

Sicklecellanemi ger skiftande symtombild och hög morbiditet

Allvarlig prognos vid världens vanligaste genetiska sjukdom

CHRISTIAN KJELLANDER, specialläkare, doktorand, institutionen för medicin, Karolinska institutet; Hematologiskt centrum christian.kjellander@karolinska.se

MARIA KB SENNSTRÖM, med dr, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; kvinnokliniken

VIVEKA STILLER, bitr överläkare, klinisk immunologi och transfusionsmedicin

ANNA ÅGREN, med dr, överläkare, institutionen för medicin, Karolinska institutet; koagulationsmottagningen, Hematologiskt centrum; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Sicklecellanemi är världens vanligaste genetiska sjukdom [1]. Hos patienter med sicklecellanemi är båda betakedjorna i hemoglobinet muterade (Figur 1). Att vara anlagsbärare och ha endast en muterad betakedja är ett benigt tillstånd som nästan aldrig ger symtom. Vid sicklecellanemi bildas polymeriserat hemoglobin (Hb), vilket deformerar erythrocyten (Figur 2). Erythrocytens flexibilitet försämras, dess livslängd förkortas, och de små kärlen i kroppen riskerar att ockludera [2].

Sjukdomen karakteriseras av hemolys, vaskulopati och kronisk anemi. Akuta sjukdomsepisoder följs av progressiv multiorganförsämring. Prognosen har successivt förbättrats, men medianöverlevnaden i USA år 2006 var ändå bara 39 år [3]. Sannolikt är siffrorna bättre för patienter behandlade på specialistcentra.

Årligen föds >275 000 barn med sicklecellanemi i världen, främst i Afrika, där ca 1,5 procent av alla nyfödda barn har sjukdomen [4].

Sicklecellmutationen anses ha uppkommit genom genetik selektion i malariaendemiska områden, men mekanismen bakom dess partiellt skyddande effekt mot falciparum-malaria är ofullständigt känd. Även om merparten av individer med sjukdomen lever i Afrika, har sicklecellanemi i takt med migration blivit vanligare på andra ställen runt om i världen [5]. Sålunda är det viktigt att läkare inom de flesta specialiteter och andra vårdgivare har basala kunskaper om sicklecellanemi.

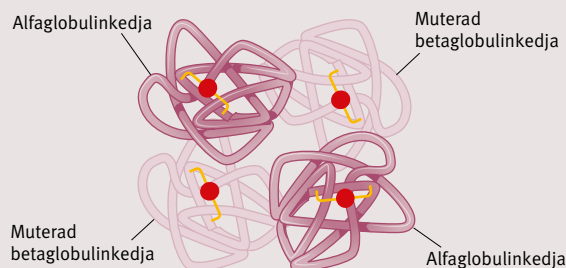
Vi beskriver här symtomatologi, diagnostik och behandling utifrån ett patientfall (Fakta 1). För kort sammanfattning av symtom, diagnos och behandling, se Fakta 2.

Symtom kan spegla manifestation i kroppens alla organ

Sicklecellanemi kan manifestera sig i kroppens alla organ. Vanliga och viktiga manifestationer presenteras här.

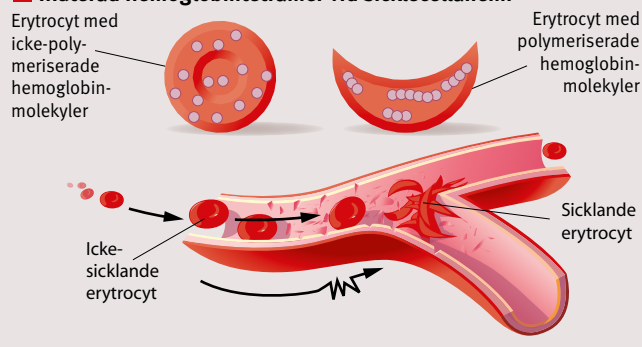
Anemi. Patienterna har ofta ett relativt stabilt men lågt

