
Sigdcellesykdom – kliniske manifestasjoner og diagnostikk

KLINISK OVERSIKT

ERIK WILHELM VINNES

erik.wilhelm.vinnes@helse-bergen.no

Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi

Haukeland universitetssjuehus

Forfatterbidrag: idé, utarbeiding av førsteutkast og revisjon av manus, litteratursøk og godkjenning av innsendt manusversjon.

Erik Wilhelm Vinnes er spesialist i medisinsk biokjemi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PAUL KJETEL SOLDAL LILLEMOEN

Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi

Haukeland universitetssjuehus

Forfatterbidrag: idé, utarbeiding og revisjon av manus, litteratursøk og godkjenning av innsendt manusversjon.

Paul Kjetel Soldal Lillemoen er spesialist i medisinsk biokjemi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLAV KLINGENBERG

Avdeling for medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: idé, utarbeiding og revisjon av manus, litteratursøk og godkjenning av innsendt manusversjon.

Olav Klingenberg er dr.med., spesialist i medisinsk biokjemi, avdelingsleder og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BENTE FJELD

Avdeling for medisinsk biokjemi

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: idé, utarbeiding og revisjon av manus, litteratursøk og godkjenning av innsendt manusversjon.

Bente Fjeld er spesialist i medisinsk biokjemi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER OLE IVERSEN

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for medisinske basalfag

Universitetet i Oslo

og

Sickle Cell Center

Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Tanzania

Forfatterbidrag: idé, utarbeiding og revisjon av manus, litteratursøk og godkjenning av innsendt manusversjon.

Per Ole Iversen er dr.med., spesialist i indremedisin og blodsykdommer, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTOFFER MYRSTAD BRODWALL

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssykehus

Forfatterbidrag: idé, utarbeiding og revisjon av manus, litteratursøk og godkjenning av innsendt manusversjon.

Kristoffer Myrstad Brodwall er ph.d., spesialist i barnesykdommer og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE GRETE BECHENSTEEN

Seksjon for barnekreft og blodsykdommer

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Forfatterbidrag: idé, utarbeiding og revisjon av manus, litteratursøk og godkjenning av innsendt manusversjon.

Anne Grete Bechensteen er dr.med., spesialist i barnesykdommer, overlege og avdelingsleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Sigdcellesykdom er en sykdomsgruppe med en rekke typiske akutte og kroniske manifestasjoner.

Sigdcellesykdom har vært uvanlig i den nordeuropeiske befolkningen, men grunnet endret demografi er dette en

