

Sichelzellanämie im Kindesalter – ein Leitfaden für den Kinderarzt

Cécile Jérôme Choudja^{*,**,* **}

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, la Chaux-de-Fonds

Zusammenfassung

Die Sichelzellanämie ist eine Krankheit, verursacht durch einen häufigen, autosomal rezessiv übertragenen Gendefekt der Beta-Kette des Hämoglobins. Sie kennzeichnet sich durch ein abnormes, Hämoglobin S genanntes Hämoglobin aus, das polymerisiert und auskristallisiert, was eine Versteifung und verminderte Verformbarkeit der Erythrozyten zur Folge hat. Es gibt mehrere Formen Sichelzellanämie (SS, SC, SBeta, usw.). Es handelt sich um chronisch hämolytische Krankheiten, die sich durch drei akute Ereignisse äussern: Schwere Anämie, schwer verlaufende bakterielle Infekte und akute ischämische, vasoklusiv Krisen, als Folge des Aufprallens ungenügend verformbarer Erythrozyten auf kleine Gefässe. Die Folgen sind Komplikationen in verschiedenen Organen. Die Diagnose wird durch Hämoglobinelektrophorese gestellt, die in zahlreichen Labors durchgeführt werden kann. Die Behandlung ist im Wesentlichen vorbeugend (antibiotische Prophylaxe, Impfung, Schmerzberatung und -behandlung, Bluttransfusionen, Hydroxycarbamid, Folsäuresupplementation), in seltenen Fällen, im Wesentlichen bei Befall der Hirngefässe, ursächlich (intrafamiliäre Knochenmarkstransplantation oder Nabelschnurblutspende). Die Prognose ist abhängig von der klinischen Form, ist unvorhersehbar, variabel und verbleibt ungünstig, trotz einer Lebenserwartung, die in westlichen Ländern ca. 50 Jahre beträgt.

Einführung

Diese schwere, noch verkannte Krankheit, von UNESCO, WHO, UNO und der afrikanischen Union in den Jahren 2005 bis 2008 als gesundheitspolitisch vordringliches Problem anerkannt, ist weltweit die **häufigste genetische Krankheit**. 100 bis 150 Millionen

nen Menschen sind gesunde Überträger der Sichelzellanämie, und jährlich werden 300 000 bis 400 000 Kinder mit dieser Krankheit geboren. Drepanozytose, vom griechischen drepanon, die Sichel, englisch sickle cell disease (SCD) oder auch kurz SS genannt, ist eine Erbkrankheit des Hämoglobins. Sie schwächt den Patienten durch **Schmerz, Infekte und Müdigkeit**.

Ursprünglich entwickelte sie sich in südlichen Ländern und verbreitete sich im Laufe der Jahrhunderte durch erzwungene oder freiwillige Wanderung und Völkervermischung. Bis in die 1980er Jahre war die Sichelzellanämie in der Schweiz selten. Durch **Migration und Adoption** werden Ärzte und andere Berufsgruppen vermehrt mit dieser Krankheit konfrontiert, die **viele komplexe Aspekte** aufweist (multiorganisch, präventivmedizinisch, beratend, schulisch und beruflich, psychologisch und kulturell). Die hämatologische Abteilung Lausanne betreut 2012 etwa vierzig Kinder mit einer Sichelzellanämie, gleich viele sind es in Genf. Die Daten in der deutschsprachigen Schweiz sind wahrscheinlich vergleichbar. Die Betreuung wird anschliessend von der Erwachsenenhämatologie übernommen, wobei häufiger Patienten verloren gehen.

Genetik und Pathophysiologie

Die Sichelzellanämie ist eine genetische Krankheit mit **autosomal rezessiver Übertragung** und beruht auf einer einzigen (monogenen) Mutation des auf dem Chromosom 11 gelegenen Betahämoglobingens. Das normale Hämoglobin A wird durch Hämoglobin S (HbS) ersetzt.

