

**Titel: Sikkelcelziekte**

**Auteur: Harriët Heijboer**

**2020**

## **Inleiding**

Sikkelcelziekte (SCZ) behoort tot de hemoglobinopathieën, een groep autosomaal recessief erfelijke aandoeningen van het hemoglobine. In Nederland leven naar schatting tussen de 2500 en 3000 patiënten met SCZ, waarvan ongeveer tweederde kind is. Uit onderzoek is gebleken dat lang niet alle patiënten met SCZ in Nederland bij een specialist onder controle zijn. Ruim de helft van de in Nederland woonachtige kinderen met SCZ heeft een Afrikaanse achtergrond, bijna de helft is afkomstig uit Suriname en een minderheid komt oorspronkelijk uit de Caribische gebieden, het Mediterrane gebied, het Midden Oosten of Azië. Jaarlijks worden er in ons land 40-60 kinderen met SCZ geboren. Sinds januari 2007 is de aandoening opgenomen in de landelijke neonatale hieprikscreening. Dragerschap van SCZ ligt gemiddeld tussen de 10 en 15% bij mensen waarvan de (voor)ouders afkomstig zijn uit bovengenoemde gebieden. Er zijn verschillende typen SCZ, waarbij homozygote sikkelcelziekte (HbSS) het meest voorkomt. Andere vormen van SCZ zijn de compound heterozygote vormen HbSbèta thalassemie, HbSC en zeldzamere vormen zoals o.a. HbSE. De behandeling van de verschillende typen verschilt in principe niet. In het algemeen hebben HbSS en HbSbèta0 thalassemie het meest ernstige beloop.

## **Pathofysiologie**

Door een puntmutatie in het  $\beta$ -globine gencluster dat op de korte arm van chromosoom 11 is gelegen, wordt in het geval van SCZ een abnormaal hemoglobine gevormd met vervanging van glutaminezuur door valine op positie 6 van de  $\beta$ -keten. Wordt in de fysiologische situatie hemoglobine A gevormd, bestaande uit 2  $\alpha$ - en 2  $\beta$ -ketens, bij SCZ wordt hemoglobine S gevormd, bestaande uit 2  $\alpha$ - en 2 gemuteerde  $\beta$ -ketens ( $\beta^s$ ).

Aanwezigheid van hemoglobine S (HbS) vermindert de levensduur van de erythrocyt, waardoor een chronische hemolytische anemie ontstaat met ook polymerisatie van het Hb in de rode cel onder omstandigheden van verminderde zuurstofspanning, acidose of hyperosmolariteit, zoals bijvoorbeeld bij: koorts, infectie, dehydratie, koude, pijn en verblijf op hoogte, vermoeidheid of stress. Dit geeft aanleiding tot vaso-occlusie, of een sikkelcelcrise. Tegenwoordig is bekend dat bij SCZ endotheliale dysfunctie ook een belangrijke rol speelt, waarin depletie van stikstof monoxide (NO), dat een belangrijke vasodilatator is, van belang is.

## **Kliniek**

De klinische verschijnselen van SCZ worden bepaald door de mate van anemie en hemolyse, het optreden van vaso-occlusieve symptomen en de verhoogde kwetsbaarheid voor infecties met gekapselde bacteriën (o.a. *Str. Pneumoniae*, *N. Meningitidis*, *H. influenzae*) door een slechte tot afwezige functie van de milt (functionele asplenie). Met name infecties met pneumokokken (sepsis en/of meningitis) gaan gepaard met hoge morbiditeit en mortaliteit.

Voorbeelden van vaso-occlusieve, vaak pijnlijke crises zijn: dactylitis of hand-voet syndroom, bot- en buikcrises, acute chest syndroom, priapisme en herseninfarctering. Voorbeelden van anemische crises zijn: aplastische crisis door een Parvovirus B19 infectie veroorzaakt, een hyperhemolytische crisis en acute milt- of leversequestratie. De verschillende typen crises kunnen ook gecombineerd plaatsvinden.