Hemoglobinmolekyl vid sicklecellanemi



Figur 1. En vuxen människa har ca 5 liter blod innehållande ca 25 miljarder erythrocyter. En erythrocyt innehåller ca 300 miljarder hemoglobinmolekyler, som i sin tur kan binda upp till fyra syremolekyler [24]. Hemoglobin är uppbyggt av fyra globinkedjor och fyra hemgrupper som finns centralt i globinkedjan. Under fosterstadiet dominerar det fetala hemoglobinet, HbF, som består av två alfa- och två gammakedjor. HbF anses spä ut muterat hemoglobin och hindra dess negativa konsekvenser. Efter födseln ersätts HbF under 6 månader successivt med adult hemoglobin, framför allt HbA (uppbyggt av två alfa- och två betakedjor) och till mindre del HbA2 (två alfa- och två deltakedjor). Vid sicklecellanemi är båda betaglobulinkedjorna muterade och en aminosyra vid respektive position utbytt. Förlaga: Doris Näslin.

Muterad hemoglobintetramer vid sicklecellanemi



Figur 2. Den muterade hemoglobintetrameren vid sicklecellanemi får förändrade egenskaper, särskilt vid låg syrehalt (deoxygenerat tillstånd). Hemoglobinmolekylerna tenderar att intracellulärt binda till varandra och forma replikande strukturer. Erythrocytens form och funktion förändras, den »sicklar«. Erythrocyten blir dehydrerad och adhesiv mot kärlvägg. Mutationen kan leda till kronisk inflammation, aktivering av koagulationskaskaden och vaskulopati liknande den vid ateroskleros (frånsett avsaknad av lipidfyllda plack). Mekanismen bakom detta är ofullständigt känd. Förlaga: Doris Näslin.

Hb-värde. Detta kan dock sjunka sekundärt till blodansamling i mjälten, på grund av aggraverad hemolys eller övergående minskad benmärgsproduktion (till och med aplastisk kris) i samband med infektion.

Vår patient hade ett habituell Hb-värde på ca 80 g/l, men

SAMMANFATTAT

Sicklecellanemi är en livshotande sjukdom och världens vanligaste genetiska sjukdom.

Prevalensen av sicklecellanemi i Sverige är okänd.

Sicklecellanemi är en viktig sjukdom att känna till för läkare inom flertalet specialiteter, eftersom

symtomatologin är mångfasetterad, morbiditeten hög och prognosen allvarlig.

Översikten beskriver, utifrån ett patientfall (en gravid kvinna), vanliga frågeställningar vad gäller sicklecellanemi.

■ FAKTA 1. Gravid 41-årig kvinna med sicklecellanemi

Patientfallet rör en 41-årig kvinna med sicklecellanemi med multipla komplikationer; hon var gravid med sitt andra barn.

Hon hade kommit till Sverige i början av 1980-talet vid 10 års ålder och tidigt diagnostiserats med sicklecellanemi i samband med sjukhusinläggning för en smärteepisod. De följande åren drabbades hon av återkommande infektioner och smärtsamma smärteepisoder i bröst och skelett, med behov av slutenvård.

Vid 32 års ålder plastikerades hon med hudtransplantat på grund av bensår som uppkommit efter insektsbett. Cirka 2 år senare insjuknade hon med bröstsmärtor och feber. Datortomografi av torax visade förändringar överensstämmande med pneumoni och lungembolier.

Våren 2014 utreddes kvinnan för opioidkrävande knä- och höftsmärtor. Slätröntgen var invändningsfri, men magnetkamera påvisade bilaterala diafysära centrala nekroser i femur.

Graviditetsrelaterad problematik. Vid 35 års ålder blev kvinnan gravid. Hon erhöll då antikoagulantiprofylax med dalteparin i 2-dosregim. När hon vårdades på grund av akut bröstsyndrom gavs upprepade blodtransfusioner. Efter förlossning med kejsarsnitt i fullgången tid var hon utan dalteparin 1 dygn och återinsjuknade då med lungemboli. Barnet var välmående och anlagsbärrare för sicklecellanemi.

Kvinnan fick behandling med warfarin men återinsjuknade i lungemboli i samband med subterapeutiskt PK(INR). Vid det vårdtillfället noterades dessutom förhöjda troponinvärden. Ekokardiografisk undersökning visade nedsatt rörlighet i kammarseptum och indirekta tecken på förhöjt pulmonellt tryck, fynd som bedömdes vara sekundära till lungembolism.

