom en månad.

- feber > 38,5
- trötthet/apati
- upprepade kräkningar/dehydrering
- blekhet
- svåra buksmärtor
- kraftig mjältförstoring
- andningssymptom / bröstsmärta
- neurologiska symptom
- akut ledsvullnad
- priapism
- smärta som ej förbättras av smärtlindrande läkemedel i hemmet
- ögontrauma

2. Checklista vid diagnos och kontroller

(En version av checklistan utan kommentarer finns som appendix till vårdprogrammet.)

Under det första året efter det att diagnosen ställts bör täta återbesök (varje till varannan månad) erbjudas. Syftet med detta är dels att bestämma basvärden för Hb och transkutan syremättnad mm, dels att se till att familjen tillgodogör sig den stora mängden information, se avsnitt Sjukdomsinformation. Härefter får antalet återbesök anpassas efter familjens behov av information och stöd samt sjukdomens svårighetsgrad. Vid varje återbesök måste läkaren skapa sig en bild av patientens aktuella livssituation och i samråd med familjen avgöra om ytterligare medicinsk och/eller social intervention är indicerad. Vidare måste behovet av förnyad eller upprepade åldersanpassad information tillgodoses. Som ett minimum bör man dock hos patienter med okomplicerad sjukdom ha två återbesök årligen.

	Vid diagnos	Vid års-kontroll	Vid mellan-kontroll	På indi-kation	Kommentar
Anamnes	x	x	x	x	Akuta komplikationer? Smärteepisoder? Skolfrånvaro? Inf? Sjukhusvård? Akuta komplikationer fö? Nedsatt ork/andnings-symtom? Pulmonell hypertension? Överväg Rtg pulm, UCG och spirometri Nocturn enures hos barn över 6 år? Remiss barnmott. Skolsvårigheter? Remiss psykologtestning. (Även rutin före skolstart)
Status inkl längd, vikt och pubertets-bedömn	x	x	x	x	Kron komplikationer? tilltagande mjälte? UL buk andningssymtom? Sänkt SatO2? Pulmonell hypertension? Rtg pulm, UCG och spirometri rörelseomfång höfter? UL höfter. Dålig tillväxt, sen pubertet? allmänped bed/endokrin-konsult. Hud/bensår?
Info / utbildn /genomgång av smärtbeh i hemmet	x	x	x	x	Repetera och värdera ständigt behovet, t ex vad som kan ge upphov till kris och när man söker akut.
Blodtryck	x	x, från 10 års å			Om patologiskt kontakt med nefrolog.
Transcutant SatO2	x	x			Ständig värdering av basnivån. Vidare lung-hjärtutredning om POX <95 % (ev konfirmerande nattlig mätn och < 95 i medelvärde) med UCG samt lungfunktionstest årligen.

	Vid diagnos	Vid års-kontroll	Vid mellan-kontroll	På indi-kation	Kommentar
Hb, EPK, EVF,LPK, TPK, diff, retic, MCV,	x	x	x, blodstatus	x, UL buk	Hb med hemodynamisk påv? Tillväxtpåverkan? Försämrat Hb? hypersplenism? immunisering? Ev samtidigt thalassemi-anlag som ger mikrocytos/försämring av anemin
ASAT, ALAT, bilirubin/ och konjugerat, ALP,LDH, GT		x			UL buk?
Kreatinin, urea, urat, Na, K, S-pH, S-bikarbonat		x		x, Cys C? GFR?	Om GFR < 90 ml/min (mätt med iohexol- el chromclearance, e-GFR eller kreatininformulaclearance (för barn > 2år: 36,5 x längd dividerat med kreatinin)) el vid misstanke på tubulär påverkan kontakt med nefrolog. Acidosis kan precipitera vaso-ocklusion. SCT bör aktualiseras vid kraftig njurpåverkan.
U-protein (U-sticka)		x, från 10 års å			Om positivt kontrollera morgonurin avseende albumin-kreatininkvot. Om patologiskt, dvs > 3, nefrologkontakt.
B-12, folat, D-vitamin-järnstatus (järn, TIBC, järnmättnad, ferritin, TfRec)	x	x			För att utesluta annan orsak till anemi. D-vit-status betydelsefullt i SCA-befolkningsgruppen. D-vit nivåer för diff mot SCA-smärtor.
Hb-fraktioner	x	x, om hydroxi-uresbeh			
HBB-genotyp	x				

