

# Sikkelcel gerelateerde beenwonden, een literatuurstudie

A. Mooij\*

Sikkelcelgerelateerde beenwonden komen niet veel voor. Er is een kans dat ze niet herkend worden. Met de literatuurstudie en bijhorende casus, hopen we meer bekendheid te geven aan en meer inzicht te geven in, de 'sikkelcelgerelateerde ulcera' (foto 1).

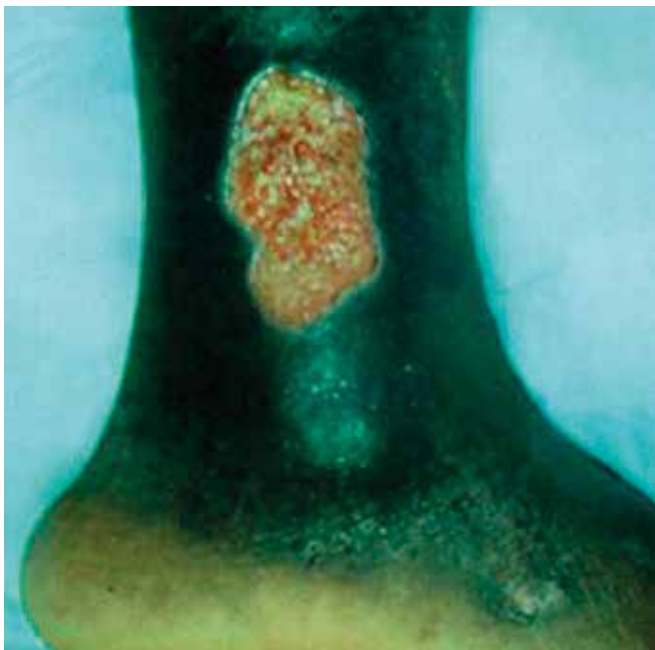


Foto 1. Sikkelcel gerelateerd ulcus Bron: Leg ulcers in sickle cell diseases. Advances in skin& woundcare, vol. 17 no 8

## Sikkelcelwonden

Sikkelcelziekte (SCD) is een erfelijke afwijking welke gekenmerkt wordt door de aanmaak van defecte erythrocyten (hemoglobine), genaamd HbS. Dit 'slechte' hemoglobine (Hb) verlaagt het 'goede' Hb, het HbF. Deze sikkelvormige erythrocyten klonteren samen en daardoor verstoppen ze de bloedvaten. Door hun korte levensduur ontstaat anemie.

Wereldwijd is gemiddeld 5% van de bevolking drager van het gen dat deze afwijking veroorzaakt. Dit percentage verschilt per regio. In India, het Midden Oosten en rond de Middellandse Zee is het percentage hoger en in Afrika schat men het aantal sikkelcellijders zelfs op 70% (7).

Er zijn verschillende vormen van sikkelcelziekte met verschillende complicaties. Wonden, 'sikkelcelulcera',

komen relatief veel voor in de homozygote vorm, ook wel genoemd de HbSS-ziekte (5,8,9,10,11). In een onderzoek met 400 patiënten (9) met sikkelcelanemie had 18% van alle patiënten een ulcus (doorgemaakt). Tijdens analyse van de data bleek dat in de groep die bekend was met wonden 21% van de mensen was overleden en in de groep zonder wonden 9%. Daaruit kon men concluderen dat sikkelcelwonden een aanwijzing zijn dat de patiënt ernstig ziek is. Risicofactoren (5,11,13) voor het ontwikkelen van beenulcera bij SCD zijn:

- leeftijd boven 20 jaar,
- mannen,
- verlaagd HbF,
- Hb waarde onder 6 g/dL,
- antithrombine III-deficiëntie,
- verhoogde human leukocyte antigens (HLA),
- trombocytose,
- leven in bepaalde geografische gebieden zoals Jamaica. Daar is de incidentie 75%, in tegenstelling tot Noord Amerika waar deze 8 tot 10% is (7,11,13).