Die HbS-Moleküle haben die Eigenschaft, im sauerstoffarmen (Kälte, Dehydrierung) Zustand Polymerketten und damit Fasern zu formen, die dem Erythrozyten eine steife Sichelform geben und dessen O₂-Transportfähigkeit vermindern. Diese Erythrozyten werden leichter und schneller zerstört,

was zu einer **hämolytischen Anämie** führt. Diese Erythrozytenzerstörung findet hauptsächlich in der Milz statt und führt zu einer funktionellen Asplenie und Splenomegalie durch Milzsequestration führt. Diese verformten Erythrozyten erhöhen auch die Blutviskosität, wodurch das Endothel geschädigt und der Blutfluss behindert oder unterbrochen wird (Vasookklusion). Es kann ein entzündlicher Faktor mitbeteiligt sein.

Epidemiologie weltweit und in der Schweiz

Die Prävalenz der **Sichelzellerbanlage** wird in Europa auf ca. 1/150 geschätzt. In Zentral- und Westafrika (15–25%), in den französischen Überseegebieten Mittelamerikas (10–12%) und in Mittelmeerländern (je nachdem 1–12%) ist eine hohe Prävalenz dort zu beobachten, wo Malaria herrscht(e), da diese Erkrankung vor schweren Verläufen, insbesondere zerebraler Malaria schützt. In Frankreich werden jährlich 200–230 Kinder mit Sichelzellanämie geboren.

Zahlen für die Schweiz (gemäss Swiss Haemoglobinopathy Platform, nicht publiziert) sind beim Autor erhältlich.

Symptome und Komplikationen

Im englischen Sprachgebrauch wird zwischen «SCA» (sickle cell anemia) und «SCD», (sickle cell disease) unterschieden. Die SCA ist die häufigste Form, wobei die homozygoten Patienten, gemeinhin «SS» genannt, erkranken und das Sichelzellsyndrom in verschieden ausgeprägter Form aufweisen, während die heterozygoten, kurz «AS» genannt, Träger des Sichelzellgens sind und nicht erkranken. Die SCD umfasst alle anderen, für das klinische Syndrom verantwortlichen Genotypen (HbSC, HbSBthal^o, HbSBthal⁺).

Die klinischen Erscheinungsbilder können in akute, chronische und Formen mit Spätfolgen unterteilt werden. Es ist nicht das Ziel dieses Artikels, eine vollständige Liste aller möglichen Komplikationen, sondern vielmehr ein umfassendes Bild zu vermitteln.

Da es sich um eine Blutkrankheit mit vasculären Auswirkungen handelt, können alle Organe betroffen sein.

* Unité d'hématologie oncologie pédiatrique, Bugnon 46, CHUV 1011 Lausanne

** Unité d'éthique, Bugnon 21, CHUV 1011 Lausanne

*** Département de pédiatrie, Hôpital du Valais, Réseau Santé Valais, Sion

Häufige und Schlüsselsymptome:

- **Schmerz** durch vasookklusive Krisen, insbesondere der Knochen (Wirbelsäule, Thorax, Extremitäten), klassische Säuglingsdaktylitis, seltener Priapismus, akuter Nieren- oder Thoraxinfarkt.
- **Anämie**, insbesondere schwere akute aregenerative Anämie infolge aplastischer Krisen, bedingt durch Parvovirus B19. Sie kann Folge einer Milzsequestration sein, v. a. beim Kleinkind, und muss bei akuten Bauchschmerzen oder einer ungewöhnlichen Splenomegalie in Betracht gezogen werden.
- Immer muss bei den oben genannten Symptomen nach **Fieber** gesucht werden

(und umgekehrt), das Warnzeichen eines schweren Infektes sein kann. Das Risiko bakterieller Infekte (Pneumokokken, Haemophilus, Salmonellen, Mycoplasma) ist gross, zu befürchten sind vor allem die Pneumokokkensepsis und eine Osteomyelitis durch Salmonellen.

Längenwachstum und Gewichtszunahme müssen überwacht werden.

Die chronische Hämolyse kann zu *Blasensteinen* führen.