	Vid diagnos	Vid års-kontroll	Vid mellan-kontroll	På indi-kation	Kommentar
Alloanti-kroppar + DAT				x	Om försämrat Hb el misstanke på hemolys.
Ferritin		x, om transf	x, om transf	X	Om frekventa blodtransfusioner (Obs ev andra us avseende järninlagring).
pcV-profylax	x, nyfödd till 5 års å	x, nyfödd till 5 års å		x	Kontrollera compliance. Dos: 12,5 mg/kg x 2 Ev förlängning om splenektomi el om invasiv pneumokock-inf
Influensa-vaccination		x			
Hepatit B-vacc (ev i allmänt schema)		X, enl FASS			
Pneumokock-vaccinboost		x, vid 2, 5, 10 och 15 års å			Kontrollera att pat fått enl sedvanligt vaccinationsprogram. 23-valent polysackaridvaccin ges vid 2 års ålder och booster polysackaridvaccin vid fem års ålder och därefter vart femte år.
SCT-beaktande		x			Aktualisera frågan. Remiss för SCT-info/diskussion.
TCD (gäller genotyper HbSS och HbSBeta0)	x, 2-minst16 års ålder				Strokerisk? Om max medelflödehastighet 170 - 199 cm/sek: omkontroll inom 1-4 mån. Om stationärt kontakt med transfusionserfaren kollega.Om > 200 cm/s vid omkontr efter 2-4 veckor inledes blod-transfusionsregim. SCT?
Psykosocialt stöd ? / skolstöd ?	x	x		x	Värdera behovet.

	Vid diagnos	Vid års-kontroll	Vid mellan-kontroll	På indi-kation	Kommentar
Psykologisk testning		x, före skolstart		x	
Ögon- och syn-us		x, från 10 åar var 1-2 år			Om us varit utan anmärkning kan kontroller ske vartannat år.
UCG		x, en gång vid före 15 åar		X	årligen om POX < 95 %/återk ACS/misst på pulmonell hypertension
Spirometri				X	årligen om sänkt POX < 95 % / återkommande akut bröstsyndrom
MR hjärna				x	vid misst på genomgången stroke, kognitiv påverkan
Utvidgad blodgruppering	x				Ange "Utvidgad blodgruppering pga SCA", (analys enl rutin vid transf-med, ev genomisk)
Hepatit B,C och HIV-serologi	x				Ev ytterligare kontr, särskilt vid frekventa transf/transf i utlandet + enl lokala rutiner
Rtg cor/pulm	x				för att ha utgångsutseende.

3. Sickle Cell bärarskap, handläggning

Individer som har en normal hemoglobinen och en sicklecells gen (HbAS) kallas för bärare av sjukdomen. Under vilobetingelser är deras blodstatus, blodutstryk, retikulocytal och parametrar för bedömning av hemolys normala. Det krävs således analys av fraktionerade hemoglobiner eller genetisk diagnostik för att påvisa bärarskap.

De flesta har inga symtom alls av sitt bärarskap och bör betraktas som friska. Dock är andelen HbS i blodet 40-50% varför vissa individer, oftast i samband med att de utsätts för extrema yttre faktorer (extrem träning, värmeslag, hypoxi vid vistelse på hög höjd, dehydrering) få allvarliga

symtom relaterade till sickling. Tidigare studier på amerikanska rekryter med bärarskap indikerade en ökad risk för plötslig död i samband med hård träning. Efter det att man utfärdat universella rekommendationer som värmeacklimatisering, adekvat hydrering och avbrytande av aktivitet vid tecken till skada har nya men ej refereegranskade undersökningar inte kunnat visa på en riskökning för bärare. Dessa individer har också en ökad risk för komplikationer efter hypohem till följd av ögontrauma varför de bör informeras om att söka vård på liberala grunder.

Sicklecell bärare bör erhålla genetisk rådgivning så att de är medvetna om huruvida det finns risk för att deras barn får SCD. Prenatal diagnostik är tillgänglig och bör erbjudas de som önskar.

4. Överföring till vuxenvården

Det är viktigt att ha en väl förberedd och smidig övergång till vuxenvården särskilt som vårdbehovet med åren stiger till följd av ökande organskador.

Under de senare tonåren tala om överflytten som ska ske, repetera sjukdomsinformation och låt ungdomen successivt ta allt mer ansvar.

Ge förhoppning om att kunna leva ett gott liv trots begränsningar. Nämn om de områden som man behöver särskild observans på under vuxenlivet. Tecken på organinsufficiens från hjärta, lungor, lever och kan utvecklas och så småningom dominera symptombilden.