Tegenwoordig wordt een indeling gemaakt in patiënten met een meer vaso-occlusief fenotype (hyperviscositeit op de voorgrond) en patiënten met een hemolytisch fenotype (endotheel-dysfunctie op de voorgrond). Patiënten met een meer uitgesproken vaso-occlusief fenotype hebben over het algemeen een hoger hemoglobine gehalte, lagere waarden van lactaatdehydrogenase (LDH), bilirubine en arginase en neigen meer naar vaso-occlusieve pijnlijke crises, acute chest syndroom en osteonecrose. Patiënten met een meer hemolytisch fenotype, hebben lagere hemoglobine waarden, hogere plasmawaarden van LDH, bilirubine en arginase en meer kans op symptomatologie van pulmonale hypertensie, ulcera aan de benen, priapisme en mogelijk ook op herseninfarctering.

## **Diagnostiek**

Er zijn meerdere manieren om tot de diagnose SCZ te komen:

### *Neonatale hielprikscreening*

Sinds 1 januari 2007 vindt in Nederland bij alle pasgeborenen onderzoek naar SCZ plaats door middel van de neonatale hielprikscreening. Screening op SCZ is van groot belang omdat het morbiditeit en mortaliteit tengevolge van de ziekte voorkomt door vroegtijdig starten van antibiotica profylaxe ter voorkoming van infecties met gekapselde bacteriën en het mogelijk maakt oudervoerlichting vroeg te geven over klinische symptomen en het voorkomen van complicaties.

De kinderen die d.m.v. de neonatale hielprikscreening worden opgespoord zijn nog asymptomatisch, aangezien er bij de geboorte nog overwegend foetaal Hb aanwezig is (HbF: bestaat uit twee alpha en twee gamma ketens), dat in de loop van het eerste

levensjaar geleidelijk wordt vervangen door HbA1 (in de normale situatie) of HbS (in het geval van homozygote SCZ). Symptomen van sikkelcelziekte treden om deze reden pas op na de eerste 3 tot 4 levensmaanden.

#### *Familieonderzoek*

Bij iemand zonder symptomen kan SCZ vastgesteld worden naar aanleiding van familieonderzoek, wanneer bij een symptomatisch familielid de diagnose SCZ is gesteld. Ook kan door dergelijk familieonderzoek dragerschap van SCZ bij familieleden worden vastgesteld, wat vooral van belang is voor individuen in de reproductieve leeftijd. Soms ook vormt de etnische herkomst van een persoon de reden diagnostiek naar SCZ in te zetten, bijvoorbeeld voorafgaand aan een operatieve ingreep.

#### *Klinische symptomen*

Klinische symptomen bij kinderen die een arts op het spoor moeten zetten om diagnostiek naar SCZ in te zetten zijn: bleekheid (langer bestaand en/of acuut verergerd), icterus of persisterende donkere urine, acute pijn in de ledematen (onder andere: hand-voet syndroom), rug of buik, pneumokokken meningitis, -sepsis en/of -pneumonie, acute opzwellings van de milt (miltsequestratie), beroerte of acute benauwdheid met pijn en koorts gepaard gaande.

#### *Afwijkende bevindingen bij bloedonderzoek om andere reden verricht*

Soms wordt om andere redenen dan gerichte diagnostiek naar SCZ bloedonderzoek ingezet, waarbij aanwijzingen worden gevonden voor de aanwezigheid van een hemoglobinopathie, zoals laboratorium afwijkingen passend bij een hemolytische anemie, (verhoogd aantal reticulocyten, verhoging van het LDH, verlaagd haptoglobine) of een afwezig HbA1C bij controle op diabetes.

#### **Diagnostiek: technieken**

De diagnose sikkelcelziekte wordt gesteld o.b.v. een Hb typering met de HPLC methode waarbij de verschillende fracties hemoglobine worden gemeten. In sommige klinieken wordt nog gebruik gemaakt van de sikkelceltest om snel vast te stellen of er sprake is van een mogelijke sikkelcelziekte. De sikkelceltest is zowel positief in geval van dragerschap van sikkelcelziekte als in geval van een vorm van de ziekte zelf. I.v.m. antenatale diagnostiek of onduidelijkheid m.b.t de diagnose kan DNA diagnostiek worden ingezet.