Een eenmaal doorgemaakt sikkelcelulcus brengt de kans dat binnen een jaar een nieuw ulcus ontstaat op maar liefst 97% (13). De genezing van deze ulcera is tot 16 maal langzamer dan die van veneuze ulcera (13,14). Sikkelcelgerelateerde ulcera kunnen ontstaan of worden beïnvloed door factoren als trauma, infectie en ernstige anemie (10). Het voorkómen van wondjes is daarom belangrijk. Goede voorlichting over passend schoeisel, goede huidverzorging, oedeembehandeling en dergelijke kan hieraan bijdragen (13). De meest voorkomende locatie van dit type wond is boven de mediale malleolus (binnenkant van de enkel). Sikkelcelgerelateerde ulcera zijn rond en diep, hebben opstaande wondranden en lijken te zijn 'uitgestanst'. Er is necrose en in de omgeving kunnen hyperpigmentatie en oedeem voorkomen. Vaak klaagt de patiënt over extreem veel pijn of gevoeligheid in de omgeving van het ulcus, veroorzaakt door ischemie van het weefsel (13). Hoewel er overeenkomsten zijn met veneuze ulcera, hebben Billet en Mohan met onderzoek aangetoond dat er geen oorzakelijk



verband is tussen een ulcus bij sikkelcelanemie en veneuze insufficiëntie (2,9,10). Een andere hypothese is dat deze vaso-occlusieve microtrombose verband houdt met antithrombine deficiëntie (3,13). Deze conclusie werd getrokken na doen van een pilotstudy met tien patiënten met sikkelcelziekte, die al jaren kampten met ulcera. Deze lieten genezing zien na toediening van antitrombineconcentraat.

### Stellen van de diagnose

Bij het stellen van de diagnose zijn een goede anamnese en lichamelijk onderzoek belangrijk; de duur van het ulcus, pijn, tekenen van infectie, bekendheid met (symptomen van) sikkelcelanemie. Biopsie van het ulcus laat geen specifieke kenmerken zien. Wel zijn er mogelijk in de dermale bloedvaten sikkelcelvormige rode bloedcellen zichtbaar (13). Aanvullend specifiek bloedonderzoek geeft informatie over de waarden van het Hb (5,13). Met het doen van vaatonderzoek (Enkel/Arm-Index en veneuze duplex) sluiten we een arterieel en/of veneus ulcus cruris uit. Ook geeft het inzicht in mogelijke voor de wondgenezing versturende factoren (5). Patiënten met SCD zijn gevoeliger voor terugkerende en diepe infecties en osteomyelitis (5). Daarom is het goed om met een wondkweek, of beter nog, met een botbiopt aan te tonen of er sprake is van bacteriële infectie en/of osteomyelitis. Om osteomyelitis aan te tonen is het maken van een röntgenfoto of

CT-scan minder invasief. Nadeel van een röntgenfoto is dat deze minder gevoelig is, waardoor afwijkingen mogelijk nog niet zichtbaar zijn. Met andere woorden 'de foto loopt achter' op de situatie (5).

### De behandeling

Bij de behandeling van sikkelcelulcera is het belangrijk om de SCD en de daar mee gepaard gaande anemie te behandelen (5,14). Ook moeten pijn en eventuele infectie behandeld worden (5). In 2008 concludeerde Lanzkrohn (14) na het doen van een systematic review dat Hydroxyurea de enige aangetoonde effectieve behandeling is bij sikkelcelgerelateerde ulcera. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) is een chemotherapeuticum en in Amerika het enige door de 'Food and Drug Administration (FDA)' goedgekeurde middel voor SCD (5). De effectiviteit van Hydroxyurea is toe te schrijven aan het verhogen van het (foetale) Hb. Maar ook zijn er aanwijzingen dat de incidentie (het ontstaan van nieuwe ulcera) stijgt bij gebruik van te hoge dosering Hydroxyurea (4,5,6). In tegenstelling tot Lanzkrohn meldt Minniti later (9) dat er geen duidelijke rol is weggelegd voor Hydroxyurea als het gaat om preventie, ontstaan of genezing van sikkelcelwonden.

