



AWMF-Register Nr.	025/018	Klasse:	S1
-------------------	---------	---------	----

Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Hereditäre Sphärozytose (ICD D 58.0)

1. Definition und Basisinformation

Die hereditäre Sphärozytose (HS)¹ (Synonym: angeborene Kugelzellenanämie) ist in Mitteleuropa die bei weitem häufigste angeborene hämolytische Anämie; in Deutschland wird von 17000 Patienten ausgegangen (3,18) (Prävalenz 1:5000). Bei 2/3 der Patienten liegt eine dominante Form vor; die übrigen Fälle sind zur Hälfte auf Neumutationen in der mütterlichen Keimbahn zurückzuführen (meist dominante Defekte); nur in ca. 15 % liegt ein rezessiver Erbgang vor. Der Erkrankung liegen verschiedene, genetisch bedingte Defekte des an der Innenseite der Erythrozytenmembran aufgehängten Proteinnetzwerkes zugrunde, das die Lipiddoppelschicht stabilisiert. Molekulare Ursache sind unterschiedliche Mutationen der Erythrozytenmembranproteine Ankyrin (ca. 50 % der Fälle), Bande 3 und Spektrin (je ca. 20%) und andere. Alle Defekte bedingen eine verminderte Verformbarkeit und einen beschleunigten Abbau der Erythrozyten in der Milz (9,12,18). Der klinische Schweregrad ist bei den betroffenen Mitgliedern einer Familie mit demselben genetischen Defekt meist gleich, seltener unterschiedlich. Man muss annehmen, dass in diesen Fällen weitere Faktoren die klinische Expression des Gendefektes variieren.

2. Leitsymptome und -Befunde, Klassifikation, Schweregrade

2.1. Die **Leitbefunde** der Erkrankung sind meist normozytäre (in ca. 70 %), seltener leicht mikrozytäre Anämie (in ca. 70 %), Ikterus (hämolytischer Ikterus, Verschlussikterus) und Splenomegalie. Gallensteine können bereits im Kindesalter zu Beschwerden führen; häufiger bleiben die Steine asymptomatisch.

Hämolytische Krisen treten nach dem ersten Lebensjahr wiederholt vor allem im Rahmen interkurrenter Infekte auf. Der Verlauf ist oft milde und eine Bluttransfusion meist nicht erforderlich.

¹ Abkürzungsverzeichnis am Ende

Die aplastische Krise infolge einer Infektion mit Parvovirus B 19 ist einmalig. Sie führt rasch zu einem starken Abfall der Hämoglobinkonzentration und zur Retikulozytopenie, so dass eine Bluttransfusion notwendig werden kann. Die Eltern sollen angewiesen werden, auf Ringelröteln in der Umgebung bzw. auf plötzliche Blässe, ausgeprägte Schwäche und sehr blasse Bindehaut (evtl mit Rückbildung eines Sklerenikterus) bei Infekten mit hohem Fieber, Erbrechen, heftigen Kopfschmerzen und Bauchschmerzen zu achten. Das typische Ringelröteln Exanthem fehlt bei allen Patienten mit hämolytischer Anämie! Es gibt außer dem Parvovirus B19 noch einige seltene Erythroviren (HHV 6, HHV 7), die zu einer Aplasie führen können.

2.2. Klassifikation in verschiedene Schweregrade

Das *klinische Bild* zeigt eine große Variationsbreite. Die Bestimmung der Hämoglobin- und Bilirubinkonzentration sowie der Retikulozytenzahl erlaubt eine Einteilung in vier *Schweregrade* (leichte, mittelschwere, schwere und sehr schwere Form) (Tabelle 1) (12,13). Am häufigsten ist die *mittelschwere* Form (ca. 60 % der Patienten). Ca. 10 % der Patienten benötigen im 1. - 2. Lebensjahr aufgrund einer verzögert einsetzenden erythropoetischen Regeneration mehrfach Transfusionen (10) und haben im weiteren Verlauf niedrige Hämoglobinkonzentrationen zwischen 60-80 G/L (schwere Form). Patienten mit der sehr schweren Form, die regelmäßig Erythrozytentransfusionen erhalten, entwickeln meist um das 4. - 5. Lebensjahr eine deutliche Eisenüberladung. Neugeborene- und sehr junge Säuglinge benötigen nicht so selten 1- 2 Transfusionen. Auf die z.T. schwere und sehr früh einsetzende Hyperbilirubinämie mit der Gefahr eines Kernikterus (für die Indikation zur Phototherapie oder zur Austauschtransfusion gelten die veröffentlichten Bilirubingrenzen) ist unbedingt zu achten.

Tabelle 1: Klinische Schweregrade der hereditären Sphärozytose¹

	Leichte HS	Mittelschwere HS	Schwere HS ²	Sehr schwere HS ³
Anteil an Patienten (%)	25-33	60-70	≈ 10	3-4
Hämoglobin (G/L)	110 - 150	80 - 110	60-80	< 60
Retikulozyten (%)	1,5 - 6	≥ 6	≥ 10 (meist > 15) ⁴	≥ 10
Bilirubin (mg/dl)	1 - 2	≥ 2	> 2-3	≥ 3
Sphärozyten u.a. im Blutaussstrich	Oft nur vereinzelt	Deutlich vermehrt	Deutlich vermehrt	Mikrosphärozyten und Poikilozyten
Transfusionen ⁵	0-1	0-2	≥ 3	regelmäßig

¹ Modifiziert nach Eber et al., 1990 (13) und Eber und Lux, 2004 (12)

² Patienten benötigen in den ersten beiden Jahren gehäufte, z. T. regelmäßige Transfusionen

³ Patienten müssen regelmäßig transfundiert werden, um einen Hämoglobinwert über 60 G/L zu halten.

⁴ Die Retikulozyten sind infolge der verzögert einsetzenden Erythropoese z.T. nur mäßig erhöht.

