

# Sphärozytose, hereditär (Kugelzellenanämie)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformationen</b> .....	<b>2</b>
1.1 Häufigkeit .....	2
1.2 Ursache.....	2
<b>2 Klinisches Bild</b> .....	<b>3</b>
2.1 Symptome .....	3
2.2 Asymptomatische Personen mit auffälligen Laborparametern .....	4
2.3 MCHC als Indikator einer Membranerkrankung der Erythrozyten .....	5
<b>3 Diagnose</b> .....	<b>5</b>
3.1 Diagnostik bei Verdacht auf Hereditäre Sphärozytose.....	5
3.2 Differenzialdiagnose .....	7
<b>4 Therapie</b> .....	<b>9</b>
4.1 Splenektomie.....	9
<b>5 Kontrollen bei asymptomatischen Patienten</b> .....	<b>10</b>
<b>6 Kinderwunsch</b> .....	<b>10</b>
<b>9 Literatur</b> .....	<b>10</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>11</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>12</b>

# Sphärozytose, hereditär (Kugelzellenanämie)

Stand: September 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Bernhard Wörmann, Stefan Eber, Gerhard Ehninger, Winfried Gassmann, Jeroen Goede, Hubert Schrezenmeier, Christian Sillaber

## 1 Definition und Basisinformationen

Bei der Hereditären Sphärozytose handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen der Erythrozyten. Gemeinsamer Nenner sind strukturelle Membrandefekte, die zu einer Störung der erythrozytären Verformbarkeit führen. Die sehr variable klinische Ausprägung ist bedingt durch die verschiedenen Mutationen der Membranprotein-Gene, die unterschiedlichen funktionellen Auswirkungen und den jeweiligen Erbgang.

Das Krankheitsbild wurde in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erstmals beschrieben. Im Jahre 1900 publizierte Oskar Minkowski seine Beobachtungen zur familiären Häufung [1]. Die Hereditäre Sphärozytose gehört zu den angeborenen hämolytischen Anämien, namensgebend war der mikroskopische Aspekt von Kugelzellen im Blutaussstrich.

### 1.1 Häufigkeit

Die Prävalenz wird in Deutschland auf etwa 1:2000-2500 geschätzt [2]. Die Hereditäre Sphärozytose ist bei weitem die häufigste angeborene hämolytische Anämie bei Personen mit einem nord- oder mitteleuropäischen Hintergrund.

### 1.2 Ursache

Gemeinsame Ursachen der verschiedenen Formen der Hereditären Sphärozytose sind Membrandefekte. Dadurch ist die Verformbarkeit der Erythrozyten vermindert und sie werden beschleunigt in der Milz abgebaut. Am häufigsten sind die Gene für die Membranproteine Ankyrin, Bande 3 und Spektrin betroffen [3]. Seltener sind Veränderungen der Gene von Protein 4.2, des Rh Komplex und Fälle, bei denen der Proteindefekt nicht definierbar ist [4]. Bei etwa 70% der Betroffenen wird die Erkrankung autosomal dominant, nur bei etwa 15% autosomal rezessiv vererbt. Die übrigen Patienten erkranken aufgrund von Neumutationen. Eine Klassifikation auf der Basis der molekularen Grundlagen ist in [Tabelle 1](#) dargestellt [3- 6].

**Tabelle 1: Molekulare Klassifikation der Hereditären Sphärozytose [4]**

Typ	Defekt	Häufigkeit <sup>1</sup>	Vererbung <sup>2</sup>	Proteine	Verlaufsform <sup>3</sup>	OMIM <sup>4</sup>
1	Ankyrin-1	USA & Europa: 40-65% Japan: 5-10%	autos. dom., autos. rez.,	Ankyrin-1 und Spektrin	meist mittelschwer; selten leicht oder schwer	<a href="#">#182900</a>
2	Beta-Spektrin	15-30%	autos. dom.,	Beta-Spektrin	leicht bis mittelschwer	<a href="#">#182870</a>
3	Alpha-Spektrin	< 5%	autos. rez.	Alpha-Spektrin	meist schwer	<a href="#">#270970</a>
4	Bande 3	20-35%	autos. dom.	Bande 3	leicht bis mittelschwer; sehr selten schwere rezessive Form	<a href="#">#109270</a>

Typ	Defekt	Häufigkeit <sup>1</sup>	Vererbung <sup>2</sup>	Proteine	Verlaufsform <sup>3</sup>	OMIM <sup>4</sup>
5	Protein 4.2	USA & Europa: < 5% Japan: 45-50%	autos. rez.	Protein 4.2	leicht bis mittelschwer	#612690

Legende:

<sup>1</sup>Häufigkeit - relative Häufigkeit in Mitteleuropa;

<sup>2</sup> autos. - autosomal, dom. - dominant, rez. - rezessiv;

<sup>3</sup> Verlaufsform - s. [Tabelle 2](#);

<sup>4</sup> OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [5]