Ook Arginine Butyrate (5) verhoogt de productie van het Hb. In 2010 werden 23 patiënten met hardnekkige sikkelcelulcera ingedeeld in een gerandomiseerde trial. In de groep die behandeld werd met Arginine Butyrate zag men na 3 maanden genezingstendens bij 78%, in de groep die standaard therapie kreeg was dat 24% ( $p < .001$ ). Complete wondgenezing was er bij 30% van de groep die behandeld werd met Arginine Butyrate versus 8% in de groep van standaard therapie. Opvallend was dat er pas na zes tot acht weken een significante stijging van het HbF was. Gerandomiseerde oude kleine studies hebben aangetoond dat de genezing van sikkelcelulcera sneller ging door het gebruik van oraal zinksulfaat (5). Andere genoemde therapieën zijn herhaalde bloedtransfusies met erythrocyten, nitriet, 5-azacytidine en Decitabine (5,9). Echter, hier zijn geen sterke aanwijzingen voor (5,9,14).

Middelen die op een andere manier zouden bijdragen aan de genezing van sikkelcelulcera zijn Pentoxifylline en Bosentan (1,12). Zij bevorderen de doorbloeding. Stikstofmonoxide (5), via inhalatie of intraveneus toegediend, heeft ook dit effect. Stikstoftekort kan leiden tot vasoconstrictie. Vaak leidt dat bij deze patiëntengroep, naast beenulcera, tot Pulmonale hypertensie en priapisme (langdurige en pijnlijke peniserectie). In kleine studies wordt aangetoond dat het de doorbloeding verbetert doordat het de gladde spieren ontspant, waardoor de bloedvaten verwijd worden (5). Omdat het om kleine studies gaat zijn de bewijzen niet sterk (1,5,9,12).

## De wondbehandeling

De wondbehandeling bestaat uit het verwijderen van avitaal weefsel, het behandelen van infectie, het creëren van een vochtig milieu en beschermen van de wondranden, kortom; er wordt gewerkt volgens het TIME. De snelste manier om debridement te doen is scherp, bijvoorbeeld met een mesje of curette. Dat is niet altijd mogelijk vanwege de pijn of bloedinggevaar. Dan is autolytisch debridement door het creëren van een vochtig wondmilieu een goede methode. Dit kan gedaan worden met verbandmaterialen zoals hydrofoam, hydrogel, hydrofiber, alginaat, of hydrocolloïd. Hiernaar zijn, net als op het gebied van de algemene wondbehandeling, weinig sterke onderzoeken gedaan (5). Minniti (9) beschrijft dat sikkelcelulcera met vochtige gazen, de zogenaamde 'wet-to-dry methode' behandeld worden. Dit is effectief maar tijdrovend en belastend omdat het minimaal tweemaal daags gedaan moet worden. Martí-Carvajal (7) deed een review waarna hij zes studies met 198 patiënten beschreef. In deze review en in een artikel van Wethers (14) wordt de uitkomst van een gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde multicenter studie met 55 patiënten beschreven. Gedurende tien weken kregen deze patiënten wekelijks een huidvervangende matrix met RGD of met een placebo met NaCl. Het middel RGD wordt beschreven als een weefselstimulerend middel. Na tien weken was in de RGD peptide groep bij 49,2% van de patiënten de wond genezen. In de placebo groep was dat de 23,5%. De grote kans dat de onderzoekers bevooroordeeld zijn maakt dat de uitkomst van deze onderzoeken niet sterk zijn (7,13,14). In geval van oppervlakkige infectie kan gekozen worden voor een antibacterieel verband met zilver, iodine, honing of polyhexamethylene biguanide. Naar het effect op sikkelcelulcera van deze middelen specifiek is geen onderzoek gedaan (5). Ladizinsky (5) beschrijft dat in gerandomiseerd onderzoek na acht weken de wondgenezing significant sneller ging en de pijn afnam bij lokale wondbehandeling met een combinatiereparaat met Neomycine, Bacitracin en Polymixine B. In het algemeen wordt het lokaal toepassen van antibiotica afgeraden vanwege het risico op resistentie en omdat deze wijze minder gericht is op debridement en/of vochtige wondbehandeling (5).