Repetera relevanta delar av "Sjukdomsinformation" ovan.

Sök kontakt personligen med vuxenhematolog med särskilt intresse för SCA och presentera patienten före den formella remissen.

Man har sett att mortaliteten är ökad vid tidpunkten för överföring till vuxenvården (3).

V. Behandlingsarsenal (exkl organspecifik beh)

1. Patient- och föräldrainformation

Se Avsnittet Sjukdomsinformation, råd och hembehandling samt information om när man ska söka akut.

2. Smärtlindring hemma och på sjukhus

Se avsnittet Smärta: vaso-ocklusiv episod i skelett och buk.

3. Infektionsrelaterat (profylax,vacc,inf-beh,blodsmitta)

Profylax-beh med penicillin V

Ges från nyföddhetsperioden till 5 års ålder i dosen 12,5 mg/kg x 2

Kontrollera att vaccinationer skett före pcV-profylax avslutas.

Eventuellt förlängning av pcV-profylax om det finns anamnes på splenectomi el invasiv pneumokock-infektion.

Vaccinationer

Man ska tillse att det normala vaccinationsprogrammet följs.

23-valent polysackaridvaccin mot pneumokocker ges vid 2 års ålder och booster med polysackaridvaccin vid fem års ålder och därefter vart femte år.

Man bör ge influensavaccin årligen.

Vaccination mot hepatit B bör ges med tanke på patientens familjs ursprung och vanligt förekommande med resor dit och då blodtransfusioner kan bli aktuellt.

Infektionsbehandling

Se avsnittet Infektion

Blodsmittetest

Hepatit B och C samt HIV-serologi tas vid diagnos. Ev ytterligare kontroller vid frekventa transfusioner eller transfusioner i utlandet. Beakta ev lokala rutiner.

4. Hydroxiurea

Hydroxiurea, en ribonucleotidreduktashämmare, har använts sedan 1970-talet mot myeloproliferativa neoplasmer. Drogen har även visat sig vara effektiv mot SCA, framförallt genom dess effekt att öka andelen fetalt hemoglobin. Andra verkningsmekanismer är sänkning av antalet cirkulerande leukocyter och reticulocyter och begränsning av dessas uttryck av adhesionsmolekyler med minskning av vaskulär ocklusion som följd. Hydroxiurea ökar även MCV och förbättrar cellulär deformabilitet vilket förbättrar blodflödet och minskar vasoocklusionsbenägenheten.

Hydroxiurea minskar tydligt antalet vaso-ocklusiva smärtepisoder, minskar antalet akut bröstsyndrom-episoder, förbättrar anemin / minskar behovet av blodtransfusion och inläggningstillfällen på sjukhus. Långtidsbehandling ger minskning i mortaliteten.

Vid behandling som börjar redan vid nio månaders ålder ser man förbättrat Hb och HbF-andel samt färre episoder med smärta och ACS.

Långtidsuppföljning visar bibehållen effekt hos yngre personer utan biverkningar i form av allvarlig myelotoxicitet, skadlig påverkan på tillväxt och utveckling, förändrad kvinnlig fertilitet, ackumulering av mutationer eller ökad carcinogenitet.

Både män och kvinnor i reproduktiv ålder ska informeras om behovet av preventivmedel när hydroxiurea tas.

Behandlingsrekommendationer vid HbSS och HbSBeta0:

För patienter med genotyperna HbSBeta+ och HbSC och som har återkommande smärta diskutera insättning med SCA-erfaren kollega.

- * Hydroxiurea erbjudes barn från 9 månaders ålder oavsett klinisk bild. Således kan det även ges till asymtomatiska barn.
- * Hos patienter med kronisk njursjukdom och som behandlas med erytropoetin kan hydroxiurea läggas till för att förbättra anemin.
- * Särskilda beaktanden:
 - Både män och kvinnor i reproduktiv ålder ska informeras om behovet av preventivmedel när hydroxiurea tas.
 - Gör uppehåll i behandlingen till gravida och ammande.
 - Dossänkning bör ske vid njursjukdom, se nedan.