Der *chronisch fortschreitende vaskuläre Befall* führt zur Retinopathie, im Kindesalter

zum klassischen Hirnarterienbefall (an zerebrovaskulären Insult denken, obwohl dessen Prävention heutzutage durch frühzeitige Schädel-Doppleruntersuchung, und bei erhöhtem Risiko, Bluttransfusionen möglich ist), seltener zu Nieren- und Leberischämie, zu Kardiomyopathien (schon die chronische Anämie hat echographische Auswirkungen) und Beinulzera eher im Erwachsenenalter.

Es ist wichtig, die *Spätfolgen* zu kennen (die im Prinzip im Erwachsenenalter auftreten, uns aber das Mass der Schwere dieser Krankheit geben) und deshalb schon im Kindesalter an deren Vorbeugung zu denken. Es handelt sich v. a. um Spätfolgen früherer

A	Antibiotika. Penicillinprophylaxe ab 2 Monaten und bis mindestens Ende des 5. Lebensjahr
B	B19. Eine Parvovirus B19-Infektion muss bei jeder schweren, aregenerativen Anämie gesucht werden und bedarf meist einer symptomatischen Therapie mittels Bluttransfusionen.
C	Chorionzotten. Die pränatale Diagnose ist ab 12–13 Wochen Amenorrhoe möglich.
D	Drepanozytose. Vom griechischen <i>drepanon</i> , die Sichel
E	Elektrophorese. Erste Hb-Elektrophorese bei einem Patienten mit Sichelzellanämie 1949 durch Wells et al.
F	Fieber und Müdigkeit. Symptome, die nicht banalisiert werden sollten, da sie Anzeichen von Komplikationen oder schwerer Infekte sein können
G	Genetische Beratung. So früh wie möglich anbieten
H	Hygiene. Lebenshygiene (Hydrierung, Kleidung, Lüftung der Räume) sowie Erziehung und Information von Patienten, Eltern, Lehrern können Komplikationen vorbeugen.
I	Impfung. Ein optimaler Impfschutz (Pneumokokken, Meningokokken, aber auch Grippe) ist angesichts der funktionellen Asplenie wichtig.
J	Jamaica. Der erste Fall einer Sichelzellanämie wurde 1910 durch Herrick bei einem Studenten in Jamaica beschrieben.
K	Knochenmarktransplantation oder Nabelschnurblutspende. Einzige Möglichkeit, die Krankheit zu heilen, kann aber auch Nebenwirkungen haben. Selten angewandte Massnahme, die in komplexen Situationen und bei intrafamiliär kompatibelem Spender angeboten werden soll.
L	Litalir®. Hydroxyurea oder Hydroxycarbamid, 1995 entdeckt. Erstes Medikament, das Komplikationen der Sichelzellanämie, insbesondere die schweren Schmerzkrisen und das akute Thoraxsyndrom, verhindern kann
M	Morphin, MEOPA. Medikamente, deren Einsatz nicht allzu lange hinausgezögert werden sollte
N	Notfall. Anhaltender Schmerz, Fieber, schwere Anämie sind als Notfall zu betrachten.
O	O₂. Sauerstoffgabe bei vasookklusiven Krisen selbst bei normaler O ₂ -Sättigung
P	Priapismus. Durch Blutstau verursachte Komplikation, betrifft 40–50% der erwachsenen Patienten und auch bei Kindern nicht selten (6%), ist ein medizinisch-chirurgischer Notfall
Q	Qualität. Lebensqualität wird verschieden eingeschätzt und hängt von persönlichen Wertvorstellungen ab, auf die bei der Betreuung dieser Patienten Rücksicht genommen werden muss.
R	Radiologie. Transkranielle Doppleruntersuchung und angio-MRT schon im Kleinkindesalter, um frühzeitig das Risiko eines zerebrovaskulären Unfalles festzustellen, dem durch monatliche Bluttransfusionen vorgebeugt werden kann.
S	Schmerz. Auch wenn die Eltern den Namen der Krankheit nicht unbedingt kennen, so wissen sie bestimmt, dass sie sehr schmerzhaft ist.
T	Transfusion. Erythrozytentransfusion akut bei Komplikationen oder prophylaktisch und wiederholt bei Risiko eines zerebrovaskulären Insults
U	Ursprungsland. Bei Patienten aus Risikogebieten (<i>Tab. 2</i>) an Sichelzellanämie denken
V	VK 500. Ein Molekül, über welches besonders in Afrika viel berichtet wird und die Sichelzellanämie heilen soll. Es gibt bisher jedoch keine seriöse Studie dazu, weshalb es nicht empfohlen werden kann.
W	Wasser. Baden bei Wassertemperaturen unter 25° kann eine vasookklusive Krise verursachen, die der Patient nicht so leicht vergessen würde ...
X/Y	XX oder XY, die Sichelzellanämie wird autosomal rezessiv vererbt und betrifft beide Geschlechter.
Z	Zeit. Der Zeitfaktor ist entscheidend: Diagnose, Beratung, Vorbeugung und Behandlung so früh wie möglich

