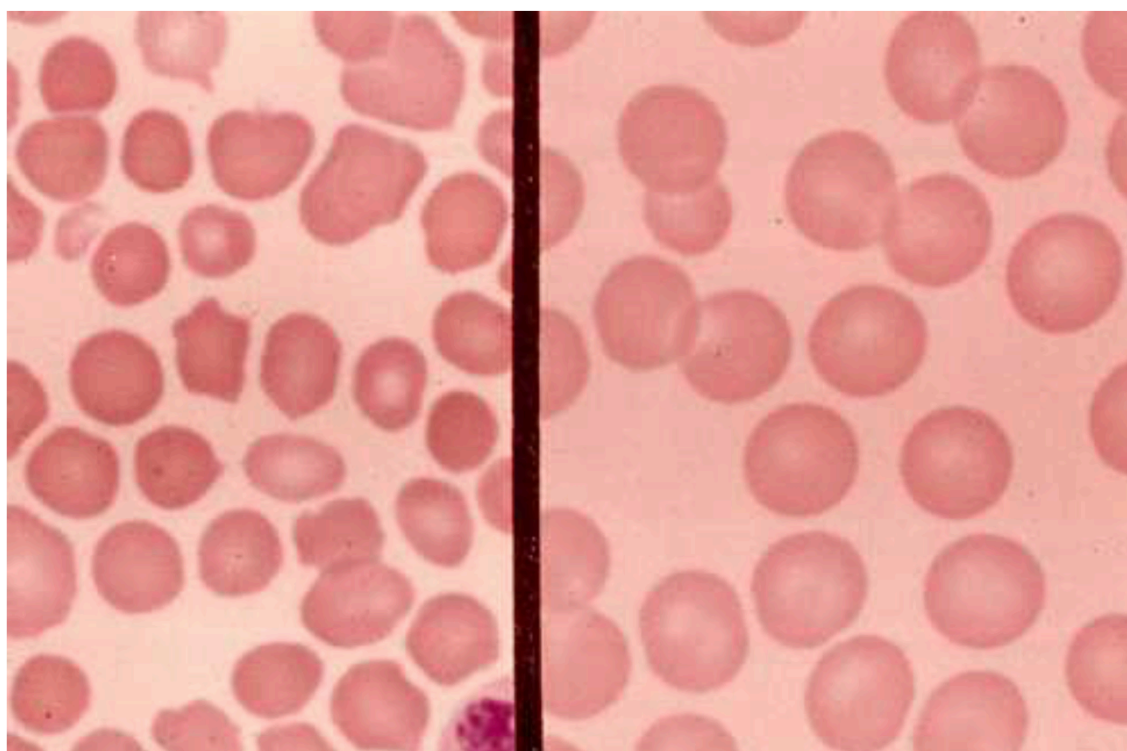




Titel:	Hereditær sfærocytose HS
Forfattergruppe:	Birgitte Lausen, Tania Masmias, Mimi Kjærsgaard, Marianne Hoffmann, Malgorzata Wason, Mathias Rathe, Peder Wehner, Steen Rosthøj, Andreas Glenthøj, Torben Stamm Mikkelsen, Pernille Wendtland, Henrik Hasle
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatologisk onkologisk udvalg
Tovholders navn og mail:	Henrik Hasle. Email: hasle@dadlnet.dk

Hereditær sfærocytose, HS



Hereditær sfærocytose

Normal

HERIDITÆR SFÆROCYTOSE, HS	1
RESUME	2
BAGGRUND	2
SYMPTOMER OG OBJEKTIVE FUND	3
DIFFERENTIALDIAGNOSE	4
UNDERSØGELSER	4
BEHANDLING	5
MONITORERING	7
REFERENCER	7
INTERESSEKONFLIKT	8
APPENDIX	8



Resume

HS er den hyppigste, arvelige hæmolytiske anæmi i Nordeuropa

Neonatalt kan der optræde så svær icterus, at det kræver udskiftningstransfusion, men dermed er det ikke sikkert, at det senere kliniske forløb vil blive svært.