Hon fick vid samma tillfälle neurologiska symtom i form av domningar och stickningar i ansiktet, dimsyn och huvudvärk, vilket tolkades som övergående ischemiska symtom. Datortomografi av hjärna var utan anmärkning. Erytraferes (i praktiken blodbyten) genomfördes under 2 dygn. För att

ytterligare minska trombosrisken kompletterades warfarinbehandlingen med ASA. Hon förbättrades och skrevs ut till hemmet med fortsatt warfarin- och ASA-behandling.

Kvinnan önskade bli gravid igen, men de medicinska riskerna bedömdes som stora, och hon avråddes därför från detta. Hon avböjde hydroxiureabehandling.

År 2013 blev hon ånyo gravid. En plan för multidisciplinärt omhändertagande upprättades. Hon hade nu komplicerad erythrocytimmunisering, vilket minskade möjligheterna till profylaktisk behandling med erythrocyttransfusioner. Detta hade annars varit önskvärt, beaktat hennes komplicerade sjukdomshistoria. Hon önskade prenatala fosterdiagnostik, och korionvillbiopsi visade foster med sicklecellanemi. Warfarin byttes mot dalteparin i högdosprofylax uppdelat på 2 doser/dygn, och hon fick fortsätta med ASA (75 mg) dagligen. Fostret tillväxte normalt.

I graviditetsvecka 32 fick kvinnan andningssvårigheter; symtomen tolkades som akut bröstsyndrom. Syremättnaden var sänkt, 80 procent, men ökade till habituella 95 procent vid 3–4 liters syrgastillförsel. Datortomografi av torax visade infiltrat men inga lungembolier. CRP var måttligt förhöjt, men odlingar negativa. Antibiotikabehandling påbörjades med erytromycin men ersattes med tazobaktam kombinerat med piperacillin på grund av terapivikt. Ekokardiografi visade dilaterade förmak utan övriga patologiska fynd och med normalt skattat tryck i arteria pulmonalis.

Kvinnan behandlades med andningssygnastik, adekvat vätsketillförsel och smärtlindring med paracetamol och långverkande opioider. Hb varierade mellan 70 och 90 g/l. Erythrocytkoncentrat gavs i graviditetsvecka 36 och inför den planerade kejsarsnittsförlossningen i graviditetsvecka 38.

På operationsdagen gavs inget dalteparin på morgonen. Ett välmående barn med födelsevikt 2 520 gram förlöstes komplikationsfritt. Peroperativ blödning var 700 ml, och antikoagulantibehandlingen återupptogs 4 timmar postoperativt. Resterande 3 enheter erythrocytkoncentrat gavs postope-

rativt för att hålla Hb kring 70 g/l och minska risken för sicklecellanemirelaterade komplikationer. Kvinnan fick endometrit post partum, vilken antibiotikabehandlades. Mor och barn skrevs ut till hemmet drygt 1 vecka efter förlossningen.

Transfusionsrelaterad problematik. År 1993 blodgrupperades patienten första gången, och hon hade då inga patologiska erythrocytantikroppar. Under 2006–2009 transfunderades hon med totalt 30 erythrocytkoncentrat. Under våren 2009 utfördes erytraferes under 2 på varandra följande dagar på grund av misstänkt cerebral ischemi.

Några år senare hade kvinnan bildat antikroppar mot alla blodgivningstestceller. Genomisk typning bekräftade att hon saknade ett antigen (U), som är vanligt förekommande i den svenska befolkningen, och att hon hade bildat antikroppar mot detta antigen. Dessa antikroppar kan orsaka såväl hemolytisk transfusionsreaktion som hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödd. Dessutom fanns en ovanlig variant av antikroppar inom Rh-systemet, vilket innebar svårigheter att hitta kompatibelt blod bland svenska blodgivare.

I augusti 2012 gick en internationell sökning ut efter blod. American Rare Donor Program i USA hade 12 möjliga kompatibla blodgivare, men det fanns redan en kö för att få tillgång till blod från dessa givare.

Kvinnans syskon kontaktades och testades i Sverige eller på laboratorier i andra länder. Syskonen var dock heterozygota för sicklecellanemi, vilket innebar en risk för att de donerade erythrocyterna inte kunde öka Hb-värdet på önskat sätt efter transfusion. Blodet från syskonen bestrålades med tanke på risk för transfusionsassocierad transplanterat kontra värd-reaktion och sparades i frys.