Behandlingens genomförande

- * Prover före start: Hb, Lpk, Tpk, diff, retic, EPK, MCV, HbF, krea, leverstatus, ev grav-test
(* Utgångsvärde HbF påverkar ej beslutet att påbörja behandling)
- * För att optimera effekt och säkerhet dokumentera behandlingen noga.
- * Hydroxiurea tas en gång per dag
- * Startdos för barn: 20 mg/kg/d
- * Startdos för vuxna: 15 mg/kg/d vilket avrundas till närmaste 500 mg, dos vid kronisk njursjukdom 5-10 mg/kg/d
- * Kontrollera minst var 4e vecka vid insättning/dosjustering: Hb, EPK, LPK, diff, TPK, retic,
- * Målsättning neutrofila: $> / = 2,0$, men yngre individer med lägre base-line-nivå kan klara nedre nivå 1,25
- * Målsättning TPK: $> / = 80$
- * Om neutropeni eller trombocytopeni uppstår:
Gör uppehåll med hydroxiurea
Blodvärden tas veckovis
När blodvärden hämtat sig, återinsätt med 5 mg lägre dos/kg/d jämfört med senaste dosen
- * Om doshöjning är önskvärd utifrån klinik eller lab-data:
Öka med 5 mg/kg/d var 8e vecka
Fortsätt öka tills mild myelosuppression erhållits, neutrofila 4 - 2 , dock max dos 35 mg/kg/d
- * Om patienten glömmet en dos ska det inte tas dubbelt nästa dag
- * När slutdos erhållits sker vidare kontroller av blodvärden var 2-3 månad. Ta även MCV och HbF som värdering av lab-mässig effekt.
- * Kliniskt svar kan dröja 3-6 månader varför behandlingsförsök behöver pågå minst 6 månader.
Om utebliven behandlingseffekt, diskutera med SCA-erfaren kollega.
- * Utebliven höjning av MCV och/el HbF är inte indikation att avbryta behandling
- * För den patient som har kliniskt svar på beh är lång-tidsbehandling indicerad
- * Hydroxiurea beh ska fortgå under sjukdom/sjukvårdstillfällen

5. Blodtransfusion, inkl utbytestransfusion

Hos SCA-patienten ger sicklade erythrocyter upphov till såväl ökad blodviskositet som till kärlförändringar via flera mekanismer. Följden blir vaso-okklusion. Transfusion till SCA-patienten ger en lägre andel HbS och begränsar akut vasooakklusion / minskar risken för vasooakklusion.

Regimen kan vara sporadisk eller regelbunden transfusion, och det praktiska förfarandet kan vara konventionell blodtransfusion alternativt utbytestransfusion (manuell eller erythrocytaferes). Utbytestransfusion är en effektivare metod för att minska andelen HbS och dessutom minskar risken för järnbelastning. Å andra sidan är kostnaderna högre för utbytestransfusion och särskild utrustning och mer personalinsatser krävs.

Observera att alloantikroppar efter alloimmunisering kan kvarstå i flera år och även om titer inte är detekterbar.

Evidensbaserade indikationer för blodtransfusion (enkel (=konventionell) transfusion / utbytestransfusion) 1)

<u>Typ av komplikation</u>	<u>Transfusionsmetod</u>	<u>Intervall</u>
* Svår akut bröstsyndrom (tc SatO2 <90 med O2)	utbytes	
* Akut bröstsyndrom med sänkning >10 g/l	enkel	
* Mjältsequestrering med svår anemi	enkel	
* Akut stroke (akut behandling)	utbytes	
* Genomgången stroke	enkel el utbytes	1 / mån
* Leversequestrering	enkel el utbytes	
* Intrahepatisk cholestas	enkel el utbytes	
* Multiorgansvikt	enkel el utbytes	
* Aplastisk kris	enkel	
* Symtomatisk anemi	enkel	
* Barn med trankraniell doppler > 200 cm/s (= time-averaged mean maximal (TAMM))	enkel el utbytes	1 / mån

Blodtransfusion rekommenderas *inte* vid okomplicerad smärtekris, priapism, asymtomatisk anemi, njurpåverkan i avsaknad av multiorgansvikt eller vid återkommande mjältsequestrering.

1) Se även avsnitt Perioperativa beaktanden

Beaktanden vid blodtransfusion / praktiskt förfarande / transfusionskomplikationer