⁵ jenseits der Neugeborenenperiode

2. 2. 1. Asymptomatische Personen mit auffälligen Laborparametern

Eine besondere Gruppe sind Anlageträger (meist Eltern oder nicht betroffene Verwandte von Kindern mit rezessiver Sphärozytose), die aufgrund der positiven Familienanamnese ohne eigene klinische Symptome gefunden werden. Gelegentlich werden auch im Rahmen aus anderen Gründen durchgeführter Blutuntersuchungen (z.B. präoperative Blutentnahme) Kinder mit leicht ausgeprägten Hämolyseparametern identifiziert.

Hinweise auf diese weitgehend asymptomatische Anlage für eine hereditäre Sphärozytose können sein [27,13]):

- MCHC oberhalb d. Norm (meist > 35 g/dl) und RDW > 15 %
- Retikulozytenzahl gering oder mäßig erhöht
- Sphärozyten im Blutausstrich
- LDH erhöht, indirektes Bilirubin erhöht
- Haptoglobin erniedrigt (ab dem Alter von 3 -6 Monaten)
- leichte Erhöhung der osmotischen Fragilität

Die Kombination mehrerer Parameter erhärtet den Verdacht auf die Anlagediagnose. Wenn keine Sphärozyten nachweisbar sind, keine Veränderungen der Indizes vorliegen und die Retikulozyten normal sind, ist zwar eine hereditäre Sphärozytose nicht ausgeschlossen, es ist aber unwahrscheinlich, dass diese Person symptomatisch wird. Die Abgrenzung zwischen einer klinisch asymptomatischen Anlage und einer leichten Form der Sphärozytose kann schwierig sein. Gelegentlich können leichte Formen exazerbieren bei Splenomegalie anderer Genese oder bei Virusinfekten (EBV, Parvovirus).

3. Diagnostik

3.1. Nachweisdiagnostik

Die Diagnose der Sphärozytose muss aus dem Kontext von Anamnese, Klinik und Labor am besten durch einen pädiatrischen Hämatologen gestellt werden. Ein praxisorientiertes Vorgehen beginnt mit der sog. Basisdiagnostik (Tabelle 2), gefolgt von spezifischen Untersuchungen (Tabelle 3, die die Diagnose der Erkrankung sichern (obligatorische Befunde müssen immer vorhanden sein).

Tabelle 2: Basisdiagnostik bei Verdacht auf hereditäre Sphärozytose und Bewertung diagnostischer Kriterien

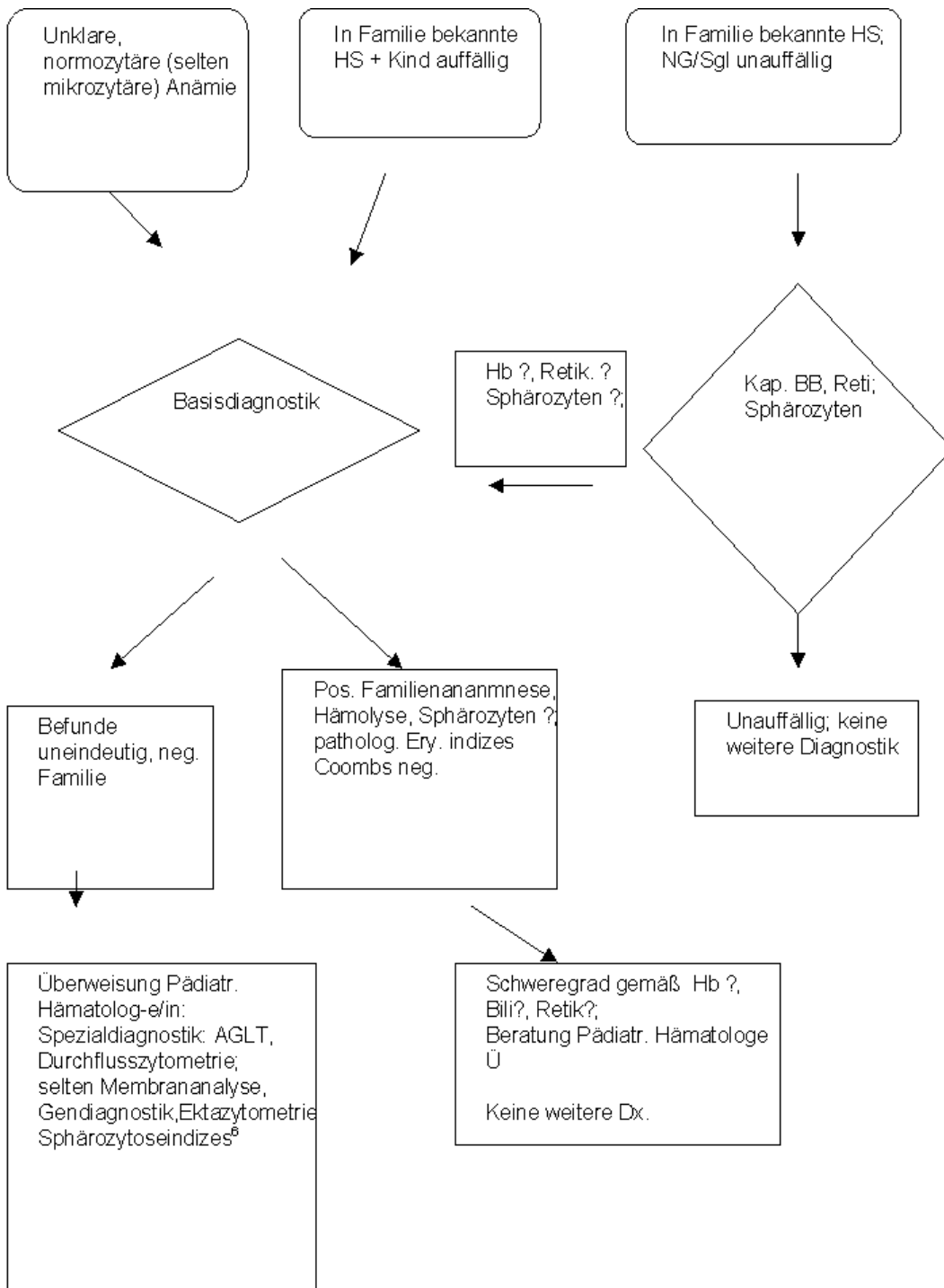
Parameter (obligate Bestimmung)	Spezifizierung	Bewertung (als diagnostisches Kriterium)
Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> • autosomal dominant oder rezessiv 	fakultativ
Splenomegalie	<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung • Sonographie 	fakultativ
Blutbild automatisch	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • MCHC¹ > 35 g/dl • Anisozytose (RDW > 15,5 %²) • Pathologische Erythrozytenindizes⁶ 	fakultativ fakultativ fakultativ fakultativ
Blutausstrich mikroskopisch	<ul style="list-style-type: none"> • Sphärozyten • Anisozytose 	obligatorisch ^{3,4} fakultativ
gesteigerte Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Retikulozyten unterschiedlich erhöht • indirektes Bilirubin erhöht • LDH⁵ erhöht • Haptoglobin nicht nachweisbar (ab 3-6 Mo.) 	mindestens 2 Parameter obligatorisch
Coombs Test	<ul style="list-style-type: none"> • negativ 	obligatorisch