Mot slutet av graviditeten och post partum transfunderades kvinnan med de fem tillgängliga erythrocytkoncentraterna, först fyra från syskon och slutligen ett inköpt från USA.

fick betydligt lägre värden under perioder med sicklingstensdens. Hon hade inga laboratoriemässiga tecken på sekundär järninlagring.

Smärteepisoder (vasoocklusiva episoder). Vasoocklusiva episoder med åtföljande smärta i drabbade delar av kroppen är det mest karakteristiska för sjukdomen, och orsakar 90 procent av alla sjukhusinläggningar hos vuxna. Kylig väderlek, feber och intorkning ökar risken [6].

Vår patient hade återkommande anfallsvisa smärtor på olika ställen, och symtomatologin hade varierat med åldern.

Infektioner. Patienter med sicklecellanemi är särskilt utsatta för infektioner orsakade av kapselbärande bakterier, tex *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*. Orsaken är upprepade infarkter i mjälten, som leder till funktionell aspleni. Infektioner är globalt sett den vanligaste dödsorsaken hos barn med sicklecellanemi, även om dessa infekti-

■ FAKTA 2. Symtom, diagnos och behandling

Symtom

- Anemi
- Anfallsvisa smärtor i olika delar av kroppen
- Infektioner
- Akut bröstsyndrom
- Pulmonell hypertension
- Venösa trombosier
- Cerebrovaskulär sjukdom
- Bensår
- Priapism [25]

Diagnos

- Hb-elfores
- Genotypning
- Kvantitativ Hb-S, som mäter andelen Hb-S i blodet

Behandling

- Blodtransfusioner/erytraferes
- Hydroxiurea
- Allogen stamcellstransplantation

Övrig behandling beror på symtomatologin. Behandling med syrgas, vätska, febernedsättande/smärtstillande läkemedel, antibiotika, andningssygnastik, bronkdilaterare och anti-koagulantia är vanliga åtgärder

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

ner har minskat i västvärlden tack vare vaccinationer och antibiotikaproylax.

Vår patient hade haft såväl urinvägsinfektioner som hudinfektioner, endometrit och lunginflammationer.

Akut bröstsyndrom (acute chest syndrome). Akut bröstsyndrom definieras som ett nytillkommet radiologiskt lunginfiltrat i kombination med feber, hosta, ökad sputumproduktion, takypné, dyspné och/eller nytillkommen hypoxi. Detta tillstånd utgör den vanligaste dödsorsaken hos vuxna patienter med sicklecellanemi. Etiologin till akut bröstsyndrom är hos barn oftast lunginfektion, medan etiologin hos vuxna oftare är okänd eller multifaktoriell [7].

Akut bröstsyndrom drabbade vår patient vid upprepade tillfällen.

Pulmonell hypertension. 30 procent av vuxna patienter med sicklecellanemi drabbas av pulmonell hypertension, och komplikationen är en starkt negativ prognostisk faktor [8]. Den exakta patofysiologin är inte klarlagd, men pulmonell hypertension förekommer vanligtvis utan tecken på lungembolism.

Vår patient hade övergående pulmonell hypertension i samband med akut lungemboli.

Venösa trombosor. 25 procent av vuxna patienter med sicklecellanemi insjuknar i venös tromboembolism. Detta innebär att patienter med sicklecellanemi har lika hög risk att insjukna i venös trombos som patienter med medfödda brister på endogena koagulationshämmare [9]. Försämrat flöde, vasokonstriktion, nedsatt fibrinolys, aktivering av koagulationskaskaden och aktivering av endotel och trombocyter anses vara några av orsakerna [10, 11]. Fosfolipidantikroppar förekommer, eventuellt beroende på exponering av fosfolipidytter vid skadade erythrocytemembran. Man har också funnit att patienter med sicklecellanemi har lägre nivåer av protein C och S, vilket kan bero på ökad konsumtion av faktorerna sekundärt till koagulationsaktiveringen i kärlen [9].