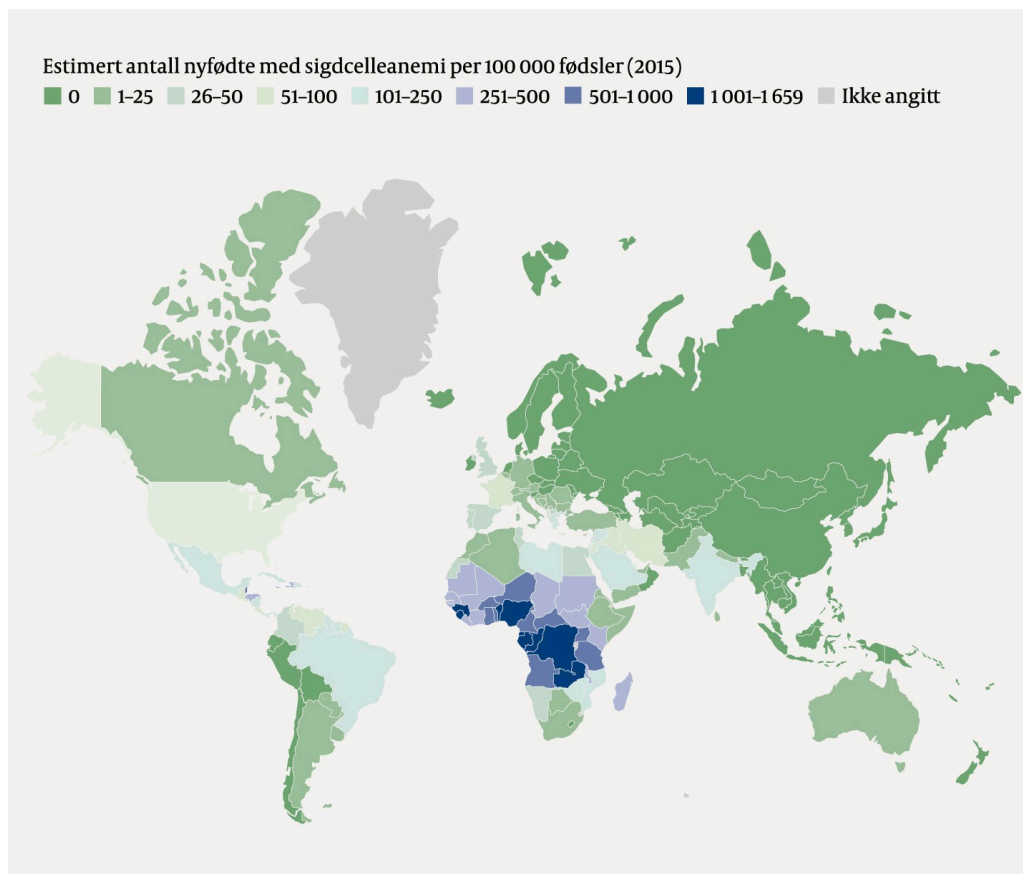
sykdom som også norske klinikere bør være oppmerksomme på. I denne kliniske oversiktsartikkelen ønsker vi å gi en kortfattet introduksjon til sigdcellesykdom, med vekt på etiologi, patofysiologi, klinisk bilde og hvordan diagnosen stilles basert på laboratorieundersøkelser.

Hemoglobin S (HbS) er den viktigste sykdomsgivende hemoglobinvarianten på verdensbasis. Det er estimert at ca. 300 millioner individer er heterozygote arvebærere for den sykdomsgivende genvarianten som i homozygot form gir sigdcelleanemi, med høye nivåer av HbS. Bæretilstanden har vist seg å gi god beskyttelse mot malaria, noe som forklarer hvorfor mutasjonen er særlig utbredt i områder der malariaparasitten har vært eller fortsatt er endemisk (1). Sigdcelleanemi er den hyppigste og mest studerte formen for sigdcellesykdom, og en form som gir betydelig morbiditet. I en nyere amerikansk kohort var forventet levealder ved sigdcelleanemi estimert til 54 år (2), mens det i Afrika sør for Sahara har blitt anslått en dødelighet på 50–90 % innen fem års alder (3).

Formålet med denne artikkelen er å gjøre leseren oppmerksom på vanlige kliniske manifestasjoner av sigdcellesykdom og hvordan sykdommen kan diagnostiseres ved hjelp av laboratorieanalyser. Behandling og oppfølging omtales kun summarisk, da dette er tverrfaglige spesialistoppgaver, men vi viser til handlingsprogrammet for barn med sigdcellesykdom (4). Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av sentrale publikasjoner funnet ved ikke-systematiske litteratursøk samt forfatterens kliniske og laboratoriefaglige erfaringer.

Epidemiologi

HbS er mest utbredt i Afrika, India og Midtøsten samt land der store deler av befolkningen har opphav fra de nevnte områdene. Figur 1 viser en global oversikt over insidens av sigdcelleanemi hos nyfødte i 2015 (1). Det foreligger ingen oppdatert nasjonal oversikt over verken bærerfrekvens eller forekomst av sigdcellesykdom i Norge, men det antas at forekomsten er økende på grunn av innvandring. I skrivende stund utgjør innvandrere og norskfødte med innvandrerforeldre fra Afrika, Asia med Tyrkia eller Sør-Amerika ca. 10 % av den norske befolkningen (5). I en dansk studie ble det funnet en ellevedobling av bærerfrekvensen fra 2000 til 2015 (til 8,1 per 100 000 personer) og en femdobling av forekomsten av sigdcellesykdom i samme periode (til 2,7 per 100 000) (6).