- * Initialt meddelas blodcentralen om diagnosen SCA när utvidgad blodgruppering (ev genotypisk) beställes så att erythrocytenheter kan matchas på bästa sätt enl transfusionsmedicin.
- * Om alloantikroppar finns ges information till patienten.
- * Patienter med HbSS eller HbSBeta+ och som inte står på långtidstransfusion har risk för hyperviskositet pga deras höga andel HbS varför transfusion till Hb > 100 g/l bör undvikas.
- * Hos barn med HbSS eller HbSBeta+ och som står på regelbunden transfusion är målet att HbS ska vara < 30 % direkt före transfusion.
- * Pat som står på långtidstransfusion bör monitoreras enl särskilt transfusionsprotokoll.
- * Tag transfusionsanamnes (inkl ev reaktion/sjukhus) och kontakta ev transfusionsmedicin för att be om kompletterande uppgifter från tidigare sjukhus.
- * Vid misstänkt transfusionskomplikation med anemi, gulsot eller smärta inom 4 veckor efter en transfusion kontakta transfusionsmedicin med tanke på sen hemolytisk transfusionsreaktion. Inkompatibilitet av blodgruppsantigen?
- * Patient som står på regelbunden transfusion: följ särskilda riktlinjer avseende värdering av järninlagring med leverfunktionsprover och ferritin. Dessutom sker bedömning med kvantitativa metoder som MRI T2* och leverbiopsi.
- * Chelering ges vid behov

Metod för utbytestransfusion

Man bör undvika att använda erythrocytkoncentrat direkt utan späda detta till en Hct på 30-40%. För barn strävar man efter att ersätta en total volym helblod om 50-60 ml/kg. Vid vissa tillstånd kan man behöva byta med 1,5-2 gånger blodvolymen. Det finns olika protokoll för utbytestransfusion men följande metod kan användas.

Först beräknar man volymen av varje utbytesportion som:

$$\text{Portion (ml)} = k * 70 * \text{patientvikt (kg)} \text{ där } k \text{ är } 0,12-0,20$$

Man bör ha två nålar i olika armar även om det i kritiska situationer går att genomföra i småportioner via trevägskran i ensam nål. Man kan också använda samma metodik som vid plasmaferes. Observera att man bör kontrollera S-Ca noggrant pga risk för hypokalcemi.

Dessutom bör man kontrollera att inte hematokriten överstiger 40%. Hela proceduren kräver 2-4 dagar att genomföra.

- Steg 1. Om inte Hct är för lågt initialt så börja med att ta ut en portion blod och ersätt samtidigt med motsvarande volym fysiologisk koksalt.
- Steg 2. Infundera en portion blod samtidigt som en portion tas ut. Detta upprepas tills hela utbytestransfusionen är slutförd.
- Steg 3. Om inte Hb är tillräckligt högt kan man avsluta med att ge en portion blod utan att göra motsvarande venesection. OBS dock att slutligt Hb ej bör överstiga 100-120 g/L.

Partiell utbytes transfusion kan övervägas som alternativ till "hel" utbytestransfusion.

Kontakta ev stamcellslaboratorium/ vuxenhematologen angående möjlighet för maskinell aferes.

6. Stamcellstransplantation

Hematologisk stamcellstransplantation (HSCT) är den enda botande behandlingen vid SCA. Indikationerna är under ständig utveckling.

Alla patienter med högrisk-genotyp, dvs HbSS eller HbSBeta0, ska tidigt efter diagnos bli föremål för HSCT-diskussion. Övriga genotyper ska om symtom föreligger bli föremål för HSCT-diskussion. Samtal om HSCT sker dels med ansvarig läkare, dels med HSCT-specialist.

Vid SCA-årskontrollerna aktualiseras kontinuerligt HSCT-frågan.

7. Splenektomi

Splenectomi är inget rutiningrepp vid SCA.

Vid genomgång av ett material över 134 splenektomerade var ingreppet orsakat av mjältsekvestrering i 77 % av fallen, av hypersplenism i 13 % av fallen, av mjältabscess i 7 % av fallen och av massiv mjältinfarkt i 2 % av fallen (9).

Splenektomi pga mjältsekvestrering bör övervägas redan efter en första episod (1), se avsnitt Mjältsekvestrering och övrig akut anemi.

I samband med kliniska kontroller värderas mjältstorlek och blodparametrar avseende förekomst av, ev nytillkommen, hypersplenism. Även utan hållpunkter för hypersplenism kan en stor mjälte orsaka mekaniska besvär.

Sedvanliga vaccinationer ges i samband splenektomi.

Inför en splenektomi bör ultraljud över gallvägar utföras. Vid förekomst av gallstenar, symtomatiska eller asymtomatiska bör cholecystektomi göras i samma seans.