¹ MCHC - mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration; ² RDW- Größenverteilung von Erythrozyten im automatischen Blutbild; ³ nur in einwandfreien Ausstrichen zu erkennen; ⁴ bei leichten Formen können nur wenige oder keine Sphärozyten nachweisbar sein; ⁵ LDH – Laktatdehydrogenase;

Tabelle 3: Weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf hereditäre Sphärozytose

Parameter	Spezifizierung
Osmotische Fragilität	Acidified Glycerol Lysis Test oder hypotone Kochsalzlösung mit frischem Blut und nach Inkubation über 24 Stunden
Durchflusszytometrie	Eosin-5-Maleimid Bindung
Membran – Analyse	SDS PAGE

Im Kindesalter bewährt sich je nach Alter ein unterschiedliches Vorgehen gemäß nachfolgendem Stufenplan (Abb.):



Stufenplan zur Diagnostik der Sphärozytose (HS). Das Vorgehen unterscheidet die Abklärung im Säuglings- (Sgl) und Neugeborenenalter (NG) von der Diagnostik bei älteren Kindern und Erwachsenen. Die sog. Basisdiagnostik umfasst Blutbild (BB) mit Retikulozyten (Retik), Bilirubin; LDH und Haptoglobin (nicht bei Neugeborenen sowie mikroskop. Beurteilung auf Kugelzellen; sowie Erythrozytenindizes⁶; Hb = Hämoglobin; Kap = kapillär; OF = Osmotische Fragilitätsprüfung der Erythrozyten, meist mit AGLT = Acidified Glycerol Lysis Test; Durchflusszytometrie = beruht auf der verminderten Bindung von Eosin 5- Maleimid an Sphärozyten.

6Erythrozytenindizes:

Neuerdings werden mehrere pathologische Erythrozytenindizes (sog. Sphärozytenindizes) beschrieben, die mit den modernen hämatologischen Analysegeräten automatisch bestimmt werden: Anteil an hyperchromen oder hypochromen Erythrozyten; Prozentualer Anteil an mikrozytären oder hyperdensen Erythrozyten, Fraktion der immaturen Retikulozyten. Kombinationen aus diesen Erythrozytenindizes haben eine hohe Spezifität für die Diagnose einer Sphärozytose (z.B. MCHC und hyperdense Zellen) (7). Das mittlere sphärozytäre Erythrozytenvolumen (MSCV), ein künstlich berechnetes Volumen, ist immer niedriger als das MCV bei Patienten mit Sphärozytose (4). Es darf aber nicht übersehen werden, dass viele dieser errechneten oder bestimmten Indizes nicht mehr aussagen als ein vom erfahrenen Hämatologen genau beurteilter Blutausschrieb auf dicht wirkende Mikrosphärozyten oder der Nachweis vermehrter Kugelzellen. Dichte Zellen oder ein erhöhter Anteil an Kugelzellen werden bei Sphärozytose und der seltenen hereditären Xerozytose beobachtet. Daher reichen pathologisch veränderte Erythrozytenindizes in der Regel nicht aus, um die Diagnose einer Sphärozytose zu stellen. Ein weiterer Nachteil ist, dass die o.g. Erythrozytenindizes z.T. erst nach Splenektomie eindeutig pathologisch verändert sind.

Bewertung der spezifischen Untersuchungen:**Osmotische Resistenz**

Die Messung der Fragilität durch Hämolyse nach Inkubation in verdünnten Kochsalzlösungen oder durch die Bestimmung der Hämolysezeit mit der Acidified Glycerol Lysis Time (AGLT) gilt als Standard. Die Spezifität ist hoch, die Sensitivität liegt zwischen 80 und 95 % [14]. Beide Tests müssen innerhalb von Stunden nach Blutabnahme oder an per Eilboten versandten Proben (je nach Jahreszeit gekühlt) vorgenommen werden! Eine genaue Bestimmung der osmotischen Fragilität (und eine Unterscheidung zwischen Sphärozytose und makrozytären Stomatozytose) ist mittels der osmotischen Gradienten- Ektazytometrie möglich; dieses Verfahren ist derzeit jedoch nur in Zürich (Labor Dr. J. Goede, Klinik für Hämatologie, Universitäts-Spital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 CH Zürich; Tel.: +41 (0)44 255 95 97; Fax: +41 (0)44 255 89 68) und Paris, Hopital Kremlin Bicetre verfügbar. Da die Untersuchung nur in frischen, am Untersuchungsort abgenommenen Blutproben gemacht werden kann, bleibt die Ektazytometrie wenigen Ausnahmefällen vorbehalten, in denen die Diagnose anders nicht geklärt werden kann.