Figur 1 Verdenskart over estimert antall nyfødte med sigdcelleanemi (HbSS-genotype) per 100 000 fødsler i 2015, basert på Kato og medarbeidere (1, fig. 2). Figuren er tilpasset av Tidsskriftet.

Genetikk

Hemoglobin A (HbA) utgjør vanligvis ca. 97 % av hemoglobinet hos voksne og består av to α - og to β -globinkjeder med hver sin tilhørende hemgruppe. HbS skyldes en punktmutasjon i genet for β -kjeden som gjør at det blir satt inn valin i stedet for glutaminsyre i den sjettede aminosyreposisjonen til det modne proteinet (p.Glu6Val i genet *HBB*) (7). Sigdcelleanemi arves autosomt recessivt. Genotypen hos heterozygote arvebærere kan betegnes som HbAS. Dersom begge foreldre er arvebærere, vil barnet ha 25 % risiko for å få sigdcelleanemi (HbSS-genotype).

Betegnelsen *sigdcelleanemi* brukes spesifikt om homozygositet for HbS (HbSS-genotype), mens *sigdcellesykdom* er en samlebetegnelse som omfatter både sigdcelleanemi og andre genotyper som gir et lignende sykdomsbilde. Av disse er de klinisk mest relevante sammensatt heterozygositet for HbS-varianten og en β -talassemivariant, og HbS-varianten i kombinasjon med en av hemoglobinvariantene HbC, HbD-Punjab og HbE.

Patofysiologi

Ved lavt oksygentrykk danner HbS polymerer som strekker og deformerer erythrocyttene og gir dem den karakteristiske sigdcellefasongen. I tillegg blir erythrocyttene rigide og patologisk klebrige. Dette, samt en rekke andre mekanismer, gjør at erythrocyttene får betydelig redusert levetid (ca. 15 dager mot normalt 120 dager), og at pasienten dermed får en kronisk hemolytisk anemi. Andre patofysiologiske mekanismer inkluderer uhensiktsmessig aktivering av koagulasjons- og immunsystemet samt endoteldysfunksjon (1). Samlet gir dette en betydelig risiko for mikrotrombose og vevsinfarkter, som ligger til grunn for såkalte vasookklusive kriser. Milten er særlig utsatt for gjentatte mikroinfarkter og arrdannelse, noe som resulterer i redusert eller bortfall av miltfunksjon (autosplenektomi) i ung alder hos de fleste pasienter med sigdcelleanemi (8).

Klinisk manifestasjon av sigdcellesykdom

Det kliniske bildet ved sigdcellesykdom er bemerkelsesverdig variert og kan involvere de fleste organsystemer (tabell 1). Det kan være stor variasjon mellom pasientene, fra nær symptomfrihet til livstruende sykdom, og samme pasient kan ha varierende sykdomsbelastning i forskjellige livsfaser (9).

Tabell 1

Noen vanlige akutte og kroniske manifestasjoner av sigdcellesykdom (1, 7). Listen er ikke uttømmende.

Akutte manifestasjoner	Kroniske manifestasjoner og senfølger
Vasookklusive smerter	Kroniske smerter
Akutt daktylitt	Hemolytisk anemi
Akutt brystsyndrom	Pulmonal hypertensjon
Invasive bakterielle infeksjoner (pneumoni, meningitt)	Diastolisk dysfunksjon
Hjerneslag	Nefropati
Epileptisk anfall	Retinopati
Anemiske kriser	Gallestein
Miltsekvestrering	Leggsår
Venøs tromboembolisme	Forsinket lengdevekst
Priapisme	Redusert fertilitet, erektil dysfunksjon
Osteonekrose	Risiko for redusert kognitiv utvikling, nevropsykiatriske symptomer

Hos nyfødte utgjør føtalt hemoglobin (HbF) en stor andel av hemoglobinet. Siden HbF ikke inneholder β -kjeder, er barn med sigdcellesykdom vanligvis symptomfrie ved fødselen. Etter hvert som HbF-andelen minsker og HbS-andelen øker i løpet av de første levemånedene, øker risikoen for symptomatisk sykdom (4).