8. Perioperativa beaktanden

Bakgrund

Riskerna för intra- och postoperativa komplikationer minskar om man ger vanlig transfusion eller utbytestransfusion till alla med SCA som skall opereras i generell anestesi eftersom skadliga effekter av atelektaser och hypoxi på så sätt begränsas. De med organskador, särskilt i lungor eller CNS, eller de med associerade sjukdomar har ytterligare förhöjd risk. Det är framförallt akut bröstsyndrom och andra vaso-ocklusiva komplikationer som kan uppstå. Generellt sett tål SCA-patienter laparoscopi bra men thorax- och kärloperationer liksom procedurer som medför hypotension, hypotermi och hyperventilation är behäftade med ökade risker. Även om det ej är absolut kontraindicerat bör man undvika operationer som utförs i blodtomt fält.

Utredning/behandling

Preoperativt

1. Man bör försäkra sig om att patienten är i sitt habitualltillstånd och ej är dehydrerad eller har pågående infektion eller vaso-ocklusivt tillstånd.
2. Alla patienter bör ses av anesthesiolog innan op.
3. Hb, Hct, LPK, kreatinin, ASAT, ALAT, ALP och bilirubin
4. Bestämning av SaO₂, vid tveksamhet även pO₂ / blodgas
5. Lungröntgen
6. EKG och UCG
7. Spirometri med bronkdilatation på dem som haft akut bröstsyndrom, astma eller annan lungkomplikation.
8. Kontakt med blodcentralen för att diskutera beställning av blod.
9. Antibiotikaprofylax vid inläggning av central infart och vid dentala ingrepp.
10. Till patienter med HbSS och HbSBeta0 ger man konventionell blodtransfusion i syfte att höja Hb till ca 100 g/L före kirurgi med generell anestesi (se dock punkt 11).
Vid osäkerhet beträffande transfusionsvolymerna ge ev portionsvis med kontroll emellan.
11. Diskutera lämplig transfusionsmetod med SCA-erfaren kollega betr patienter med HbSS som kräver kirurgi och som:
 - * har Hb > 85 g/l utan transfusion,
 - * står på långtids hydroxiureabehandling, eller som
 - * ska genomgå högriskkirurgi (längre anestesi, neurokirurgi, hjärtbypass)
12. Betr patienter med HbSC och HbSBeta+ diskutera med SCA-erfaren kollega huruvida hel eller partiell utbytestransfusion ska utföras före kirurgi med generell anestesi. Före större kirurgi eftersträvas vid utbytestransfusion Hb > 80 g/L och HbS < 30%.
13. Före ögonoperation (särskilda risker vid ev sickling) utföres utbytestransfusion som grundregel. Diskutera med SCA-erfaren kollega.
14. Om man måste operera akut ger man blodtransfusionen omedelbart preoperativt eller peroperativt.
15. Minst 8 timmar före operationen (dvs i praktiken inläggning dagen före) bör patienten börja vätskebehandlas (2L/m²/24 tim) med övervakning av vätskebalans.

Peroperativt

Under operationen skall syrgastension, blodtryck och EKG övervakas noggrant. Acidosis måste undvikas. Man bör administrera en syrgashalt om minst 50%. Blodförluster ersätts med filtrerat blod men inte så att Hct stiger över patientens basalnivå.

Efter operationen

1. Syrgastillförsel och övervakning av syrgastensionen bör fortsätta tills alla effekter av anestesin försvunnit.
2. Iv vätska skall fortsätta ges
3. Man bör ge andningsgymnastik för att minimera risken för lungkomplikationer, åtminstone 10 gånger per timme (2).
4. Adekvat smärtlindring ges, dock med observans på andningsdepression
5. Mobilisering så tidigt som möjligt

9. Psykosocial insats och skolstöd

1. **En god relation där patient och familj är välinformerade** kan underlätta patientens psykosociala anpassning och motverka många vanliga problem för individer med kronisk sjukdom såsom dåligt självförtroende, överbeskydd och problem med kamratrelationer. Både barn och föräldrar måste uppmuntras att ta aktiv del av den gemensamt upplagda vårdplanen och det är nödvändigt att vårdgivaren kontinuerligt anpassar vården i takt med att patienten växer.
2. **Kurator och psykolog** bör ingå i teamet. Ökade psykosociala insatser behövs ofta vid kroniska smärttillstånd men även vid uttalad ångest eller depression som ofta inträder under olika utvecklingsfaser tex tonårstiden eller vid övergången till vuxenlivet.
3. **Livskvalitetformulär** kan vara ett gott verktyg för att fånga upp områden för stöd.
4. **Neuropsykologisk bedömning** bör göras inför skolstart och följas av adekvata stödinsatser. Många barn har inlärningssvårigheter och koncentrationssvårigheter, ibland till följd av cerebrovasculära komplikationer