#### **High Performance Liquid Chromatography (HPLC)**

Met behulp van deze kwantitatieve testmethode worden de verschillende hemoglobine fracties gescheiden door middel van een kationenwisselaar, op grond van hun lading. Sommige varianten echter hebben dezelfde retentietijd en kunnen dus niet met HPLC onderscheiden worden. De techniek is in staat meer varianten te onderscheiden, naar mate de kationen buffer langzamer door de kolom stroomt. De geautomatiseerde HPLC techniek die tegenwoordig veelal gebruikt wordt, is van hoge kwaliteit en matig snel. Voor de neonatale screening op SCZ in ons land wordt gebruik gemaakt van een geautomatiseerde HPLC techniek met een relatieve korte doorlooptijd. Het definitief vaststellen van de aard van de variant gebeurt door middel van bevestiging door een alternatieve techniek.

### **Sikkelceltest**

De sikkelceltest is zowel positief in geval van dragerschap van SCZ als in geval van een vorm van de ziekte zelf. Hij kan snel en goedkoop uitgevoerd worden en kan dienen als bevestigingstest voor een vermoedelijk vastgestelde HbS variant.

### **DNA diagnostiek**

Voor SCZ is de DNA techniek eigenlijk uitsluitend van belang in het kader van antenatale diagnostiek. Omdat de mutatie die HbS veroorzaakt een unieke puntmutatie is, volstaat in geval van dragerschap van beide ouders van HbS een eenvoudige PCR test, uitgevoerd op het met chorionvillusbiopsie verkregen DNA van de foetus, afgenomen rond de 10<sup>e</sup> zwangerschapsweek. Indien één van beide ouders drager is van HbS en de andere van HbC, is dit eveneens eenvoudig, aangezien ook bij HbC sprake is van een unieke puntmutatie. In geval van gecombineerd dragerschap van HbS en  $\beta$ -thalassemie, dient de  $\beta$ -thalassemie mutatie bij voorkeur vóór de zwangerschap bekend te zijn, aangezien hiervan meer dan 200 puntmutaties en/of gen deleties bekend zijn. Deze  $\beta$ -thalassemie mutaties kunnen door middel van het bepalen van de volgorde van de DNA basenparen (sequencing) opgespoord worden. Vervolgens kan de dan bekende mutatie bij het nog ongebooren kind bekeken worden met PCR met allel-specifieke primers. Antenatale diagnostiek van hemoglobinopathieën is in Nederland voorbehouden aan het Klinisch Genetisch Centrum van het Leids Universitair Medisch Centrum.

## **Behandeling**

Op de website van de NVK ([www.nvk.nl](http://www.nvk.nl) onder Leidraad sikkelcelziekte) vindt u de behandeladviezen voor acute en chronische complicaties die zich kunnen voordoen bij kinderen en volwassenen met sikkelcelziekte.

### **Algemene adviezen, symptomatologie en complicaties**

Alle patiënten verdienen een nauwgezette, minimaal jaarlijkse, controle in een centrum dat gespecialiseerd is in sikkelcelziekte. Aandacht wordt hierbij besteed aan het aantal en aard van de crises, ziekenhuisopnames, eventuele bloedtransfusies, aan dyspnoe klachten, gewrichtsklachten en compliance t.a.v. medicatie. Tevens wordt aanvullend onderzoek verricht naar orgaancomplicaties (o.a. transcраниële doppler (TCD) van de hersenvaten ter preventie van herseninfarctering).

Penicilline profylaxe is een essentieel onderdeel van de onderhoudsmedicatie ter preventie van infecties door gekapselde bacteriën (meningokok, pneumokok) en wordt gegeven tot het 12<sup>e</sup> levensjaar; daarna wordt overgegaan op 'on demand' gebruik. Eveneens essentieel zijn de aanvullende Pneumokokken vaccinatie met een 23 valent vaccin.