Omdat pijn veel stress kan geven en de patiënt beperkt in zijn dagelijks leven, wordt aangeraden om de pijn te onderzoeken en te behandelen volgens de WHO-pijnladder (3,5). Ballas (3) beschrijft in een casereport twee gevallen waarbij de pijn effectief bestreden werd door het toepassen van orale opioïden op de wond. Door in water opgeloste Oxycodine of Meperidine te mengen met de lokale (smeerbare) wondbedekker daalde de pijnscore en nam het aantal benodigde orale pijnstillers af. Oxycodinelabletten af van 16 tot 18 naar nul tot twee.

## Literatuur

1. Bachmeyer LF. **Efficacy of the endothelin receptor blocker bosentan for refractory sickle cell leg ulcers.** British Journal of Haematology 2008;142, 991-1002.
2. Billett HH, Patel Y, Rivers SP. **Venous Insufficiency Is Not the Cause of Leg Ulcers in Sickle Cell Disease.** American Journal of Hematology 1991;37:133-134.
3. Cacciola E, Giustolisi R, Musso R, Longo A, Cacciola E. **Antithrombin 3 concentrate for treatment of chronic leg ulcers in Sickle Cell-Beta Thalassemia; a pilot study.** Annals of internal medicine 1989; 111: 534-536.
4. Chaîne B. **Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with scd.** Arch dermatol. 2001; 137:467-470.
5. Ladizinsky B. **Sickle Cell Disease and Leg Ulcers.** Advances in skin & wound care 2012; vol 25 no 9.
6. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, Bass EB, Segal JB. **Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease.** School of Medicine and Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, 2008.
7. Martí-Carvajal AJ, Knight-Madden JM, Martínez-Zapata MJ. **Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease.** 2013 The Cochrane Library.
8. McMahon L, Tamary H, Askin M, Adams-Graves P, Eberhardt RT, Sutton M, Wright EC, Castaneda SA, Faller DV, Perrine SP. **A randomized phase II trial of Arginine Butyrate with standard local therapy in refractory sickle cell leg ulcers.** British Journal of Haematology 2010;151 516-524.
9. Caterina P, Minniti I, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. **Leg Ulcers in Sickle Cell Disease.** Am J Hematol. 2010;85(10): 831-833.
10. Mohan JS, Vigilance JE, Marshall JM, Hambleton IR, Reid HL, Serjeant GR. **Abnormal venous function on patients with homozygous sickle cell (SS) disease and chronic leg ulcers.** Clinical Science 2000;98 667-672.
11. Schleuger R. **Rapid healing of a late diagnosed sickle cell leg ulcer using a new combination of treatment methods.** Journal of wound care. 2007;16/5 197-8.
12. Trent J.T. and Kirsner R.S. **Leg ulcers in sickle cell diseases.** Advances in skin& woundcare 2004;vol. 17 no 8.
14. Wethers DL, Ramirez GM, Koshy M, Steinberg MH, Phillips G Jr, Siegel RS, Eckrnan JR, Prchal JT, RGD Study Group From bloodjournal 1994 **Accelerated Healing of Chronic Sickle-cell Leg Ulcers Treated With RGD Peptide Matrix.** By hematology-library.org by guest on March 15, 2013, Issue 2.

\* Annemiek Mooij, verpleegkundig specialist, Slotervaart-ziekenhuis, Amsterdam

## Contact

Annemiek.mooij@slz.nl