På mistanke om hæmolytisk anæmi tages: Hgb, MCHC, MCV, reticulocytter, s-bilirubin, s-haptoglobin, LDH, blodudstrygning og Coombs test. Ved kendt familiær HS kan blodudstrygning og Coombs undlades.

Hos nyfødte med HS hos førstegrads slægtning er der ikke indikation for at undersøge navlesnorsblod for Hb niveau, da Hb ved HS er normalt ved fødslen.

Hb og bilirubin bør undersøges dag 2 da hæmolyse allerede her kan være udtalt. Kontrol igen efter 3 uger. EMA og ektacytometri kan foretages på navlesnorsblod.

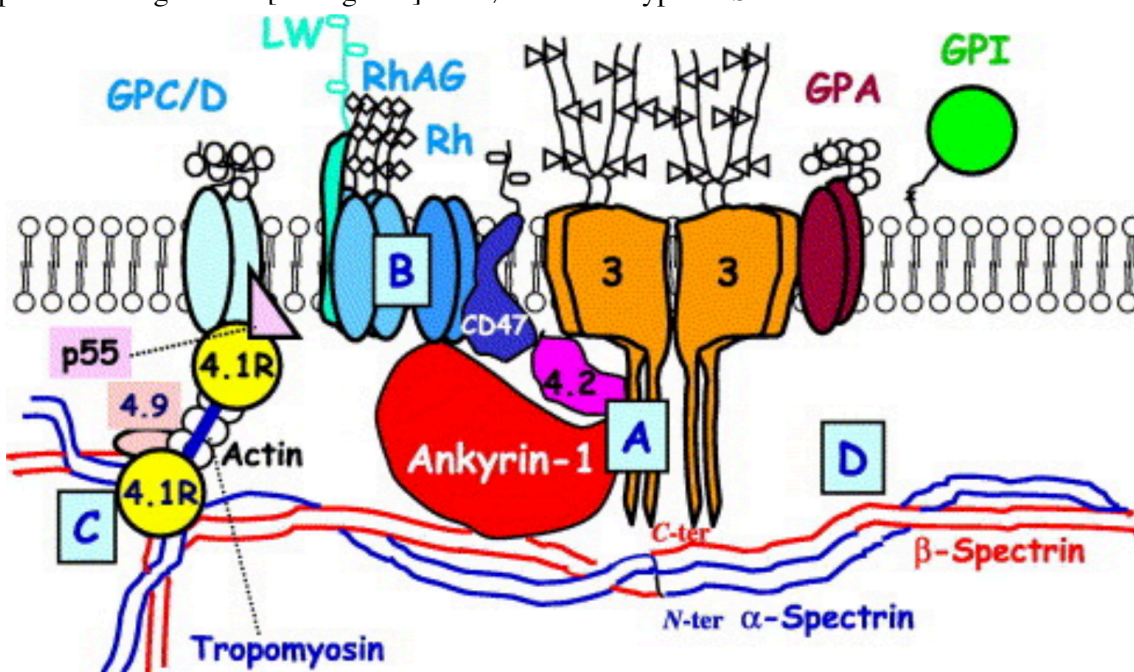
Baggrund

Definitioner og nomenklatur

Sfærocytose betegner tilstande med forekomst af sfæriske erythrocytter i blodet. Det ses blandt andet ved forskellige hæmolytiske anæmier, specielt autoimmun hæmolytisk anæmi, og kan i den forbindelse være forbigående. Denne instruks omhandler de arvelige tilfælde af sfærocytose, som skyldes proteinændringer i erythrocytmembranen.