Vår patient hade recidiverande lungembolier och behandlas tills vidare med antikoagulantia. Koagulationsutredning har som enda patologiska fynd visat upprepade höga nivåer av faktor VIII, vilket är väl beskrivet vid sicklecellanemi [12].

Cerebrovaskulär sjukdom. Ischemisk stroke är en vanlig orsak till morbiditet och mortalitet vid sicklecellanemi. Subtila hjärnparenkymförändringar kan bidra till de kognitiva funktionsnedsättningar som ibland utvecklas.

Vår patient uppvisade neurologiska symtom som misstänktes bero på cerebral ischemi. Behandling med erytraferes och acetylsalicylsyra (ASA) ledde till att patientens symtom gick i regress.

Bensår. Bensår är relativt vanligt förekommande och uppstår sannolikt på grund av nedsatt cirkulation sekundärt till »sickling« av erythrocyter i de små blodkärlen.

Vår patient genomgick plastikkirurgisk operation med hudtransplantat på grund av bensår som uppkommit efter insektsbett och där man inte kunnat utesluta att sicklecellanemin bidrog till det komplicerade förloppet.

Diagnosen baseras på Hb-elfores

Diagnostiken baseras på Hb-elfores där förekomsten av olika Hb-varianter kan analyseras. Andelen Hb-S i blodet kan kvantifieras med särskild metodik. Genotypning utförs för att påvisa aktuell mutation.

Behandlingen bör skötas av hematolog

Allmänt. Patienter med sicklecellanemi är specialistfall och

bör skötas av hematolog. Åldersanpassad medicinsk information och psykosocialt stöd är viktiga komponenter i behandlingen. Patienterna bör informeras om att undvika intorkning, kylig väderlek och miljöer med lägre syrehalt i inandningsluften, t ex vistelse på hög höjd.

Primärpreventivt har infektionsförebyggande åtgärder, t ex antibiotikaproylax, vaccinationer och blodtransfusioner till barn med förhöjd strokerisk, minskat mortaliteten. Övrig allmän behandling är främst symtomatisk. Behandling med syrgas, vätska, febernedsättande läkemedel, smärtstillande, antibiotika, andningsgymnastik, bronkdilaterare och antikoagulantia är vanliga åtgärder. Behandlingen måste självfallet individualiseras beroende på patientens tillstånd.

Avseende sjukdomsmodifierande behandling finns tre alternativ: blodtransfusioner/erytraferes, hydroxiurea och allogen stamcellstransplantation.

Erythrocytttransfusioner. Erythrocytttransfusioner korrigerar anemin, minskar andelen muterat Hb (utspädning) i blodet och reducerar produktionen av muterat instabilt Hb (och därmed hemolysen). Transfusioner kan också vara maskinella, där patientens blod ersätts med donatorblod, s k erytraferes. Optimalt Hb för en patient med sicklecellanemi anges till ca 100–110 g/l [13]. Hematokrit >30 procent bör undvikas när andelen muterat Hb i blodet är över 50 procent. Vid all transfusionsbehandling måste risken för utveckling av alloantikroppar och sekundär järninlagring beaktas. Regelbundna transfusioner har visats minska risken för stroke, akut bröstsyndrom och smärtepisoder, men behandlingen tycks inte kunna förhindra tysta ischemiska hjärninfarkter eller progress av cerebral vaskulopati. Hos barn, där man med doppler noterat förhöjda blodflöden i hjärnan, har man med regelbundna transfusioner kunnat minska risken för stroke. Den gynnsamma effekten försvann dock om man avslutade transfusionsbehandlingen [14, 15].

Vid akut allvarlig symptomatologi genomförs ofta erytraferes, i övrigt ges erythrocytttransfusioner [16]. Sannolikt har program för långvarig transfusionsbehandling varit under använda i Sverige; kanske kan bättre venösa kärlaccesser ändra den bilden framöver. Transfusioner är ofta indicerade preoperativt vid sicklecellanemi [17].

Hydroxiurea. Hydroxiurea är ofta förstahandsval vid symptomatisk sjukdom hos vuxna. Medlet har visats bl a höja HbF, minska antalet vasoocklusiva episoder, reducera antalet inläggningar på sjukhus, minska antalet blodtransfusioner och minska förekomsten av akut bröstsyndrom. Det finns även stöd för att mortaliteten minskar [16].