Durchflusszytometrie

Die durchflusszytometrische Methode (EMA Test) wurde 2000 eingeführt [20]. Sie beruht auf der verminderten Bindung des Fluoreszenzfarbstoffs Eosin-5-Maleimid bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose im Vergleich zu Normalpersonen. Die Sensitivität liegt bei 90 - 95 %, die Spezifität bei 95 - 99 %.

Membran - Analyse

Die biochemische Analyse kann quantitativ zum Nachweis der verminderten Membranproteine und qualitativ zur Identifikation der betroffenen Proteine eingesetzt werden. Sie trägt nur selten zur Diagnostik bei.

Gen - Analyse

Die molekulargenetische Diagnostik identifiziert den Patienten- bzw. familialspezifischen genetischen Defekt [9,19; www.ncbi.nlm.nih.gov/omim]. Sie bleibt aufgrund

der zahlreichen Zielgene mit der Heterogenität möglicher Mutationen sowie den daraus resultierenden erheblichen Kosten Spezialfällen vorbehalten (19).

Kritische Zusammenfassung der Testverfahren:

Es gibt keinen einzelnen "beweisenden Test" für die Sphärozytose. Keines der genannten Testverfahren hat eine hinreichend hohe Spezifität und Sensitivität. Bei Familienangehörigen von Patienten mit Sphärozytose, die eine hämolytische Anämie aufweisen, können eindeutig pathologisch veränderte Erythrozytenindizes (hohes MCHC, hohe RDW, Nachweis von vermehrten Sphärozyten im Blutaussstrich, siehe speziellen Absatz) für die Diagnosestellung ausreichen. Bei Patienten ohne positive Familienanamnese sollte die Diagnose hingegen grundsätzlich nicht auf einer Methode (z.B. nur osmotische Resistenz, nur EMA, nur biochemische Membrandiagnostik) beruhen. Als Screening sollten mindestens 2 verschiedene Verfahren eingesetzt werden, am besten EMA-Test und AGLT. Die Sensitivität beider Test für die Nachweisdiagnostik liegt bei knapp unter 100 %. Die Bestimmung der osmotischen Fragilität mittels hypotoner Salzlösungen ist nach modernem Qualitätsmanagement nicht standardisiert durchführbar. Diese Methode wird daher – außer an einzelnen spezialisierten Zentren – nicht mehr angeboten. Der AGLT ist ein wesentlich einfacherer Test für eine verminderte osmotische Resistenz (14); vor allem bei Säuglingen ist die kleine Blutmenge (20 µl EDTA –Blut) von Vorteil. Der hypertone Kryohämolyse Test (21) kann auch bei anderen, selteneren hämolytischen Anämien ein anomales Ergebnis ergeben. Daher sollte ein pathologisches Ergebnis des Kryohämolyse Tests durch eine zweite Untersuchung auf der Basis der osmotischen Fragilität oder Durchflusszytometrie bestätigt werden.

3.2. Ausschlussdiagnostik und Differentialdiagnose

Zur Differentialdiagnose bei Patienten mit hyperregeneratorischer, normo- oder leicht mikrozytärer Anämie und Sphärozyten gehören:

Angeboren

Pyruvatkinase-Mangel u.a. Erythrozytenenzymdefekte. Die Bestimmung der Pyruvatkinase und anderer Enzyme kann bei negativer Familienanamnese und einer nur leicht erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrozyten (s. u.) erforderlich sein, um enzymopenisch bedingte hämolytische Anämien auszuschließen. Der Pyruvatkinase-Mangel ist in der mittel- und nordeuropäischen Bevölkerung nach der Sphärozytose die zweithäufigste Ursache angeborener hämolytischer Anämien. Er stellt neben der erworbenen Immunnämolyse die wichtigste Differentialdiagnose dar. Bei Patienten mit Sphärozytose findet sich häufig eine im Verhältnis zur Retikulozytose leicht erniedrigte Pyruvatkinase-Aktivität. Instabile Hämoglobinvarianten (selten!) können zu vermehrten Mikrosphärozyten im Blutaussstrich führen und daher mit einer hereditären Sphärozytose verwechselt werden.

Hereditäre Elliptozytose: Die Befunde der Basisdiagnostik sind weitgehend identisch mit denen der hereditären Sphärozytose, allerdings ist die osmotische Fragilität der Erythrozyten meist nur bei mittelschwerem bis schwerem Verlauf erhöht. Entscheidend ist die mikroskopische Analyse des Blutaussstrichs.

Hereditäre Pyropoikilozytose: Entscheidend sind der Blutaussstrich mit einer ausgeprägten Poikilozytose. Da die defekten Zellen hitzeinstabil sind und nach Inkubation im Wasserbad zwischen 46 und 49 °C rasch fragmentieren, wird die Erkrankung als Pyropoikilozytose bezeichnet. Durch die starke Fragmentierung der Erythrozyten ist das MCV im Gegensatz zu anderen Membranopathien auf Werte unter 70 fl. deutlich vermindert. Sphärozyten sind gehäuft. Ursache ist die

Homozygotie/compound Heterozygotie für zwei verschiedene Spektrinanomalien. Die Familienanamnese ist positiv für die hereditäre Elliptozytose. Die durchflusszytometrische Analyse (EMA Test) zeigt ebenso wie bei HS eine eindeutig verminderte Bindung des Farbstoffs.