Patogenese

Erythrocyttens cytoskelet er abnormt ved HS på grund af en medfødt ændring i et af flere proteiner. Det medfører at erythrocytter vanskeligt opretholder normale facon og hurtigere lyserer. Erythrocytterne mister med tiden små bidder af overflademembranen. For at kunne rumme samme indhold i en mindre overflade må de antage sfærisk form, hvorved erythrocytterne bliver mindre smidig. Det hyppigste fund er reduceret mængde af α eller β -spektrin, men også defekter i andre membranproteiner som, ankyrin, protein 4.2 og bånd 3 [A i figuren] kan føre til fænotypen HS.



Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. Blood Rev. 2007, 21(1), 1-20

β Spektrin er nøglekomponenten ved at danne par med α spektrin for at danne en heterodimer. Det har bindingssteder for ankyrin og protein 4.1. De almindeligste defekter hænger sammen med spektrin

(α og/eller β), ankyrin, bånd 3 protein og protein 4.2. Selvom protein 4.1 abnormitet og spektrinmutationer oftest hænger sammen med hereditær elliptocytose, er der en undergruppe af hereditær sfærocytose, som har β -spektrin mutant proteiner med defekt interaktion med protein 4.1.

Forekomst

HS er den hyppigste, arvelige hæmolytiske anæmi i Nordeuropa og diagnosticeres i den kaukasiske befolkning med en hyppighed på 1:5000 og 1:2000, hvis man inkluderer subkliniske tilfælde. Der er kun beskrevet få tilfælde blandt negroide.

Genetik

80 % af alle patienter med HS udviser en autosomal dominant arvegang og resten er recessive former, som ofte har et sværere forløb. De fleste af de rapporterede genmutationer i HS er ”private” eller sporadiske tilfælde, dvs. de er specifikke for en familie eller findes hos nogle få familier fra forskellige lande. Påvisning af mutationer er normalt ikke indiceret ved diagnosen HS. Mutationsundersøgelser kan dog teoretisk anvendes til at bekræfte en recessiv eller non-dominant HS, når begge forældre har normal hæmatologi. De fleste recessive tilfælde af HS skyldes sammensat heterozygoti for to forskellige mutationer.

Symptomer og objektive fund

Kliniske forløb

Det kliniske spektrum af HS varierer fra asymptomatisk til udtalt anæmi med kronisk transfusionsbehov. De milde tilfælde kan være udiagnosticerede indtil sygdommen afsløres ved en familieundersøgelse, uventet påvisning af galdesten eller splenomegali i voksenalderen. Infektionsudløste anæmiske kriser (parvovirus B-19, EBV) optræder i reglen i barndommen, men kan dog debutere i voksenalderen og afsløre en hidtil uerkendt HS.

Neonatalt kan der optræde så svær icterus, at det kræver udskiftningstransfusion, men dermed er det ikke sikkert, at det senere kliniske forløb vil blive svært. En del nyfødte med HS kan udvikle svær anæmi få dage efter fødslen.

Anæmi

Mange HS patienter har kompenseret anæmi med reticulocytose, hyperbilirubinæmi, let splenomegali, men intet transfusionsbehov. Nogle få har behov for et par transfusioner i første leveår, hvor erythropoietinrespons er svagt. Senere kan et forbigående transfusionsbehov ses ved infektion eller graviditet. Et konstant transfusionsbehov er meget sjældent.

Splenomegali

Graden af splenomegali varierer fra individ til individ lige som anæmien gør, selv hos patienter fra samme familie. Der er intet der tyder på at risikoen for miltruptur er større ved HS end hos andre personer.

Sygdommens sværhedsgrad

Hæmoglobin, reticulocytal og bilirubin kan bruges til at graduere sygdommens sværhedsgrad og vejlede med hensyn til behovet for splenektomi (se tabel). Vurderingen bør baseres på analyser foretaget på flere tidspunkter uden interkurrent sygdom. Inddelingen korrelerer til spektrinindholdet i erythrocytmembranen. De kliniske manifestationer forsvinder efter splenektomi hos flertallet af patienter, men vedvarer hos en lille andel, som fortsat har moderat anæmi og kan få behov for transfusion f.eks. ved infektion.