VI. Referenser / Litteratur / Web-sidor

Referenser

1. Sickle cell disease in childhood - Standards and guidelines for clinical care, 2nd edition 2010, NHS (National Health Service)
2. Handbook of Pediatric Hematology and Oncology, 2nd edition, Hastings et al, Wiley-Blackwell, 2012
3. ENERCA clinical recommendation for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children, Montalembert et al, 2010 Wiley-Liss, Inc, American Journal of Hematology
4. The Handbook - Disorders of erythropoiesis. Erythrocytes and iron metabolism, 2009, European School of Hematology
5. Blodsjukdomar, Gahrton och Juliusson, 2012, Studentlitteratur
6. European Blood and Marrow Transplantation Inborn Error Working Party and the Paediatric Diseases Working Party, Guideline article: Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Hematologica 2014; 99(5)
7. King/Shenoy, Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation of treatment, Blood 2014 123: 3089-3094
8. Hydroxiurea-artikel; Baby-Hug
9. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease, Journal of Pediatric Surgery (2006) 41, 1909-1915
10. Management of Sickle Cell Disease, Summary of the 2014 Evidence-Based Rapport by Expert Panel Members, JAMA 2014; 312(10). 1033-1048
11. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, Expert Panel Report, 2014, Guide to Recommendations, www.nhlbi.nih.gov/
12. da Silva Junior et al, New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of sickle cell nephropathy, Am Hematol (2011) 90:1371-1379

Litteratur

Adams RJ, TCD in sickle cell disease; an important and udeful test, *Pediatr Radiol* (2005) 35: 229-334

Hydroxyurea for sickle cell disease (Review), *The Cochrane Collaoboration*, Wiley

Wong et al, Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease, *Blood* 2014, Volume 124, Number 26

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

Management and Therapy of Sickle Cell Disease. NIH publication No. 95-2117, 2002.
Sammanställning från NIH om behandling av SCA.

Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle Cell Disease. *Hematology* 2004 35-47. Översiktsartikel

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. Säkerhet och hematologiska effekter av HU behandling till barn.

Gulbis B, Haberman D, Dufour D, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events. The Belgian experience. Blood 2004 e-pub. Kliniska effekter av HU behandling hos 120 barn. Icke randomiserad studie som dock ger evidens för prevention av stroke.

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. Visar att stroke recidiv minskar med kronisk transfusionsterapi.

Steinberg MH, Barton F, Castro O et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 year of treatment. Jama 2003;289:1645-1651. Studie som visar minskat antal smärteepisoder och även mortalitet med HU terapi till vuxna.

Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. J Pediatr 1995;127:685-90. Visar att PcV profylax minskar sepsis hos barn under men ej över 5 år,

Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. N Engl J Med 1995;333:206-13. Behandling av patienter med SCA inför operation.

Westerdale N, Jegede T. Managing the problem of pain in adolescents with sickle cell disease. Prof Nurse 2004; 19: 402-425. Utförligt om problem vid smärtbehandling av tonåringar.

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

Web-sidor

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

Center for Disease Control and Prevention: Hemoglobin S Allele and Sickle Cell Disease
HU<http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/reviews/sickle.htm>UH
Artikel om sickle cell genetik och epidemiologi

Harvard Sickle Cell Program
HU<http://sickle.bwh.harvard.edu>UH
Informationskälla för patienter och vårdgivare.

The Sickle Cell Information Center
HU<http://www.emory.edu/PEDS/SICKLE>UH
Informationskälla för patienter och vårdgivare

Små och mindre kända handikappsgrupper
<http://www.sos.se/smkh/>
Socialstyrelsens information för patienter med SCA

Barnläkarföreningen; Vårdplaneringsgruppen för hematologi <http://www.blf.net/onko/page4/index.html>