## 2 Klinisches Bild

### 2.1 Symptome

Das klinische Spektrum der Hereditären Sphärozytose reicht von schweren Verläufen mit Transfusionsbedarf bereits im Kindesalter bis zu asymptomatischen Patienten mit zufälliger Diagnose anlässlich einer Laboruntersuchung aus anderer Indikation. Die charakteristischen Befunde und typische Komplikationen sind in [Tabelle 2](#) und [3](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Charakteristische Befunde bei Hereditärer Sphärozytose**

Symptom	Anmerkung
Anämie	Coombs negativ
Ikterus	meist indirektes Bilirubin erhöht
Splenomegalie	variables Ausmaß
Familienanamnese	meist positiv

**Tabelle 3: Typische Komplikationen bei Hereditärer Sphärozytose**

Symptom	Anmerkung
Cholelithias	Folge der chronischen Hämolyse
aplastische Krise	am häufigsten nach Erstinfektion mit Parvovirus B19
hämolytische Krise	nach interkurrenten Infekten
megaloblastäre Krise	bei Folsäuremangel

Hämolytische Krisen treten wiederholt vor allem im Rahmen interkurrenter Infekte auf. Der Verlauf ist bei jungen Erwachsenen meist milde und eine Bluttransfusion nicht erforderlich. Die aplastische Krise ist meistens einmalig. Sie kann zu einem starken Abfall der Hämoglobinkonzentration führen, so dass eine Bluttransfusion notwendig wird. Selten sind kardiovaskuläre Komplikationen, extramedulläre Hämatopoese oder sekundäre Hämochromatose [4]. Hämolytische Krisen treten wiederholt vor allem im Rahmen interkurrenter Infekte auf. Der Verlauf ist bei jungen Erwachsenen meist milde und eine Bluttransfusion nicht erforderlich.

Die chronisch gesteigerte Hämolyse kann auch bei Patienten mit leichter Verlaufsform - die nicht splenektomiert wurden - nach jahrzehntelangem Verlauf zu extramedullärer Hämatopoese mit dem klinischen Bild von intrathorakalen, paravertebralen Tumoren führen. Bei älteren Patienten können Ulcera cruris auftreten. Ob die in seltenen Fällen beschriebene Assoziation von Hereditärer Sphärozytose und spinocerebellärer Ataxie auf denselben Gendefekt zurückzuführen ist, ist bisher nicht bewiesen.

Eine Einteilung der Hereditären Sphärozytose auf der Basis der klinischen Schweregrade findet sich in [Tabelle 4](#) [2][7- 10].

**Tabelle 4: Klinische Klassifikation der Hereditären Sphärozytose [4]**

	Träger	leicht	mittelschwer	schwer	sehr schwer
Patienten (%) <sup>1</sup>		25-30	60-70	10	3-5
Hämoglobin (g/L)	normal	11-15	8-11	6-8	< 6
Retikulozyten (%)	1-4	< 6	≥ 6	> 10	> 10
Bilirubin (mg / dL)	< 1	1-2	≥ 2	≥ 2-3	≥ 3
peripherer Blutausstrich	normal, gelegentlich vereinzelte Sphärozyten	vereinzelte Sphärozyten	Sphärozyten nachweisbar	Sphärozyten nachweisbar	Mikrosphärozyte Poikilozytose
Transfusionsbedarf	nein	0-1	0-2	≥ 3	regelmäßig

Legende:

<sup>1</sup>relative Häufigkeit (%);

<sup>2</sup>osmotische Fragilität

## 2.2 Asymptomatische Personen mit auffälligen Laborparametern

Eine besondere Gruppe sind Anlageträger (Erwachsene ohne klinische Symptome und ohne positive Familienanamnese), bei denen zufällig veränderte Laborparameter gefunden wurden. Hinweise auf eine Hereditäre Sphärozytose sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst [9]:

**Tabelle 5: Labor-Hinweise auf eine Hereditäre Sphärozytose**

Parameter	Kommentare
<ul style="list-style-type: none"> <li>MCHC oberhalb der Normgrenze (35 oder 36 g / dl)*</li> </ul>	eine hohe Spezifität hat die Kombination von MCHC oberhalb der Normgrenze und RDW > 15%; bei abortiv milden Formen sind die RDW Werte aber nur selten erhöht
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retikulozyten erhöht</li> </ul>	kann intermittierend auftreten
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sphärozyten</li> </ul>	einzelne
<ul style="list-style-type: none"> <li>LDH erhöht</li> <li>indirektes Bilirubin erhöht</li> </ul>	selten
<ul style="list-style-type: none"> <li>Haptoglobin erniedrigt</li> </ul>	gelegentlich auch normal bei asymptomatischen Personen
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermehrung hyperchromer, hyperdenser Erythrozyten</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>leichte Erhöhung der osmotischen Fragilität</li> </ul>	in den besonders empfindlichen Testverfahren (AGLT)

Legende:

\* siehe Kapitel 2.3 für eine ausführlichere Darstellung des Parameters MCHC

Die Kombination mehrerer Parameter erhärtet den Verdacht auf die Anlagediagnose. Wenn keine Sphärozyten nachweisbar sind, keine Veränderungen der Indizes vorliegen und die Retikulozyten normwertig 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 (z. B. Lymphome) oder bei Virusinfekten (EBV, Parvovirus).