Differentialdiagnose

Ved negativ familieanamnese er autoimmun hæmolytisk anæmi den vigtigste differentialdiagnose. Andre muligheder er elliptocytose og stomatocytose, som afklares i udstryg eller ved ektacytometri.

Undersøgelser

Diagnostiske undersøgelser

Den primære udredning på mistanke om hæmolytisk anæmi omfatter: Hb, MCHC, MCV, reticulocytter, bilirubin, haptoglobin, LDH, blodudstrygning og Coombs test.

Ved kendt familiær HS kan blodudstrygning og Coombs undlades.

Forhøjet reticulocytaltal og bilirubin eventuelt med nedsat hæmoglobin og forekomst af mikrosfærocytter i blodudstrygning er karakteristiske fund, men behøver ikke være til stede. Øget MCHC (> 22,3 mmol/l) sammen med RDW (red cell distribution width > 14) er nærmest patognomonisk for sfærocytose. Reticulocytose regnes for den mest sensitive parameter for hæmolyse.

Definitiv diagnose stilles ved en af følgende undersøgelser:

1. Osmotisk gradient ektacytometri
2. EMA-bindingsundersøgelse (eosin-5-maleimid, E-Band 3 anion transport protein)

Prøverne rekvireres ved at bestille en eller begge af disse analyser:

- NPU28208 Band 3 transportprot;Ercc(B) (EMA)
- Ektacytometri

Blodprøven sendes efter aftale i EDTA til ét af nedenstående laboratorier:

- Hæmatologisk laboratorium, Herlev <http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprover-og-biokemi/Til-fagfolk/analysefortegnelsen/Biokemi/>
- Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital <http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/blodprover-og-biokemi/Til-fagfolk/analysefortegnelsen/Biokemi/>

På Herlev udføres i første omgang ektacytometri, som har den bedste sensitivitet/specificitet for HS og tillader samtidig diagnostisk af de fleste andre membranopatier (stomatocytose, elliptocytose m.v.). Ektacytometri kan dog ikke skelne sfærocytter ved immunhæmolyse fra sfærocytter ved HS. I tvivlstilfælde suppleres med EMA-test.

I Aarhus udføres kun EMA test, som er tilstrækkelig ved mistanke alene om sfærocytose. Hvis prøvens resultat er inkonklusiv sendes ny prøve til Herlev til undersøgelse med ektacytometri.

EMA-test svares som en ratio:

- < 0,80 forenelig med HS, 0,80-0,85 inkonklusiv, > 0,85 ikke forenelig med HS.

De sjældne tilstande South-East Asian ovalocytose, arvelig pyropoikilocytose, cryohydrocytose og congenital dyserythropoietic anemia type II kan ikke skelnes fra HS ved EMA.

Osmotisk resistens betragtes i dag som obsolet.

Udredningsanbefalinger:

1. Hos nyfødte med HS hos førstegrads slægtning er der ikke indikation for at undersøge navlesnorsblod for Hb niveau, da Hb ved HS er normalt ved fødslen. Hb og bilirubin bør

undersøges dag 2 da hæmolyse allerede her kan være udtalt. Hæmolysekontrol igen efter 3 uger. EMA kan foretages på navlesnorsblod.

2. Nydiagnosticerede patienter med en familieanamnese med HS, typisk klinik (splenomegali) og laboratorieundersøgelser (sfærocytter, øget MCHC og reticulocyttter) behøver ikke yderligere undersøgelser.
3. Diagnosen HS kræver ikke genetisk undersøgelse. På Herlev udføres ved behov et bredt gensekvensteringspanel for hereditær hæmolyse (membranopatier, enzymopatier, hæmoglobinopatier), hvilket primært er relevant i udredningen af hereditær anæmi, hvor diagnosen ikke er oplagt efter EMA/ektacytometri.