Vår patient erbjöds behandling med hydroxiurea men hon avböjde, eftersom hon ville bli gravid och var orolig för den teratogena risken.

Allogen stamcellstransplantation. Allogen stamcellstransplantation är den enda kurativa behandlingen vid sicklecellanemi. Eftersom sjukdomens kliniska förlopp (fenotyp) varierar kraftigt trots samma genotyp, är det svårt att predicera vem som bäst behöver genomgå allogen stamcellstransplantation. Indikationerna för sicklecellanemi är kontroversiella, eftersom inga prospektiva jämförande studier finns. Den transplantationsrelaterade mortaliteten och morbiditeten är fortfarande inte försumbar, trots senare års framsteg. Behandlingen medför ofta infertilitet och ökad risk för framtida cancer.

Grovt sett kan man säga att allogen stamcellstransplantation ska göras i barnåren, eftersom komplikationsrisken är större hos vuxna, delvis på grund av de problem som sjukdomen i sig orsakar över tid. Vuxna kan i sällsynta undantagsfall bli aktuella. Det måste finnas en lämplig donator, helst sys-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

kon, men även en välmotad obesläktad givare kan accepteras. Patienten ska bedömas ha hög risk för svår sicklecellanemi med komplikationer [18, 19].

Mindre observationsstudier där donatorn var ett välmotat syskon har lett till en överlevnad på närmare 100 procent och ett komplikationsfritt förlopp på nära 90 procent [16]. Obesläktade välmotade donatorer är ofta svåra att hitta för minoritetspopulationer. Om stamcellskällan i stället är navelsträngsblod, kan man tillåta en högre grad av mismatch avseende risken för transplantationsorsakad transplantat kontra värdreaktion (graft-versus-host disease), dock med ökad risk för rejektion, försenad rekonstruktion av immunförsvaret och därmed ökad risk för infektioner. Det finns också en begränsning med att använda navelsträngsceller till vuxna, eftersom celltalen ofta är otillräckliga. Randomiserade studier saknas, varför rekommendation om behandling måste ske i varje individuellt fall [20].

När vår patient var i 20-årsåldern övervägdes benmärgstransplantation, men patienten avråddes.

Handläggning vid kirurgiska ingrepp bör individualiseras

Allmänna rekommendationer vid kirurgi – baserade på den bakomliggande patofysiologin för sicklecellanemi – är normotermi, normoxemi, normovolemi och smärtfrihet. Patienten bör få antibiotika profylaktiskt och vara noggrant preoperativt bedömd. En nyligen publicerad randomiserad studie där man jämförde blodtransfusioner preoperativt fick avbrytas i förtid efter 70 inkluderade patienter [21], eftersom högre komplikationsfrekvens (framför allt akut bröstsyndrom) noterades i den icke-transfunderade gruppen. Baserat på denna studie rekommenderas målvärdet Hb 100 g/l inför kirurgi. I studien administrerades tromboprofylax om immobiliseringen varade mer än 24 timmar.

Cellseparator (cell saver) som sparar och processar patientens eget blod är inte generellt rekommenderad på grund av risken att återtransfundera patienten med »sicklande« erytrocyter [22].

Risker med kirurgiska ingrepp varierar sannolikt med fenotyp, och därför bör handläggningen av den enskilda patienten utformas individuellt.

Graviditet innebär ökad risk för både mor och barn

Fertila kvinnor med sicklecellanemi bör få prekonceptionell rådgivning, eftersom graviditet innebär ökad risk för såväl mor som barn. Om fadern är från ett land med hög prevalens av hemoglobinopati, kan även han behöva utredas för att bättre uppskatta risken för avkomman. Fosterdiagnostik är möjlig med korionvillbiopsi eller amniocentes. Preimplantatorisk genetisk diagnostik är också en möjlighet, och den utförs på fertilitetskliniken då den genetiska utredningen har visat att paret är bärare av gener som kan ge fostret en allvarlig sjukdom såsom sicklecellanemi.