Behandeling van een pijnlijke vaso-occlusieve crisis is gericht op snelle, adequate pijnstilling en ruime hydratatie (**Zie Acute kaart Sikkelcelcrise**). Bij een persisterende vaso-occlusieve crisis of complicaties kan o.a. ook een erythrocytentransfusie geïndiceerd zijn.

Bij een acute chest syndroom of een acuut cerebrovasculair accident (CVA) dient snel en adequaat gehandeld te worden (**Zie Acute kaart Acute Chest syndroom bij sikkelcelziekte**).

In overleg met een kinderhematoloog kan, bij regelmatige vaso-occlusieve crises, doorgemaakt acuut chest syndroom of ernstige hemolyse, gestart worden met hydroxycarbamide/

Na een doorgemaakt herseninfarct (cerebrovasculair accident) of bij aangetoonde vernauwing van de hersenvaten o.b.v. transcranieel doppler onderzoek en bevestigd door MRI/MRA; zal er (uitsluitend door een kinderhematoloog) gestart dienen te worden met een chronisch transfusie beleid met op den duur ijzerchelatie therapie. Ook kan in dergelijke gevallen een stamceltransplantatie (SCT) overwogen worden.

Priapisme is een op kinderleeftijd weinig voorkomende klacht. Deze complicatie dient beschouwd te worden als een sikkelcelcrise en als zodanig in eerste instantie behandeld te worden.

Bij klachten die meer dan 4 uur aanhouden is een acuut consult van de kinderuroloog aangewezen.

## Overig

**Penicilline profylaxe** is een essentieel onderdeel van de onderhoudsmedicatie van kinderen i.v.m. de functionele asplenie van SCZ patiënten:

- vanaf de 4<sup>e</sup> maand tot en met het 1<sup>e</sup> jaar 15 mg/kg/dag in 2 doseringen oraal;
- vanaf het 1<sup>e</sup> tot en met het 4<sup>e</sup> jaar: 2 dd 125 mg oraal;
- vanaf het 5<sup>e</sup> jaar tot 12 jaar: 2 dd 250 mg oraal;
- vanaf het 12<sup>e</sup> jaar: in geval van febris e.c.i.: direct starten met Augmentin: 3 dd 500/125 mg oraal gedurende 1 week
- maatregelen zoals vermeld in de Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie ([www.rivm.nl](http://www.rivm.nl).)

**Vaccinaties:** Kinderen volgen de landelijke richtlijnen van het Rijks Vaccinatie Programma (RVP) voor hun vaccinaties. Daarnaast gelden de volgende afspraken i.v.m. de functionele asplenie:

- eenmalig Hib en meningokokken C vaccinatie, indien niet volgens het RVP gevaccineerd
- **ongeconjugeerde, 23 valente pneumokokkenvaccinatie op de leeftijd van 2 jaar; eerstvolgende na 3 jaar en daarna elke 5 jaar herhalen**
- Overweeg hepatitis B vaccinatie bij frequente bloedtransfusies, indien niet gevaccineerd.
- Gewenst: jaarlijkse influenzavaccinatie; vanaf de leeftijd van 4 jaar

## Bloedtransfusie en ijzerstapeling

- Bloedtransfusie. Doel: om het HbS % te reduceren en/of het zuurstofdragend vermogen te vergroten. In het algemeen geldt dat men terughoudend moet zijn met transfusies bij kinderen met sikkelcelziekte vanwege de kans op -alloimmunisatie, de toename van hyperviscositeit en secundaire ijzerstapeling. Alle kinderen met sikkelcelziekte dienen ABO, Rhesus, Kell, Duffy, Kidd en MNS compatibel bloed getransfundeerd te krijgen en tevens parvovirus-B19 veilig (tenzij zij een serologisch aangetoonde infectie met dit virus hebben doorgemaakt).