Akutte smertekriser

Smertekriser er en sentral klinisk manifestasjon av sigdcellesykdom og skyldes vevsiskemi på grunn av vasookklusjon. Små barn er særlig utsatt for smertefulle hevelser i hender og føtter, såkalt akutt daktylitt eller hånd-fot-syndrom. Hos voksne sitter smertene typisk i ryggen, brystbeinet, ribbein eller bekkenet, eller nær leddene til de lange rørknoklene (4). Vasookklusjon kan i prinsippet opptre hvor som helst i kroppen og kan være utfordrende å skille fra andre akutte smertefulle tilstander.

Akutt brystsyndrom

Akutt brystsyndrom (eng. *acute chest syndrome*) er en særegen og alvorlig komplikasjon til sigdcellesykdom som klinisk minner om lungebetennelse. Pasienten kan ha brystmerter, feber, respiratoriske symptomer og hypoksemi, og røntgenbilde viser konsoliderende lungeinfiltrater i minst ett komplett lungesegment (4, 9). Tilstanden kan utvikle seg til å bli kritisk innen få timer (10), og det er stor risiko for alvorlig respirasjonssvikt. Det er derfor viktig å påvise tilstanden tidlig, og spesielt bør en være oppmerksom på at akutt brystsyndrom kan utvikles under forløpet av en smertehendelse eller en luftveisinfeksjon, og etter traume mot brystkassen (1).

Hemolytisk anemi og aplastiske kriser

Pasienter med sigdcellesykdom har kronisk hemolytisk anemi med kompensatorisk retikulocytose. I tillegg til anemi manifesterer dette seg biokjemisk gjennom økte nivåer av bilirubin og laktatdehydrogenase (LD) samt redusert haptoglobinnivå. Hb ligger vanligvis i området 6–12 g/dL (9). Ved primærinfeksjon med parvovirus B19 kan pasienten utvikle aplastisk krise, med et raskt Hb-fall grunnet den korte erytrocyttlevetiden. Infeksjonen begrenser ofte seg selv, men pasienten vil kunne trenge blodtransfusjon (4). Raske Hb-fall kan også oppstå ved andre virusinfeksjoner eller ved miltsekvestrering.

Miltsekvestrering

Miltsekvestrering er en potensielt livstruende akutt tilstand som typisk rammer barn i alderen 0,5–4 år (1, 9). Ved miltsekvestrering skjer det en akkumulering av blod i milten, slik at pasienten får akutt forstørret milt og et fall i Hb-konsentrasjon, ofte på minst 2 g/dL (9). Barnet får akutte magesmerter og blir hemodynamisk påvirket, med risiko for hypovolemisk sjokk eller miltruatur. Det er anslått at opptil 30 % av barn med sigdcelleanemi gjennomgår én eller flere episoder med miltsekvestrering (8).

Cerebrovaskulære hendelser

Ved sigdcellesykdom er det betydelig risiko for iskemiske og hemoragiske hjerneslag (1). Fra en amerikansk populasjon er det rapportert at 11 % av pasientene med ubehandlet sigdcelleanemi gjennomgikk transitorisk iskemisk angrep eller hjerneslag innen 20 års alder, og 25 % innen 45 års alder (11). Det er anslått at 27 % har hatt såkalte stumme infarkter innen seks års alder (12).

Akutte infeksjoner

Pasienter har betydelig økt risiko for alvorlige infeksjoner som meningitt og invasive pneumokokkinfeksjoner. I lav- og middelinntektsland er infeksjoner blant de vanligste årsakene til død hos små barn med sigdcellesykdom (1). Den økte infeksjonsrisikoen har flere årsaker, men det antas at redusert miltfunksjon og dysfunksjon av nøytrofile granulocytter står sentralt.