Hereditäre Stomatozytose: Die hereditäre Stomatozytose und die nachfolgend beschriebene hereditäre Xerozytose sind auf eine gestörte Kationendurchlässigkeit der Erythrozyten-Membran zurückzuführen (11). Bei der Stomatozytose ist der Gesamtgehalt an erythrozytärem K^+ und Na^+ (Normal:95-110 mmol/L Ery) erhöht, bei der Xerozytose in unterschiedlichem Ausmaß erniedrigt. Patienten mit der Stomatozytose werden zuweilen als Sphärozytose fehldiagnostiziert, da beide Erythrozytenmembrandefekte mit einer erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrozyten einhergehen. Entscheidend sind bei der sehr seltenen Stomatozytose der Blutausschlag und das erhöhte MCV. Die MCHC ist im typischen Fall auf unter 30 % vermindert, das MCV bei den schweren Formen auf über 110 fl erhöht. Die Abgrenzung von der Sphärozytose ist wichtig, da die Splenektomie sowohl bei Stomatozytose als auch bei Xerozytose die Hämolyse nicht beseitigt (bei Xerozytose persistiert die Hämolyse nach Splenektomie nahezu unverändert!) und mit einem hohen Thromboembolie-Risiko belastet ist (24). Neuere Untersuchungen (5) zeigen, dass Stomatozytose und Sphärozytose auf demselben Gendefekt beruhen können (Hereditäre Sphärozytose mit grosser Kationen Permeabilitätsstörung und Stomatozytose, insbesondere Kryohydrozytose).

Hereditäre Xerozytose (früher auch dehydrierte hereditäre Stomatozytose): Weitgehend unauffälliges Blutbild, nur selten Stomatozyten und Echinozyten (vor allem im Phasenkontrastmikroskop). Die osmotische Fragilität ist leicht erniedrigt. Anamnestisch findet sich gehäuft intrauteriner Hydrops mit Aszites. Die Splenektomie ist nicht effektiv und aufgrund eines erhöhten Thrombose - Risikos kontraindiziert.

Kongenitale dyserythropoetische Anämie Typ II: Obwohl auch hier einzelne Sphärozyten im Ausstrich nachweisbar sind, zeigt dieser eine ausgeprägte Poikilozytose, fast immer mit basophiler Tüpfelung. Die Retikulozytenzahl ist oft normal, immer aber im Verhältnis zur Anämie nicht adäquat erhöht. Im Zweifelsfall eindeutige Abgrenzung durch Nachweis der Dyserythropoese im Knochenmarkaspirat. Der Bande 3 Shift in der SDS PAGE und die Sequenzierung des *SEK23B*-Gens sichern die Diagnose.

Folgende **erworbene** Erkrankungen müssen ausgeschlossen werden (die erforderlichen Untersuchungsergebnisse sind in Klammern angegeben):

- Immunhämolytische Anämien (positiver direkter Coomb's Test mit Nachweis von IgG, IgM und Komplementaktivierung)
- ABO Inkompatibilität im Neugeborenenalter (negativer Coomb's Test, fehlende Antikörperbelastung der Erythrozyten)

Weitere erworbene, seltene Differentialdiagnosen:

- Mikroangiopathische hämolytische Anämie
- Hämolytisch - urämisches Syndrom
- Hypophosphatämie
- (verzögerte) hämolytische Transfusionsreaktion
- Hämolyse toxischer oder infektiöser Genese

3.3 Regelmässige Kontrollen

Jenseits der Neugeborenenperiode sollten bis zum Alter von 6 Monaten monatliche, anschließend 6 - 8 wöchentliche Hb-Kontrollen erfolgen; im zweiten Lebensjahr bei mittelschwerer und schwerer Form alle 3 - 4 Monate, bei leichter alle 6 Monate. Vom dritten bis fünften Lebensjahr empfehlen wir 6 - 12 monatliche Kontrollen von Hb, Retikulozytenzahl und Bilirubinkonzentration, im weiteren Verlauf einmal pro Jahr. Ultraschallkontrollen auf das Vorliegen von Gallensteinen sollten mindestens alle 3 Jahre sowie unmittelbar vor Splenektomie erfolgen (3,12).

Antikörper gegen Parvovirus-B19 sollten bei Erstdiagnose und ggf. weiteren Kontrollen bestimmt werden (für die Aufklärung der Eltern, ob eine schwere aplastische Krise noch stattfinden kann. Nach Einzelfallberichten kann bei bekanntem Kontakt zu Ringelröteln eine schwere transfusionsbedürftige Krise durch die frühzeitige Gabe eines s.c. oder i.v. Standard- Immunglobulin Präparats (die nahezu alle Anti Parvovirus Antikörper enthalten) vermieden werden. Jedoch wird die aplastische Krise bei den meisten Patienten erst mit Beginn der klinischen Symptome entdeckt, und kurz danach entwickelt der Patient eigene schützende Antikörper. Der Nutzen der Immunglobulingabe ist in den letzteren Fällen meist marginal und sollte vor einer allgemeinen Empfehlung im Rahmen einer klinischen Studie evaluiert werden. Sollten im Umfeld des Patienten Ringelröteln aufgetreten sein, so ist eine Vorstellung beim pädiatrischen Hämatologen zu empfehlen und eine engmaschige Verlaufkontrolle des Blutbildes bis zum Ende der Inkubationszeit erforderlich.

4. Therapie

4.1. Eine kausale Therapie des genetisch bedingten Defektes ist nicht möglich.

4.2. Eine symptomatische Therapie ist in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen sind Erythrozytentransfusionen in den ersten beiden Lebensjahren (s. 2.2), im späteren Verlauf bei aplastischen Krisen (Erreger: meist Parvovirus B19) (3). Eine Transfusion sollte in der Regel erst bei einem Hämoglobinabfall unter 50 - 60 G/L und/oder entsprechender klinischer Symptomatik erfolgen. Bei Neu- und Frühgeborenen gelten altersabhängig höhere Transfusionsgrenzen.