Behandling

Personer med HS har behov for en individualiseret behandling. Dels er de kliniske manifestationer meget forskellige fra person til person, dels tolererer forskellige personer de samme symptomer forskelligt.

Folinsyretilskud

Patienter med kronisk hæmolyse er traditionelt blevet behandlet med folinsyre. Evidensen for at det er nødvendigt er sparsom. Der findes kun få rapporter om megaloblastisk anæmi i forbindelse med HS. Dosisanbefalingerne varierer fra 100 µg/kg/dag til 5 mg dagligt. WHO anbefaler at raske børn får 3.3 – 3.6 µg/kg/dag. Normal kost indeholder væsentlig mere folinsyre. Formentlig er folinsyretilskud ikke nødvendigt ved mild HS.

Ved moderat og svær hæmolyse (f.eks. reticulocyttter > 2 - 300 x 10⁹/L) anbefales folinsyretilskud. Folinsyre findes som tabletter (Folimet) à 1 mg og 5 mg. Et praktisk regime er at give tablet folinsyre à 5 mg, ½ tablet daglig (eller 1 tablet 1-2 gange per uge) fra 2 til 5 års alderen og derefter 1 tablet daglig.

Transfusionsbehandling

Aplastisk krise

Ved Parvo B19 infektioner kan der udvikles en massiv reticulocytopeni, som følge af et kort ophør af erythropoiesen. Pga. den forkortede erythrocytlevetid kan der opstå en betydelig anæmi på få dage (aplastisk krise). Andre vira (fx EBV) kan også forårsage forbigående erytroid hypoplasi, men oftest ikke så udtalt som parvo B19 virus. Det kan være en hjælp for familien, hvis man kan sige sikkert om det drejede sig om et parvo virus B19 udløst hæmoglobinfall. Derfor er det indiceret at kontrollere parvo virus B19 IgM ved mistanke.

Splenektomi

Klassifikation af sfærocytose og kliniske indikationer for splenektomi

Modificeret fra Eber et al. J Pediatr. 1990, 177, 409-11.

Klassifikation	Træk	Mild	Moderat	Svær
Hæmoglobin (mmol/l)	Normal	6,8-9,3	5 – 7,5	3,7 - 5
Reticulocytaltal (10 ⁹ /l)	Normal	150-300	>300	>500
Bilirubin (µmol/l)	< 17	14-34	> 34	> 51
Spektrin pr erythrocyt	100%	80-100%	50-80%	40-60%
Splenektomi	Ikke nødvendig	Normalt ikke nødvendig i barn- og ungdom	Nødvendig i skolealder før pubertet	Nødvendig. Vent til 6 års alderen hvis muligt

*Spektrinværdierne er oplyst til orientering. Analysen er ikke nødvendig.

Fordele ved at splenektomere: Undgå symptomer på anæmi og gulsot. Reducere risiko for pigmentgaldesten og risiko for akut anæmi, som kræver transfusion.

- **Ulemper ved splenektomi:** Risiko for sepsis med kapselbærende bakterier, venøse thromber (i splanchnicusgebetet i den postoperative periode, senere i lunger), samt risiko for arterielle og venøse tromboser kardialt og intrakranielt (mulig livslang risiko). I en undersøgelse havde non-splenektomerede HS personer overraskende meget færre thromboemboliske tilfælde end deres slægtninge uden HS (Schilling et al.). Patienter med stomatocytose har en særlig høj risiko for tromboser efter splenektomi, hvilket understreger vigtigheden af den diagnostiske sikkerhed af HS før splenektomi.

Tidspunkt for splenektomi

Tre forhold taler afgørende for at udskyde splenektomi, selv i de sværeste tilfælde af hæmolyse, til efter treårsalderen. For det første er risikoen for fatal sepsis efter splenektomi størst i de første leveår, og i de første få år efter splenektomi. For det andet aftager transfusionsbehovet efter de første leveår. For det tredje kan den 23-valente pneumokokvaccine først anvendes efter 2 års alderen. Langt de fleste børn kan vente med splenektomi til skolealderen og oftest til 12 års alderen.