Andre akutte manifestasjoner

Ufrivillig vedvarende og smertefull ereksjon (priapisme) forekommer minst én gang hos opptil 35 % av gutter og menn med sigdcellesykdom (13). Epileptiske anfall forekommer ca. to–tre ganger hyppigere enn i resten av populasjonen. Pasienter med sigdcellesykdom har også økt risiko for å utvikle retinopati, sentral retinal arterieokklusjon og netthinneløsning. Proliferativ retinopati er hyppigere ved HbSC-genotypen enn ved andre genotyper.

Kronisk organskade

Pasienter med sigdcellesykdom har betydelig risiko for å utvikle en rekke kroniske senfølger (tabell 1). Dette inkluderer økt risiko for hjerte- og lungesykdom, nyresykdom, hofteproblemer etter avaskulære nekroser, kognitive utfall og retinopati (1). Opptil 20 % av pasienter med sigdcellesykdom utvikler nyresvikt, og opptil 10 % utvikler pulmonal hypertensjon. En fjerdedel av pasientene fremviser kroniske leggsår som kan være vanskelige å behandle (9). Det foreligger også økt risiko for nedsatt fertilitet blant unge menn, forsinket lengdevekst, svangerskapskomplikasjoner og komplikasjoner relatert til psykisk helse (1, 9).

Klinisk bilde hos heterozygote arvebærere

Heterozygositet for HbS-allelet (HbAS) anses i utgangspunktet som en benign bærertilstand, selv om det gir en viss konsentrasjon av HbS-hemoglobin. De fleste arvebærere har normale hematologiske funn og er stort sett friske. Det er imidlertid viktig å være klar over at bærere likevel har en viss risiko for blant annet nyrerelatert sykdom og venøs tromboembolisme (14, 15). Individuer med kjent bærertilstand bør derfor være orientert om anbefalte profylaktiske tiltak før visse situasjoner, eksempelvis særskilt hard fysisk aktivitet og trening, og ekstremsituasjoner som dykking og klatring i store høyder.

Diagnostikk og laboratorieundersøkelser

Hemoglobinopatiutredning

Ved mistanke om sigdcellesykdom bør hemoglobinopatiutredning rekvireres. Laboratoriet vil da utføre Hb-typing (også kalt hemoglobinfraksjonering) med kromatografi eller elektroforese for kvantitering av Hb-varianter, og om nødvendig genetiske analyser for å avklare pasientens genotype.

Det er alltid til stor hjelp for laboratoriet at rekvirenten påfører klinisk informasjon på rekvisisjonen, med informasjon om etnisitet og hvorvidt det mistenkes at pasienten har sigdcellesykdom eller er arvebærer. Dersom analysen rekvireres for monitorering av allerede kjent sigdcellesykdom, bør man også informere om dette. Forventet svartid er én til fire uker, men flere sykehuslaboratorier har rutiner for rask svarutgivelse av hemoglobinfraksjoner ved kjent sigdcellesykdom eller mulighet for preliminære svar ved behov.

Blodutstryk

I Norge brukes ikke blodutstryk rutinemessig, da sensitiviteten er lav (ca. 70 % når vurdert av hematolog) sammenlignet med Hb-elektroforese (16).

Hemoglobinopatiutredning i Norge inkluderer Hb-typing og molekylærdiagnostikk ved behov, og da vil man i praksis forvente tilnærmet 100 % sensitivitet og spesifisitet.

Nyfødscreening

For å redusere risikoen for tidlig død hos barn med sigdcellesykdom er det avgjørende å diagnostisere sykdommen tidlig (4). En rekke land (bl.a. USA, Storbritannia, Frankrike og Spania) har derfor innført nyfødtscreening for tidlig diagnostikk (9). Dette er også under diskusjon i Norge.

Behandling

Behandlingen av sigdcellesykdom er omfattende, og regelmessige kontroller hos flere spesialister, samt forebyggende tiltak, står sentralt i behandlingsopplegget. Det er utarbeidet et norsk handlingsprogram for barn med sigdcellesykdom (4), mens for voksne må behandlingen baseres på internasjonale retningslinjer (1, 9, 17). Sentrale elementer i behandlingen inkluderer vaksinasjon, god smertebehandling, infeksjonsprofylakse og kosttilskudd (4). Mange kan ha behov for blodtransfusjoner og medikamentell behandling med hydroksyurea (hydroksykarbamid), som kan øke nivået av HbF. I tillegg bør pasientene følges opp med tanke på risiko for hjerneslag, nevropsykologiske vansker, retinopati og andre organskader (tabell 1). Det er også viktig at pasient, pårørende og helsepersonell læres opp i å gjenkjenne karakteristiske sykdomsmanifestasjoner (4).