4.3. Splenektomie, Cholezystektomie

Die Milzentfernung führt zu einer vollständigen Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und Retikulozytenzahl; lediglich bei Patienten mit sehr schwerer Sphärozytose kann eine leicht gesteigerte Hämolyse fortbestehen. „Therapieversager“ sind darauf zurückzuführen, dass Nebenmilzen bei der Operation übersehen wurden oder die Diagnose falsch war (12). Die (preferentiell nahezu vollständige, s.u.) Milzentfernung sollte möglichst nicht vor dem 6. Lebensjahr, auf keinen Fall vor dem 3. Lebensjahr erfolgen. Da 0,1-0,4 % der Patienten an einer schweren Postsplenektomie- Infektion (v. a. Pneumokokken- Sepsis und –Meningitis) sterben (12) sollte die Milz nur nach wiederholten Transfusionen oder bei eingeschränkter Leistungsfähigkeit (s. u.) entfernt werden.

4.3.1. Nahezu vollständige Splenektomie

Aufgrund des lebenslang erhöhten Risikos einer fulminanten Sepsis und der zunehmenden Antibiotika-Resistenz von Pneumokokken ist die nahezu totale Splenektomie der vollständigen Entfernung vorzuziehen. Der verbleibende Milzrest sollte möglichst klein sein,

um Nachresektionen zu vermeiden. Wir empfehlen einen postoperativen Milzrest von 10 ml.

In den letzten Jahren konnten die Arbeitsgruppen um Stoehr, Eber u. a. (26) und die französische Gruppe um Tchernia und Gauthier (2) zeigen, dass eine nahezu vollständige Milzentfernung zu einer langfristigen Normalisierung der Hämoglobinkonzentration (Beobachtungszeitraum bis zu 14 Jahren) und deutlichen Verminderung der gesteigerten Hämolyse führt. Die Ergebnisse unserer Impfstudie gegen Meningokokken deuten auf eine bessere Immunabwehr der Patienten nach NTS im Vergleich mit der vollständigen Splenektomie hin¹⁸. Transfusionsbedürftige hämolytische oder aplastische Krisen oder andere Komplikationen treten nach subtotaler Splenektomie nicht (26) oder nur sehr selten (2) auf. Es ist auch möglich, dass das leicht erhöhte Thromboembolie Risiko nach Splenektomie durch die nahezu vollständige Milzresektion langfristig vermindert wird.

Die Rate an Nachresektionen wegen postoperativ signifikanter Hämolyse war bei nahezu vollständiger Milzentfernung (standardisierter postoperativer Milzrest 10 ml unabhängig von der präoperativen Größe, keine Nachresektion wegen signifikanter Hämolyse) (26) deutlich niedriger als bei Belassung eines Teils eines Milzlappens (ca. 30 ml postoperatives Restvolumen, 3 Nachresektionen in 34 Fällen) (2). Höhere Nachresektionsraten beschrieben auch De Buys et al. (6) und Rice et al. (22) bei Belassung eines größeren Milzrests (ca. 20 bis zu 40 % der vergrößerten Milz). Für die Abwägung des bestmöglichen OP- Verfahrens sind letztlich entscheidend die Sicherheit der Operation und das Langzeitergebnis mit ausreichender Milzgröße, aber ohne spätere Notwendigkeit einer Nachresektion. Aufgrund der starken Variabilität der segmentalen Gefäßversorgung der Milz kann der präoperative Aufwand während der Laparotomie sehr umfangreich und auch für den geübten Chirurgen äußert schwierig sein. In Einzelfällen kann daher aus durchblutungstechnischen Gründen die Restmilzgröße gering von dem 10 ml Restgewebe abweichen. Um zukünftig eine Vergleichbarkeit der post-OP- Verläufe sicher zu stellen, sollten verbleibende Restmilzgrößen möglichst intraoperativ ausgemessen werden. Die Frage der optimalen chirurgischen Vorgehensweise zur near total-Splenektomie (via Laparotomie oder laparoskopisch) ist bisher noch offen und hängt auch von der "Erfahrung des Chirurgen" mit den verschiedenen Methoden ab. Derzeit liegen nur für die offene nahezu vollständige Milzrestion via Laparotomie veröffentlichte Daten vor (2, 26).

Die Entscheidung zur nahezu vollständigen oder vollständigen Milzentfernung sollte nach sorgfältiger Abwägung der OP Indikation, möglichst nach mehrjähriger Beobachtung durch eine(n) pädiatrische(n) Hämatolog-en/in, unter Berücksichtigung des Risikos einer postoperativen Infektion und des erhöhten Thromboserisikos nach vollständiger Splenektomie sowie der Bereitschaft des Patienten und seiner Eltern zu einer postoperativen antibiotischen Prophylaxe im Konsens zwischen pädiatrische(r)m Hämatolog-en/in, Kinderchirurg und Patient/Eltern getroffen werden.

Patienten

- mit der seltenen schweren oder sehr schweren Sphärozytose, bei denen die Milz wegen des regelmäßigen Transfusionsbedarfs und Organhämosiderose vor dem 6. Lebensjahr entfernt werden muss,
- die zusätzlich an einer Immunschwäche leiden,
- bei denen die Compliance für eine postoperative Antibiotika- Prophylaxe nicht gegeben ist,
- oder die ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen (z. B. Auslandsaufenthalt in einem Land mit erhöhter Pneumokokkenresistenz oder Malariaendemiegebiet) sollten in jedem Fall *subtotal und nicht vollständig* splenektomiert werden. Eine Indikation zur nahezu vollständigen Splenektomie kann im Einzelfall auch bei Patienten mit erheb-

licher Milzvergrößerung gegeben sein, die intensiv Sport betreiben (z. B. Kampfsportarten, Ballspiel, Radrennfahren) und daher ein erhöhtes Risiko für eine Milzruptur aufweisen.

Bei mittelschweren Formen und schweren Verläufen > 6. LJ. ist über das OP-Verfahren individuell nach kritischer Abwägung der potentiellen Vor- und Nachteile oder Risiken (z. B. lebenslange Antibiotika-Prophylaxe nach englischen Richtlinien (3,8) zu entscheiden .