Indicaties voor *transfusie* zijn:

- Toegenomen anemie ten opzichte van de steady-state waarde (bij aplastische crisis, hyperhemolytische crisis, milt- of leversequestratie, verlies) met klinische symptomen, koorts en/of zuurstofbehoefte
- Acute chest syndroom
- Cerebrovasculair accident (CVA)
- Profylaxe CVA bij intracraniële vaatstenosering
- Levercrisis met SCZ gerelateerde intrahepatische cholestase (SCIC)

- Langdurige (>7 dagen) en therapie resistente vaso-occlusieve crisis
- Multiorgaan falen
- Laag-, medium\*- en hoog risico operatieve ingrepen<sup>4</sup>
- Frequente crises ondanks hydroxyureum
- Priapisme >4 uur bestaand? (indicatie omstreden!)

\* Tot medium risk behoren o.a: ATE, cholecystectomie en gewrichtsvervanging

Mogelijkheden voor transfusie zijn: enkelvoudige (= top-up) transfusie, wisseltransfusie: handmatig of geautomatiseerd (= erythrocytaferese), hypertransfusieschema (= maandelijks toediening van enkelvoudige transfusie of maandelijks erythrocytaferese). Bij een wisseltransfusie of hypertransfusieschema wordt in het algemeen gestreefd naar een HbS gehalte <30%.

Indicaties voor *wisseltransfusie* zijn:

- Acute chest syndroom met dreigende respiratoire insufficiëntie
- Symptomatisch CVA
- Levercrisis met SCZ gerelateerde intrahepatische cholestase (SCIC)
- Multiorgaan falen
- Hoog risico operatieve ingreep (cardiothoracale- en neurochirurgie)
- Een hypertransfusieschema ('top-up') of wisseltransfusie/erythrocytaferese (iedere 4 weken) kan overwogen worden voor patiënten met zeer frequente crises en ernstige belemmering in hun functioneren of na ernstige complicaties. Bedenk echter dat de indicatie altijd tijdelijk moet zijn, dat het een risicovolle behandeling is en dat er HLA-alloimmunisatie kan optreden. De indicatiestelling tot een dergelijke behandeling ligt altijd bij de kinderhematoloog.
- Secundaire ijzerstapeling door een hypertransfusieschema dient te worden behandeld met ijzerchelatie therapie, en zal worden opgestart door de kinderhematoloog, in het algemeen bij een ferritine waarde > 1000 ug/L. De mate van ijzerstapeling wordt o.a. gemonitord door ferritine waarden, hoewel deze onbetrouwbaar kunnen zijn. MRI T2\* onderzoek van hart, lever en eventueel pancreas wordt tegenwoordig in de expertisecentra gebruikt om ijzerstapeling en de effecten van ijzerchelatietherapie te objectiveren.

**Hydroxyureum (= hydroxycarbamide)**

Hydroxyureum is een cytostaticum met myelosuppressieve werking. Het geeft aanleiding tot verhoging van het HbF gehalte, het voornaamste werkingsmechanisme bij de behandeling van sikkelcelziekte. Doordat het ook de expressie van adhesiemoleculen vermindert (waardoor verminderde binding van sikkelcellen aan het endotheel) en een daling van het aantal bloedplaatjes en witte cellen veroorzaakt, kan het ook werkzaam zijn bij patiënten die geen HbF stijging vertonen.

Indicaties voor behandeling met hydroxyureum zijn:

- Recidiverende pijnlijke crises (met of zonder noodzaak tot opname)
- Ernstige anemie/hemolyse, waarvoor herhaaldelijk bloedtransfusies noodzakelijk zijn
- Doormaken van acute chest syndroom
- Doormaken CVA bij onmogelijkheid van transfusieschema
- Profylaxe van sommige lange termijn complicaties
- Reductie van transfusie behoefte bij kinderen met chronisch transfusieschema

De indicatiestelling dient door een kinderhematoloog in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden; controle op toxiciteit kan een gedeelde verantwoordelijkheid zijn van het centrum en het algemene ziekenhuis. Tegenwoordig wordt al bij kinderen vanaf 1 jaar met de behandeling gestart.