Vaccinationer

I god tid, og mindst 14 dage før splenektomi skal der gives 23-valent pneumokokvaccine (PPV23). PCV13 naive børn og voksne vaccineres med PCV13 x 1, otte uger forud for vaccination med PPV23. Titerkontrol er ikke indiceret før splenektomi.

Der anbefales 4 valent konjugeret meningokokvaccine mod gruppe A, C, W135 og Y samt den proteinbaserede vaccine mod MenB.

Årlig influenza vaccine, for at beskytte mod sekundær pneumokokinfektion, bør diskuteres

Det skal sikres før splenektomi, at der er foretaget Hib vaccination. Ikke-vaccinerede anbefales vaccineret med en enkelt dosis.

Der findes ingen specifikke anbefalinger vedrørende vaccinationer i forbindelse med subtotal splenektomi, så indtil videre må det tilrådes, at disse personer vaccineres som ved total splenektomi. Hvert 5. år bør der foretages kontrol af pneumokok og meningokoktitre og evt. revaccination (Epinyt uge 40 2014).

Splenektomiteknik

Splenektomi kan ofte foretages laparoskopisk, selv ved store milte.

Splenektomikort

Personen bør udstyres med et "Splenektomikort", med vaccinationsdatoer og vejledning ved feber. Kortet kan rekvireres i Ordremodtagelsen, Statens Serum Institut, bestillingsnummer 1000017, som er anført på blanket 6. Appendix 1 er en vejledning til forældre/ patient samt et Splenektomikort.

Cholecystektomi sammen med splenektomi?

Ved symptomatiske galdesten foretages cholecystektomi samtidig med splenektomi. Ved asymptomatisk galdesten kan man nøjes med at fjerne galdestenene og efterlade galdeblæren. Der bør udføres ultralydsundersøgelse for galdesten før splenektomi. Hvis der påvises pigmentsten bør de fjernes samtidig med splenektomien. Efter splenektomi dannes der ikke pigmentsten.

Infektionsrisiko og antibiotikabehandling

Selv efter præoperativ vaccination mod kapselbærende bakterier og efterfølgende penicillinprofylakse kan man ikke eliminere risikoen for postsplenektomi-sepsis. Risikoen er størst hos de yngste børn (< 2 år gamle) og i tiden kort efter splenektomien. Forældre og patienter skal oplyses om den lille, men livslange risiko for voldsom sepsis efter splenektomi og patienten bør udstyres med et ”Splenektomikort”. På splenektomikortet skal patienten opfordres til ved feber over 38 °C at tage V-penicillin 50 mg/kg fordelt på tre doser dagligt. Hos børn over 40 kg og voksne betyder det 800 mg tre gange dagligt. Penicillin tages til feberen er væk og mindst en uge.

Postsplenektomi antibiotikaprofylaksens varighed

Der er varierende holdning til varigheden af antibiotikaprofylaksen. I Storbritannien anbefaler man generelt en livslang antibiotikaprofylakse efter splenektomi selvom virkningen ikke er bevist. I USA og Canada anbefales antibiotikaprofylakse op til 5 års alderen eller 1–2 år efter splenektomi. På trods af gennemført vaccination og profylakse forekommer der sepsisdødsfald efter splenektomi. I Danmark anbefales ikke kontinuerlig profylakse, men udelukkende profylakse ved feber. Det gælder resten af livet.

Postsplenektomi trombocytose og tromboserisiko

Der kan komme en betragtelig stigning i trombocytallet ($>2000 \cdot 10^9/L$) umiddelbart efter splenektomi. Det er selvbeholdende og indebærer ikke nogen tromboserisiko, men moderat trombocytose kan persistere i mange år.

Monitorering

Ambulante kontroller. Hyppighed og indhold.