VII. Appendix I. Checklista vid diagnos/kontroller

Appendix I Checklista. Se vårdpr.	Diagnos	Årskontroll	Mellankontroll	På indikation
Anamn / status med längd, vikt, pub	X	X	X	X
Info / utbildn / smärtbeh i hemmet	X	X	X	X
Blodtryck		X, från 10 års å		
Transcutant Sat O2	X	X		
Blod-status, diff, retic, MCV	X	X	X, blod-status	X, ULbuk?
Lever-st/konj bili,/ALP, LD, GT		X		
Kreatinin, urea, urat,		X		X, GFR?
U-protein (U-sticka)		X, från 10 års å		
B-12, folat, D-vit, järn-st	X	X		
Hb-fraktioner	X	X, om hydroxiureabeh		
HBB-genotyp	X			
Allo-antikroppar / DAT				X
Ferritin	X	X, om transfusioner	X, om transf	
pcV-profylax	X, se hö	X, nyfödd till 5 års å		X
Influensa-vaccination		X		
Hepatit B-vacc (ev i allm schema)		X, enl FASS		
Pneumokockvaccination-booster		X, vid 2, 5, 10, 15 års å		
SCT-beaktande		X		
TCD (gäller HbSS / HbSBeta0)		X, 2 till minst 16 års å		
Värdera behov av psykosocialt stöd	X	X		X
Psykologisk testning		X, före skolstart		
Ögon/synundersökning		X, från 10 års å, var 1-2 år		
Hjärtultraljud		X, en gång före 15 års å		X
Spirometri				X
MR hjärna				X
Utvidgad blod-gruppering	X			X
Hepatit B,C + HIV-serologi	X			
Röntgen cor/pulm	X			

VIII. Appendix II. Akut sjuk patient med SCA

Nertill är en sammanfattning av handläggning av vanligare SCA-specifika problemområden, se vidare avsnitt II i vårdprogrammet.

Värdera även barnet allmänpediatriskt!

Vid behov ordinera omedelbart efter en första klinisk bedömning vätska (normal underhållsdos för icke dehydrerade) , smärtlindring, antibiotika, syrgas för att hålla SaO₂ > 95 %.

Utöver specifika orsaker nedan, eliminera/behandla triggerfaktorer för sickling som dehydrering, smärta, infektion, feber, kyla, hypertonicitet, acidosis och oro.

Efter sjukhusinläggning för akut episod bör återbesök ordnas inom en månad.

1. Smärta från rörelse-app	
Beakta tillstånd:	vasoocklusiv episod, infektion, avaskulär nekros
Överväg:	diagnostisk punktion, smärtskattning
Behandling:	smärtlindring, vätska

2. Infektion	
Beakta tillstånd:	sepsis, meningit, pneumoni, UVI, osteit/osteomyelit, artit, chockutveckling
Basal utredning:	blodst, diff, ret, CRP, krea, Na,K, B-,U- och svalgodl, U-sticka, SaO ₂ , rtg pulm
Överväg:	LP, pCO ₂ , laktat, pH, diagnostisk punktion, BT, skelettrtg, skelettscint, MR skelett/mjukdelar
Behandling:	antibiotika, vätska, syrgas

3. Akut anemi (Hb < 20 g/l i förhållande till base-line el < 60 om base-line är okänd)	
Beakta tillstånd:	mjältsekvestrering (chockutveckling?), aplastisk kris/benmärgshämning vid infektion, ökad hemolys vid vaso-ocklusion eller infektion
Basal utredning:	Bl-st, retic, mjältförstoring, blodtryck
Behandling:	plasmaexpansion mot hypotoni, blodtransfusion (se vårdprogr!)

4. Neurologisk påverkan och huvudvärk (se avsnitt II 4)	
Beakta tillstånd:	stroke, TIA, blödning, kognitiv påverkan, beteende-avvikelse, syn-/hörselförlust, fettembolisering fr benmärg
Basal utredning:	CT, neurologkonsult, puls, BT, S-lipas
Överväg:	uteslut blödning inkl SAH, arteriografi (kir åtgärdbart tillstånd?) MR/MRangio, ögonkonsult
Behandling:	utbytestransfusion, krampbeh, beh mot ökat ICP (undvik hypervent)

5. Andningssymtom	
Beakta tillstånd:	akut bröstsyndrom, fettembolisering från benmärg, infektion
Basal utredning:	enl infektion ovan, PCO2, laktat, pH, luftvägsagens
Behandling:	syrgas, vätska (max1,25 x underhåll), analgetika (obs andningspåv), andningsgymnastik, bronkdilatation, antibiotika inkl ev erytromycin, blodtransfusion (se vårdprogram)

6. Buksymtom	
Beakta tillstånd:	venoocklusiv episod i buk, mjältsekvestrering (se akut anemi ovan)/mjältinfarkt, basal pneumoni, UVI, akut bröstsyndrom, gallsten, cholecystit, pancreatit, leversekvestrering, fettembolisering från benmärg
Basal utredning:	Bl-st, Na, K, krea, lever-st, lipas, amylas, laktat, CRP, mjältstorlek
Överväg:	UL lever/galla/pancreas/mjälte, rtg pulm, kir-konsult
Behandling:	Se vårdprogrammet