Hydroxyureum capsules à 500 mg of: Siklos® in 4-en deelbare tablet à 1000 mg of tablet à 100 mg. Sommige apotheken kunnen een orale suspensie bereiden.

Dosering:

Van 15–35 mg/kg/dag in 1 dosis. Starten met dosering van 15–20 mg/kg en laboratorium controle: voor start, na 6 weken, bij 3 maanden en 6 maanden, daarna elke 6 maanden. Zo nodig iedere 6 weken ophogen tot maximaal 35 mg/kg op geleide van kliniek en lab (leukocyten  $>2 \times 10^9/L$  en trombocyten  $>80 \times 10^9/L$ ). Streefwaarde HbF  $>15\%$ .

Bijwerkingen:

Pancytopenie (bij patiënten met sikkelcelziekte treedt juist vaak een stijging van het hemoglobinegehalte op!), stomatitis, gastrointestinale klachten, huiduitslag, leverenzymstoornissen, passagère nierfunctiestoornis, alopecia (zelden), hoofdpijn, duizeligheid, desoriëntatie (incidenteel), teratogeniciteit.

Contra-indicatie:

- Zwangerschap of zwangerschapswens

## **Preventie van een cerebrovasculair incident (CVA)**

Wanneer er bij herhaling afwijkende TCD uitslagen zijn, is er na MRI/MRA onderzoek dat de vaatstenose(s) bevestigd, een indicatie voor een chronisch transfusieschema. Hierbij streeft men naar een HbS percentage  $\leq 30\%$ . Op den duur zal er door de kinderarts-hematoloog gestart worden met ijzerchelatie therapie om de complicaties van ijzerstapeling te voorkomen (zie boven).

Een alternatieve behandeling voor een chronisch transfusieschema bij een aangetoonde vaatstenose is het ondergaan van een stamceltransplantatie.

## **Valkuilen**

Het is van belang rekening te houden met mogelijke recente bloedtransfusies wanneer men een hemoglobinopathie wil diagnosticeren. In ieder geval dient de bloedtransfusie  $> 4$  maanden geleden te zijn voor een betrouwbare uitslag.

De sikkelceltest is zowel positief in geval van dragerschap van SCZ als in geval van een vorm van de ziekte zelf. Diagnostisch is een Hb typering d.m.v. de HPLC methode.

Hoewel compound heterozygote vormen van SCZ vaak een milder verloop hebben verschilt de behandeling tussen de verschillende vormen van SCZ niet.

## **Literatuur**

1. Peters M, Fijnvandraat K, van den Tweel XW, Garre FG, Giordano PC, van Wouwe JP, et al. One-third of the new paediatric patients with sickle cell disease in The Netherlands are immigrants and do not benefit from neonatal screening. *Arch. Dis Child* 2010;95(10):822-5.
2. Heijboer H, Peters M. Diagnostiek van sikkelcelziekte. *Tijdschr voor Hematol* 2009;2:50-55.
3. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21:37-47.
4. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-31.
5. 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.
6. Richtlijn bloedtransfusie 2011 (4<sup>e</sup> herziening). [www.CBO.nl/bloedtransfusie](http://www.CBO.nl/bloedtransfusie).

7. Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie. RIVM, februari 2012. [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl).
8. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117(20):5297-305.doi:10.1182/blood-2010-11-261834. Review.
9. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(11):1154-65.
10. Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. Review. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(2):365-71.
11. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811-20.

### **Keywords**

sikkelcelziekte, hemoglobinopathie, diagnostiek, hielprikscreening, HPLC, behandeling, crisis

### **Websites**

[www.nvk.nl](http://www.nvk.nl) (Leidraad Sikkelcelziekte)

[www.sikkelcel.nl](http://www.sikkelcel.nl)

[www.cyberpoli.nl](http://www.cyberpoli.nl)

[www.hbp.info.com](http://www.hbp.info.com)

[www.erfocentrum.nl](http://www.erfocentrum.nl)

[www.rivm.nl/hielprik](http://www.rivm.nl/hielprik)

[www.screening.nhs.uk/sickleandthal](http://www.screening.nhs.uk/sickleandthal)