Ikke splenektomerede

Når diagnosen er stillet er formålet med de første kontroller at vurdere barnets trivsel og niveauet af hæmolyse (reticulocytal, Hb, bilirubin) samt at sikre sig, at forældrene kan vurdere barnet. Familien skal informeres om risikoen for svær aplastisk krise ved parvovirus B19 infektion. Asymptomatiske børn med mild hæmolyse kan derefter kontrolleres med to års mellemrum. Andre børn bør kontrolleres årligt og børn med svær hæmolyse bør kontrolleres hyppigere. Der bør udføres ultralydsundersøgelse for galdesten før splenektomi. Hvis der påvises pigmentsten bør de fjernes samtidig med splenektomien. Personer, som ikke mere har hæmolyse efter splenektomi behøver ikke yderligere ultralydskontrol. Voksne, som ikke er splenektomeret, kan med en kronisk anæmi have øget jernabsorption (normalt er dette ikke et problem; fænomenet er mest udtalt ved ineffektiv erythropoiesis). Der er risiko for svær jernbelastning, hvis der samtidig er heterozygoti (og naturligvis også homozygoti) for mutation i hæmokromatosegenet (HFE). MCV kan ikke altid afsløre jernmangel ved HS. Derfor bør ferritin kontrolleres et par gange i løbet af barnealderen.

Splenektomerede

Splenektomerede uden hæmolyse kan afsluttes fra hospitalskontrol og henvises til egen læge med henblik på forsat penicillinprofylakse ved feber og pneumokok og meningokoktiterkontrol.

Referencer

- Bolton-Maggs, P.H.B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol* 2011; 156, 37–49
- Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev* 2007;21:1-20

Eber S, Lux SE. Hereditary Spherocytosis—Defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol* 2004; 41: 118-141.
Schilling RF et al. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1289.
Price VE et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 597–603.

Interessekonflikt

Ingen

Appendix

Forældre/patient information om splenektomi.

Splenektomi betyder fjernelse af milten ved operation.

Milten spiller en rolle i immunforsvaret med bekæmpelse af bakterielle infektioner.

Når man har fået fjernet milten er risikoen øget for alvorlige infektioner, fremkaldt af nogle bestemte bakterietyper. Dette gælder hele livet, dog er det mest udtalt hos børn og i den første periode efter splenektomien.

For at reducere risikoen for de alvorlige infektioner skal man være vaccineret forud for en planlagt operation. De sædvanlige børnevaccinationer suppleres derfor med en vaccine rettet mod pneumokokker og meningokokker. Hvis milten fjernes akut gives vaccinationerne hurtigst muligt bagefter.

Vaccinationerne reducerer risikoen for at få svære infektioner, men de fjerner ikke risikoen helt. Derfor er det nødvendigt at tage penicillin når temperaturen er over 38 °C som 50 mg/kg fordelt på tre doser dagligt. Hos børn over 40 kg og voksne betyder det 800 mg tre gange dagligt. Penicillin tages til feberen er væk og mindst en uge.

Der bør ved mindste tvivl straks søges læge for at sikre sig at infektionen er under kontrol.

Ved penicillinallergi anbefales erythromycin 30 mg/kg fordelt på tre doser dagligt.

Hvert 5. år skal der kontrolleres pneumokok og meningokoktitre, dvs. tjekkes om den pneumokokvaccine og meningokokvaccine, som blev givet før splenektomien, stadigvæk er virksom. Dette kontrolleres ved en blodprøve hos egen læge. Når svaret foreligger, kan egen læge gentage vaccinationen, når det er påkrævet.

Ved planlagte udlandsrejser er det godt at rådføre sig med sin egen læge mhp. relevante supplerende vaccinationer og fx malaria forebyggelse. Penicillin skal medbringes på rejsen med vejledende dosering.



Ligeledes skal hudafskrabninger specielt opståede i forbindelse med insekt-/hundebid tilses af sundhedspersonale og evt behandles med penicillinpræparater.