Indikation zur nahezu vollständigen Splenektomie abhängig vom Schweregrad	
Schwere und sehr schwere Sphärozytose	alle Patienten
Mittelschwere Sphärozytose	bei mehreren hämolytischen Krisen (Hb↓ auf ca 80 G/L); bei > 2 Transfusionen jenseits des 3. Lebensmonats; oder ausgeprägter Leistungsminderung
Leichte Sphärozytose	in der Regel im Kindes- und Jugendalter nicht erforderlich

Der optimale Zeitpunkt für die Splenektomie ist bisher nicht gesichert. Bei Patienten mit der schweren und sehr schweren Form sollte die Milz vor dem Schulalter entfernt werden. Patienten mit der mittelschweren Form, die die o. g. Kriterien erfüllen, sollten vor Erreichen der Pubertät (zwischen 7. LJ und 10. LJ) splenektomiert werden. Bei Gallensteinen und mittelschwerer Sphärozytose sollte eine gleichzeitige, nahezu vollständige Splenektomie und Cholecystektomie erfolgen; bei leichter Sphärozytose sollte eine laparoskopische Cholecystektomie in Erwägung gezogen werden. In Einzelfällen (v.a. bei intraoperativ fehlenden Zeichen einer Gallenblasenwandveränderung) kann auch eine Cholezystotomie ausreichen.

5. Prophylaxe

5.1. Primäre Prophylaxe: Schwere hereditäre Sphärozytosen können selten zu intrauterinem Hydrops führen (z.B. Familien mit doppelt dominanter Sphärozytose (18)). Eine pränatale Diagnostik ist daher in aller Regel nicht erforderlich. Der dafür notwendige Nachweis des molekularen Defektes ist schwierig, da nicht alle in Frage kommenden Mutationen bekannt sind.

5.2. Sekundäre Prophylaxe vor und nach nahezu vollständiger oder vollständiger Splenektomie (1,8,15,17,23,28):

Nach den derzeit gültigen Richtlinien der STIKO (25) werden Säuglinge und Kleinkinder gegen Pneumokokken, Meningokokken und Hämophilus Influenza geimpft. Die folgenden Empfehlungen ergänzen diese allgemeinen Empfehlungen für bisher ungeimpfte oder nicht vollständig geimpfte Patienten.

Pneumokokkenimpfung, möglichst mindestens 2 Wochen vor nahezu vollständiger Splenektomie mit dem 23 valenten unkonjugierten Impfstoff. Bei Erstimpfung nach Splenektomie muss der konjugierte 13 valente Impfstoff verwendet werden; eine Boosterimpfung mit dem 23 valenten Impfstoff ist zu empfehlen. Auffrischimpfung einmalig nach 5 Jahren mit unkonjugiertem Impfstoff.

Hämophilusimpfung vor allem bei jungen Kindern

Meningokokkenimpfung mit Konjugatimpfstoffen gegen Serogruppe C, gefolgt von einer Boosterimpfung nach 6-12 Monaten mit dem polyvalenten Meningokokken ACWY Polysaccharid

Impfstoff (Mencevax®) oder bei Kindern ab 11 Jahren mit dem quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (Menveo®) (invasive Erkrankungen durch Neisseria meningitidis der Gruppen A, C, W135 und Y).

Eine *praxisbezogene Empfehlung* zum Vorgehen nach Splenektomie wurde kürzlich von Engelhard et al zusammengestellt (15). Alle splenektomierten Patienten sollten einen Notfallausweis mit Angabe der wichtigsten Schutzmaßnahmen bei Fieber u. a. mit sich führen.

Dauer der Penizillingabe¹	
Alter bei Splenektomie	Minstdauer
< 6. Lebensjahr	6 Jahre
6 - 10. Lebensjahr	4 Jahre
> 10. Lebensjahr	3 Jahre

¹Modifiziert nach Gädicke G. und Barthlen W.(17)

Die Dosierung beträgt 2 x 200.000 E/Tag Penizillin V bis zum vollendeten 5. Lebensjahr; 2 x 400.000 E/Tag ab dem 6. Lebensjahr.(1) Bei Patienten > 12 Jahre empfiehlt sich die Dosierung nach kg Körpergewicht (50.000 E/kg; maximal 2 x 1,5 Mio E). Alternativ ein Depotpräparat i.m. (1-2 Mega) 1 - 2 mal pro Monat. Bei Penizillinallergie kann Erythromycin gegeben werden. Da schwere, z. T. tödliche Infektionen auch Jahrzehnte nach Splenektomie auftreten können (12), wird teilweise eine lebenslange Penizillin-Prophylaxe empfohlen (3,8). Ist dies dem Patienten nicht vermittelbar oder besteht keine ausreichende Therapiecompliance, so sollte auf jeden Fall lebenslang eine antibiotische Therapie bei allen, hochfieberhaften Infekten mit einem bakteriziden Breitbandantibiotikum (derzeit z.B. Amoxicillin und Clavulansäure oder Cephalosporinpräparate der 2. oder 3. Generation (28)) verabreicht werden.

Da bisher keine verlässliche Aussage über die Funktion der Restmilz getroffen werden kann, sollte die antibiotische Prophylaxe nach nahezu vollständiger Milzentfernung in der Regel nach den o. g. Richtlinien für die vollständige Splenektomie durchgeführt werden. Möglicherweise kann die Dauer der kontinuierlichen postoperativen antibiotischen Prophylaxe bei Nachweis eines aktiven Milzrestes (Wiederwachsen auf altersentsprechend weitgehend normale Größe und dopplersonographisch normale Milzdurchblutung; nach Möglichkeit Nachweis einer Phagozytose [durch Zählung von Pocked Red Cells (16)] sowie nach abgeschlossener Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken, ggf. Hämophilus) verkürzt werden.

Eine regelmäßige Folatsubstitution ist unter einer ausgewogenen Ernährung nicht erforderlich.