Kvinnan bör kontrolleras i specialistmödravård. Riskerna vid en graviditet är omfattande och innefattar, förutom förhöjd risk för vasoocklusiva episoder, infektioner och tromboembolisk sjukdom, även ökad risk för missfall, graviditetshypertoni, preeklampsi, prematur förlossning, intrauterin tillväxthämning, förlossning med kejsarsnitt och kraftig blödning vid partus. Dessutom är mödradödligheten och den perinatale mortaliteten ökad. Erytrocytantikroppar hos modern kan överföras och orsaka immunisering hos fostret med hemolys och anemi. Ett multidisciplinärt omhändertagande under graviditeten är därför viktigt [23].

Under första delen av graviditeten kan graviditetsillamående ge dehydrering, som ökar risken för vasoocklusiva episoder. Ökad förekomst av preeklampsi motiverar profylax med ASA. Tromboprofylax bör ges vid sjukhusvård eller immobilisering, även om andra riskfaktorer saknas. Folsyra 5 mg

dagligen rekommenderas till alla kvinnliga patienter med sicklecellanemi, vilket är högre än den generella dosrekommendationen för gravida. Patientens vaccinationer bör ses över.

Vaginal förlossning är att föredra, men fetala och maternella komplikationer medför ökad andel kejsarsnittsförlossningar. En allmän rekommendation är att patientens graviditet inte ska gå längre än vecka 38–40. Regional blockad med epiduralbedövning för smärtlindring under förlossningen rekommenderas om inga särskilda kontraindikationer föreligger.

Vår patient erbjöds aldrig preimplantatorisk genetisk diagnostik.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Bartolucci P, Galacteros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:149-55.
- Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi CT. Hemoglobin S polymerization: primary determinant of the hemolytic and clinical severity of the sickling syndromes. *Blood.* 1985;65:183-9.
- Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010;38:S512-21.
- LaLA, Vichinsky E. Sickle cell disease. I: Hoffbrand A, Catovsky D, editors. *Postgraduate haematology.* Oxford: Blackwell; 2005. p. 104-18.
- Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 2013;381:142-51.
- Gillis VL, Senthinathan A, Dzingina M, et al. Management of an acute painful sickle cell episode in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;344:e4063.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1855-65.
- Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21:306-12.
- Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, et al. Venous thromboembolism in adults with sickle cell disease: a serious and under-recognized complication. *Am J Med.* 2013;126:443-9.
- Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35:352-8.
- Proença-Ferreira R, Brugnerotto AF, Garrido VT, et al. Endothelial activation by platelets from sickle cell anemia patients. *PLoS One.* 2014;9:e89012.
- Abildgaard CF, Simone JV, Schulman I. Factor-8 (antihemophilic factor) activity in sickle-cell anaemia. *Br J Haematol.* 1967;13:19-27.
- Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;48-53.
- Alvarez O, Yovetich NA, Scott JP, et al; Investigators of the Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea Clinical Trial (SWITCH). Pain and other non-neurological adverse events in children with sickle cell anemia and previous stroke who received hydroxyurea and phlebotomy or chronic transfusions and chelation: results from the SWITCH clinical trial. *Am J Hematol.* 2013;88:932-8.
- Miller ST, Wright E, Abboud M, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr.* 2001;139:785-9.
- Sheth S, Licursi M, Bhatia M. Sickle cell disease: time for a closer look at treatment options? *Br J Haematol.* 2013;162:455-64.
- Preoperative transfusions for patients with sickle cell disease? *BMJ.* 2013;346:f545.
- Gluckman E. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:370-6.
- Shenoy S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. *Ther Adv Hematol.* 2013;4:335-44.
- Oranganje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD007001.
- Howard J, Malfroy M, Llewellyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet.* 2013;381:930-8.
- Brajtford D, Johnson D, Ramsay M, et al. Use of the cell saver in patients with sickle cell trait. *Anesthesiology.* 1989;70:878-9.
- Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, et al. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:125.e1-5.
- Campbell NA. *Biology.* Menlo Park, CA: Benjamin/Cummings Publishing Co. Inc; 1990. p. 831.
- Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;160:754-65.

■ KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

■ SUMMARY

Sickle cell anemia is a life-threatening disease, and the most common genetic disease in the world. The prevalence of sickle cell anemia in Sweden is unknown. Sickle cell anemia is an important disease, because of its variable complications, in many medical and surgical specialties. The overview highlights common medical problems encountered in sickle cell anemia presented through a case report of a pregnant woman.