Table 1: Sichelzellanämie von A bis Z.

Nekrosen (aseptische Nekrose von Femur und Humerus), restriktive Lungensyndrome, Impotenz, Taubheit, motorische Ausfälle.

Diagnose

Die klinische und aufgrund der Familienanamnese erwogene Verdachtsdiagnose wird durch die Hämoglobinelektrophorese bestätigt, die es ebenfalls erlaubt, zwischen homozygoten und heterozygoten Formen zu unterscheiden, und eventuell weitere, assoziierte Hämoglobinanomalien (eine anderweitige Mutation, Thalassämie) festzustellen.

Die Diagnose Sichelzellanämie wird durch ein Überwiegen von HbS bestätigt. Beim Heterozygoten ist der Anteil HbS unter 30%.

Betreuung und Behandlung

Das einzige Mittel, diese Krankheit zu heilen, ist die Knochenmarktransplantation (oder Nabelschnurblutspende), eine Massnahme, die den schwersten Formen und vor allem Kindern mit einem Spender innerhalb der Familie vorbehalten bleibt.

Die Behandlung ist deshalb vor allem auf Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen ausgerichtet.

Prävention

- Die Verdachtsdiagnose so früh wie möglich erwähnen: Sichelzellanämie bei einem Familienmitglied, beide Eltern aus einem Risikogebiet stammend (Tab. 2), ein Elternteil aus einem Risikogebiet stammend und keine diesbezügliche Informationen zum anderen Elternteil.

Antillen, Guyana, Mayotte
Alle Länder Schwarzafrikas, Kap Verde
Südamerika (Brasilien), schwarze Bevölkerung Nordamerikas
Indien, Indischer Ozean, Madagaskar, Mauritius, Komoren
Nordafrika: Algerien, Tunesien, Marokko
Süditalien, Sizilien, Griechenland, Türkei
Mittlerer Osten: Libanon, Syrien, Saudiarabien, Yemen, Oman

Tabelle 2: Ursprungsländer der durch Sichelzellanämie betroffenen Populationen (Risikogebiete).