Oppsummering

Det foreligger begrenset oversikt over forekomst og diagnostikk av sigdcellesykdom i Norge per dags dato. Sykdommen bør likevel være en viktig differensialdiagnose ved relevante kliniske funn hos pasienter med aktuell etnisitet, særlig opphav i Afrika, Midtøsten eller India (figur 1). De kliniske manifestasjonene er mangfoldige, da flere organsystemer som regel er involvert. Akutte manifestasjoner som smertehendelser, akutt brystsyndrom, hjerneslag, miltsekvestringskriser, anemiske kriser og alvorlige infeksjoner er viktige å fange opp tidlig for å kunne starte målrettet behandling.

Behandling av sigdcellesykdom må vurderes allerede ved suspekke kliniske funn, mens endelig diagnose bekreftes ved hjelp av laboratoriediagnostikk. Svar kan ofte utgis preliminært med både høy sensitivitet og høy spesifisitet. Det er derfor viktig å kontakte laboratoriet ved mistanke om sigdcellesykdom.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18010. [PubMed][CrossRef]
2. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1915374. [PubMed][CrossRef]
3. Grosse SD, Odame I, Atrash HK et al. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med* 2011; 41 (Suppl 4): S398–405. [PubMed][CrossRef]
4. Hellebostad M. Handlingsprogram for barn med sigdcellesykdom. Den norske legeförening 2020. https://www.legeföreningen.no/contentassets/71db9a508d2b47aeb72e19cbe0371577/handlingsprogram-for-sigdcelleanemi-2020_med-bilde.pdf Lest 25.11.2022.
5. Statistisk sentralbyrå. Innvandrere og norskfødte med innvandrerforeldre, 1970 – 2022. <https://www.ssb.no/statbank/table/05183/> Lest 26.8.2022
6. Hansen DL, Glenthøj A, Möller S et al. Prevalence of Congenital Hemolytic Disorders in Denmark, 2000-2016. *Clin Epidemiol* 2020; 12: 485–95. [PubMed][CrossRef]
7. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L et al. Sickle cell disease. *Lancet* 2017; 390: 311–23. [PubMed][CrossRef]
8. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol* 2014; 166: 165–76. [PubMed][CrossRef]
9. Buchanan GR, Yawn BP. Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2014. https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf Lest 25.11.2022.
10. Tvinnereim AB, Opdahl H, Rostrup M et al. En ung mann med luftveisinfeksjon og intense smerter. *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 658–61. [PubMed][CrossRef]
11. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288–94. [PubMed]
12. Kwiatkowski JL, Zimmerman RA, Pollock AN et al. Silent infarcts in young children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2009; 146: 300–5. [PubMed][CrossRef]

13. Adeyolu AB, Olujohungbe AB, Morris J et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int* 2002; 90: 898–902. [PubMed][CrossRef]
 14. Gibson JS, Rees DC. How benign is sickle cell trait? *EBioMedicine* 2016; 11: 21–2. [PubMed][CrossRef]
 15. Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL et al. Clinical Outcomes Associated With Sickle Cell Trait: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018; 169: 619–27. [PubMed][CrossRef]
 16. Bakulumpagi D, Raghunandan S, George P et al. Peripheral Blood Smear as a Diagnostic Tool for Sickle Cell Disease in a Resource Limited Setting. *Pediatrics* 2020; 146: 297–8. [CrossRef]
 17. DeBaun MR, Jordan LC, King AA et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv* 2020; 4: 1554–88. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 15. februar 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0353

Mottatt 8.5.2022, første revisjon innsendt 13.9.2022, godkjent 25.11.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 8. juli 2026.