Liste der Abkürzungen

AGLT = Acidified glycerol lysis test

EMA = Eosin-5-Maleimid Bindung an das Protein-3 der Erythrozytenmembran

MCHC = mittleres zelluläre Hämoglobin Konzentration

MCV = mittleres zelluläres Volumen

NTS = nahezu totale Splenektomie

OF = Osmotische Fragilität

SDS PAGE = SDS Natrium dodecylsulfat Polyacrylamid Gelelektrophorese

Literatur

1. American Academy of Pediatrics. Asplenic Children. In: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, p. 80-81, 2003.
2. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, Cynober T, Mielot F, Dommergues JP, Warszawski J, Mohandas N, Tchernia G. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 97: 399-403, 2001.
3. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 126: 455-74, 2004.
4. Broséus et al. Evaluation of mean sphered corpuscular volume for predicting hereditary spherocytosis (*Int J Lab Hematol*. 2010; Oct;32(5):519-23. Epub 2010 Feb 2.
5. Bruce et al. Monovalent cation leaks in human red cells caused by single amino-acid substitutions in the transport domain of the band 3 chloride bicarbonate exchanger, AE1. *Nat. Genet* 37:1258-1263
6. Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Rohrlich P, Berrebi D, Aigrain Y. Follow-up of partial splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg* 37: 1459-63, 2002.
7. Cynober, T., Mohandas, N. & Tchernia, G. (1996) Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 128, 259–269.
8. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2: 440-3, 2002.
9. Delaunay J: The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Reviews* 2007;21:1-20 DOI 10.1016/j.blre.2006.03.005
10. Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, Rohrlich P, Delaunay J, Mohandas N, Tchernia G. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 95: 393-7, 2000.
11. Eber S. Angeborene Erythrozytenmembrandefekte. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Heidelberg: Springer, p. 123-138, 2006.
12. Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis--defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol* 41: 118-41, 2004.
13. Eber SW, Armbrust R, Schroeter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr* 117: 409-16, 1990.
14. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A, Schroeter W. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol lysis test. *Ann Hematol* 64: 88-92, 1992.
15. Engelhardt M, Haas P S, Theilacker C., Eber SW, Schmutz M, Kern WV, Heimpel H Prevention of infections and thromboses after splenectomy or because of functional loss of the spleen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Apr;134(17):897-902. Epub 2009 Mar 31. Review. German.

16. Foster PN, Losowsky MS. Hyposplenism. In: Bowdler AJ, ed. The spleen - structure, function and clinical significance. London: Chapman and Hall, p. 233-259, 1990.
17. Gaedicke G, Barthlen W. Die Milz und ihre Erkrankungen. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeier C, Ritter J, eds. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer, p. 246-252, 2006.
18. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 13-8, 2005.
19. Gundel F, Eber S, Heep A. A new ankyrin mutation (ANK1 EXON E9X) causing severe hereditary spherocytosis in the neonatal period. Ann Hematol. 2010 May 30. [Epub ahead of print]
20. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. Br J Haematol 124: 106-13, 2004.
21. Kutter D, Coulon N, Stirn F, Thoma M, Janecki J. Demonstration and quantification of "hyperchromic" erythrocytes by haematological analysers. Application to screening for hereditary and acquired spherocytosis. Clin Lab 48: 163-70, 2002.
22. Rice HE, Oldham KT, Hillery CA, Skinner MA, O'Hara SM, Ware RE. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children. Ann Surg 237: 281-8, 2003
23. Schellong G. Verhütung und Behandlung schwerer bakterieller Infektionen bei milzlosen Personen. Informationen und Empfehlungen für Ärzte und Patienten. Münster: Eigenverlag, 2004.
24. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, Mentzer WC. Thromboembolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. Br J Haematol 93: 303-10, 1996.
25. http://www.rki.de/cln_178/nn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO/stiko_node.html?_n=true
26. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, Heidemann K, Mittler U, Hilgers R, Eber SW. Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. Br J Haematol 132: 791-3, 2006.
27. Walensky LD, Narla M, Lux SE: Disorders of the blood cell membrane. In: Handin RI, Lux SE: Principles and practice of hematology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1753
28. Weiß M, Bartmann P, Belohradsky BH, Eber SW, Rieske K, Schulte-Wissermann H. Infektionsprophylaxe bei Asplenie. In: Scholz H, Belohradsky BH, Heining U, Kreth W, Roos R, eds. Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. München: Futuramed, p. 158-162, 2004.

Verfahren zur Konsensfindung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Mitglieder der Expertengruppe

Cario, H., Ulm, Dickerhoff, R., Düsseldorf, Heimpel, H., Ulm (DGHO)*, Janssen, G, Düsseldorf
Janka, G., Hamburg, Kohne, E., Ulm, Kulozik, A.E., Heidelberg, Niemeyer, C., Freiburg, Pe-
krun, A., Bremen, Schweinitz, Dietrich von, Kinderchirurg, München, Stöhr, G, Viszeral- und
Kinderchirurg, Münster, Bernhard Wörmann, Hamburg (DGHO) *

* Vertreter der internistischen Hämatologie

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Der Leitlinie haben folgende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften zugestimmt:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Autor:

Stefan W. Eber

Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie/Onkologie und Kinderklinik d. Technischen
Universität, München

Anschrift:

Waldfriedhofstr. 73

81377 München

E-Mail: praxis@kid-z.de

www.kid-z.de

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe
vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem
Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

Leitlinienkoordination

Ursula Creutzig (Münster) und Thomas Lernbecher (Frankfurt)

Erste Fassung: 2000

Zweite Fassung: 2006

Dritte Fassung: **November 2010**

Nächste Aktualisierung geplant: **2015**

Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe): Kinder- und Jugendmedizin
Versorgungssektor und Patientenzielgruppe: Pädiatrische Hämatologie
Entwicklungsstufe: 1

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!