- Antibiotikaprophylaxe (Penicillin) so früh wie möglich beginnen (ab dem Alter von 2 Monaten) und sich eines optimalen Impfschutzes (Haemophilus, Pneumokokken, Meningokokken) vergewissern.
- Jährliche Grippeimpfung ab dem Alter von 6 Monaten.
- Antibiotikaprophylaxe (vergleichbar mit Endokarditisprophylaxe) bei Zahn- und kieferorthopädischer Behandlung mit Blutungsrisiko, bei chirurgischen Eingriffen.
- Schmerzkontrolle: Schmerzen kann vorgebeugt werden durch regelmässige, ausgiebige Flüssigkeitszufuhr («das Kind soll so hellen Urin wie möglich haben»), noch vermehrt bei körperlicher Tätigkeit «das Tempo dem Kind anpassen», peinliche Hygiene (Ernährung, Mund- und Körperhygiene, Schlaf), gute Lüftung der Innenräume, Vermeiden enger Kleidung, Kälteschutz, keine Höhengaufenthalte (nicht über 1500 m) und kein Baden bei Temperaturen unter 25 °C.
- Im Adoleszentenalter Prävention von Rauchen sowie Konsum anderer Stimulantien, Drogen und Alkohol, die Schmerzkrisen begünstigen (durch Dehydrierung und verminderte Sauerstoffzufuhr).
- Eltern, Kindern und Adoleszenten die Warnzeichen erklären, die zum notfallmässigen Aufsuchen eines Arztes führen müssen: Anhaltender Schmerz, Fieber über 38.5 °C, Erbrechen, Zeichen akuter Anämie (Müdigkeit, Blässe, schlechtes Allgemeinbefinden), plötzliche Zunahme der Milzgrösse (für Eltern die wünschen, das Palpieren der Milz bei ihren Kindern zu lernen) oder des Bauchvolumens, ein auf Behandlung (Trinken, Paracetamol, Urinieren) nicht ansprechender Priapismus.

Bezüglich *Behandlung* beschränken wir uns hier auf die wichtigsten Massnahmen bei Schmerzkrisen:

- In erster Linie Hydrierung, p. o., wenn nötig i. v.
- Schmerzmittel stufenweise: Zuerst Paracetamol, dann NSAID (oft beginnen die Eltern mit den NSAID, es muss jedoch an den Schutz der Nierenfunktion gedacht werden), als nächste Stufe Kodein + Paracetamol, Tramadol und schliesslich Morphine (Patient Controlled Analgesia, ab 5–6 Jahren im Spital, ältere Patienten je nach Umständen p. o.). An MEOPA denken.
- Sauerstofftherapie.
- Bluttransfusion nicht systematisch, je nach klinischer Toleranz der Anämie und bei Komplikationen.

- Prävention des akuten Thoraxsyndroms, grundsätzlich Atemphysiotherapie (mehrmals täglich stimulierende Spirometrie).
- Immer nach einem infektbegünstigenden Faktor suchen und ohne Verzug eine Antibiotikatherapie einleiten.

Genetische Beratung, pränatale und präimplantatorische Diagnostik

Wie bei jeder Erbkrankheit muss das Feststellen eines Falles von Sichelzellanämie zu einer genetischen Beratung und zur Information der erweiterten Familie führen. Sind die Eltern Träger oder selbst krank, ist eine pränatale Diagnose aus Chorionzotten ab 12–13 Wochen Amenorrhoe möglich, später durch Amniozentese. Das Abortrisiko ist jedoch nicht vernachlässigbar (0.5–1%).

Die präimplantatorische Diagnose ist möglich, in der Schweiz jedoch nicht zugelassen.

Sichelzellanämie und Ethik

Angesichts einer Sichelzellanämie stellt man Überlegungen zu Begriffen wie Krankheit, Normalsein, Behinderung an. Information (insbesondere bei der Diskussion um pränatale Diagnose und vor jedem Screening) nimmt eine zentrale Stelle ein, mit Fragestellungen, die Ärzte und Pflegepersonal oft überfordern, wie z. B. angesichts des Übertragungsrisikos auf Nachkommen, Heirat oder die Auswirkung auf das Eheleben. Schmerz und Leiden, wie auch Wertvorstellungen von Eltern, Familie, Ärzten und Pflegepersonal gehören zu den ethischen Überlegungen im klinischen Alltag, ebenso wie die Frage wie nützlich (Schmerzlinderung) ohne zu schaden (Nebenwirkungen von Medikamenten wie die NSAID, von Eisenchelatoren oder Bluttransfusionen). Im weitesten Sinne und im Geiste einer Zusammenarbeit mit den Ländern der südlichen Hemisphäre, in Gedanken an Gerechtigkeit und Gleichheit, muss die Problematik des Zuganges zur Behandlung (Kosten der Eisenchelatoren oder Bluttransfusionspolitik) diskutiert werden.

Sichelzellanämie und Forschung

Gentherapie hat im Tiermodell (2001 durchgeführte Mausversuche) gewisse Erfolge gezeigt. Geforscht wird ebenfalls in den Bereichen Pathophysiologie, Schmerzme-

chanismen (genetischer Polymorphismus und Ansprechen auf Schmerzmittel), Zusammenhang mit Malaria oder Erythrozytenkrankheiten usw..

Schlussfolgerung

Die Sichelzellanämie ist jedermanns Sache! Pädiatrische Hämatologen können die ihnen anvertrauten Kinder ohne die Zusammenarbeit mit den Kollegen in der Praxis sowie allen anderen pädiatrischen und kinderchirurgischen Spezialisten nicht fachgerecht betreuen. Um die Kontinuität der Behandlung zu garantieren, muss der Übergang zur Erwachsenenmedizin, wie bei allen chronischen Krankheiten, vorausgeplant und «vorausgedacht» werden. Die Zusammenarbeit mit Radiologie, insbesondere Neuroradiologie, Genetik, Geburtshilfe ist eine Notwendigkeit. Wesentlich ist auch die Betreuung durch allgemeines und spezialisiertes Pflegepersonal, sowie die Unterstützung durch Sozialarbeiter und Begleitung durch Psychologen, Neuropsychologen, Erzieher und Lehrer. Ethische und juristische Fragen müssen interdisziplinär angegangen werden. Die betroffenen Familien sind bereit, sich einzusetzen, wenn sie sich entsprechend unterstützt fühlen.

Also Rendez-vous jeweils am 19. Juni, dem Welt Sichelzellanämie-Tag!

Informationstreffen für Familien zum Thema Sichelzellanämie

Um betroffene Familien zu **begleiten** und zu **unterstützen**, werden seit 2010 am CHUV Lausanne und am Universitätsspital Genf Informationstreffen durchgeführt. Dieses Jahr treffen sich die in Lausanne und Genf betreuten Familien am Samstag, 24. November zu einer Diskussionsrunde zum Thema **Transplantation** mit Dr. med. Françoise Bernaudin, Spezialistin am Centre Intercommunal de Créteil in Frankreich.

Ein Treffen betroffener Erwachsener und Eltern kranker Kinder aus der ganzen Schweiz fand 2011 in Bern statt. In naher Zukunft sollen jährlich Treffen auf nationaler Ebene stattfinden, damit die Familien die Krankheit besser verstehen lernen und die Krankheit allgemein besser bekannt wird, in Zusammenarbeit mit der seit 2010–2011 bestehenden Swiss Haemoglobinopathy Platform.

Referenzen

- Galacteros F. Drépanocytose. Encyclopédie orphane. Février 2000. www.orpha.net/data/patho/FR/fr-drepanocy.pdf.
- La Drépanocytose. Encyclopédie Orphanet Grand Public (Mars 2011) www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf.
- Schmugge M, Speer O, Ozsahin H, Martin G.: La drépanocytose en Suisse 1^{ère} partie: Physiopathologie, clinique. Forum Med Suisse 2008; 8 (33): 582–586.
- Schmugge M, Speer O, Ozsahin H, Martin G.: 2^{ème} partie: Mesures thérapeutiques et prophylactiques Forum Med Suisse 2008; 8 (34): 606–608.
- Recommandations des Hautes Autorités de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Septembre 2005.

Empfohlene Websites

- Sickle Cell Disease International Organization <http://www.drepanetworld.org/modules/news/>
- Global Sickle Cell Disease Network <http://www.globalscreenings.com>
- Les lances de sickle cell, Dokumentarfilm <http://cutkiwi.com/spip.php?article67>

Korrespondenzadresse

Dr Cécile Jérôme Choudja
Hématologie oncologie pédiatrique, CHUV
Bugnon 46
1011 Lausanne
cecile.jerome@chuv.ch

Die Autorin hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.