## 2.3 MCHC als Indikator einer Membranerkrankung der Erythrozyten

Der erhöhte MCHC-Wert (Mean Cellular Hemoglobin Concentration) hat eine besondere Bedeutung in der Identifikation von Sphärozytose-Patienten. Er gibt die Hämoglobin-Konzentration in Hämoglobin pro 100 ml Erythrozyten an.

Erhöhte MCHC-Werte werden gefunden bei

- Situationen mit zu hoch bestimmtem Hämoglobinwert bei Plasmatrübenungen jedweder Art
- Situationen mit zu niedrig bestimmter Erythrozytenzahl, z. B. bei angeronnenem Blut
- hochtitrigen Kälteagglutininen
- hereditären Membranerkrankungen der Erythrozyten wie bei Sphärozytose und Varianten wie z. B. der Xerozytose
- Hämoglobin CC-Anomalie
- homozygoter Sichelzellkrankheit (gelegentlich)
- Hämochromatose-Patienten mit massiver Eisen-Überladung [11], auch in Abhängigkeit vom Genotyp

## 3 Diagnose

### 3.1 Diagnostik bei Verdacht auf Hereditäre Sphärozytose

Sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung sind Grundlage rationeller Diagnostik. Die weiteren diagnostischen Schritte bei Erwachsenen sind in den Tabellen 6 und 7 sowie als Algorithmus in Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 6: Basisdiagnostik bei Verdacht auf Hereditäre Sphärozytose und Bewertung diagnostischer Kriterien**

Parameter (obligate Bestimmung)	Spezifizierung	Bewertung (als diagnostisches Kriterium)
Familienanamnese	• autosomal dominant oder rezessiv	fakultativ
Splenomegalie	• körperliche Untersuchung • Sonographie	fakultativ
Blutbild automatisch	• Anämie • MCHC <sup>1</sup> > 35 g/dl • Anisozytose (RDW <sup>2</sup> )	fakultativ fakultativ fakultativ
Blutbild mikroskopisch	• Sphärozyten • Anisozytose	variabel <sup>3, 4</sup> fakultativ
gesteigerte Hämolyse	• Retikulozyten normal oder erhöht • indirektes Bilirubin erhöht • LDH <sup>5</sup> erhöht • Haptoglobin nicht nachweisbar	mindestens 2 Parameter obligatorisch
Coombs Test	• negativ	obligatorisch

Legende:

<sup>1</sup>MCHC - mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration;

<sup>2</sup> RDW- Größenverteilung von Erythrozyten im automatischen Blutbild;

<sup>3</sup> nur in einwandfreien Ausstrichen zu erkennen;

<sup>4</sup> das mikroskopische Bild kann bei Erwachsenen uncharakteristisch sein; bei leichten Formen können nur wenige oder keine Sphärozyten nachweisbar sein, während Polychromasie und Anisozytose fast immer zu beobachten sind;

<sup>5</sup> LDH - Laktatdehydrogenase

**Tabelle 7: Weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf Hereditäre Sphärozytose**

Parameter	Spezifizierung
osmotische Fragilität	Acidified Glycerol Lysis Time (AGLT)
Durchflusszytometrie	Eosin-5-Maleimid Bindung
Membran-Analyse	SDS PAGE
Gen-Analyse	Sequenzierung der Kandidatengene: Linkage Analyse

Es gibt keinen Einzeltest, der alle Formen der Hereditären Sphärozytose erkennt. Deshalb wird die Untersuchung mit zwei Testverfahren empfohlen. In einer aktuellen Studie an 150 Patienten wurde in der Kombination von AGLT und EMA Test sogar eine Sensitivität von 100% erreicht [12]. Die Untersuchung der osmotischen Resistenz mit hypotonen Salzlösungen hat eine deutlich geringere Sensitivität als AGLT und EMA Test.

### **Acidified Glycerol Lysis Time (AGLT)**

Die Bestimmung der Hämolysezeit mit der Acidified Glycerol Lysis Time (AGLT) hat eine hohe Spezifität, die Sensitivität liegt zwischen 80 und 95% [13]. Der Test muss innerhalb von Stunden nach Blutabnahme oder an per Eilboten versandten Proben (je nach Jahreszeit gekühlt) vorgenommen werden!

### **Durchflusszytometrie (EMA-Test)**

Die durchflusszytometrische Methode (EMA-Test) wurde im Jahre 2000 eingeführt [14]. 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%. Das Ergebnis ist nur bei einer maximalen Verzugszeit von 48 Stunden zwischen Blutabnahme und Testdurchführung valide. Bei der Hereditären Pyropoikilozytose wird der Fluoreszenzfarbstoff noch geringer als bei der Hereditären Sphärozytose gebunden, bei der Stomatozytose ist die Bindung erhöht [15].

### **Ektazytometrie**

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 in 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.

### **Membran-Analyse**

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

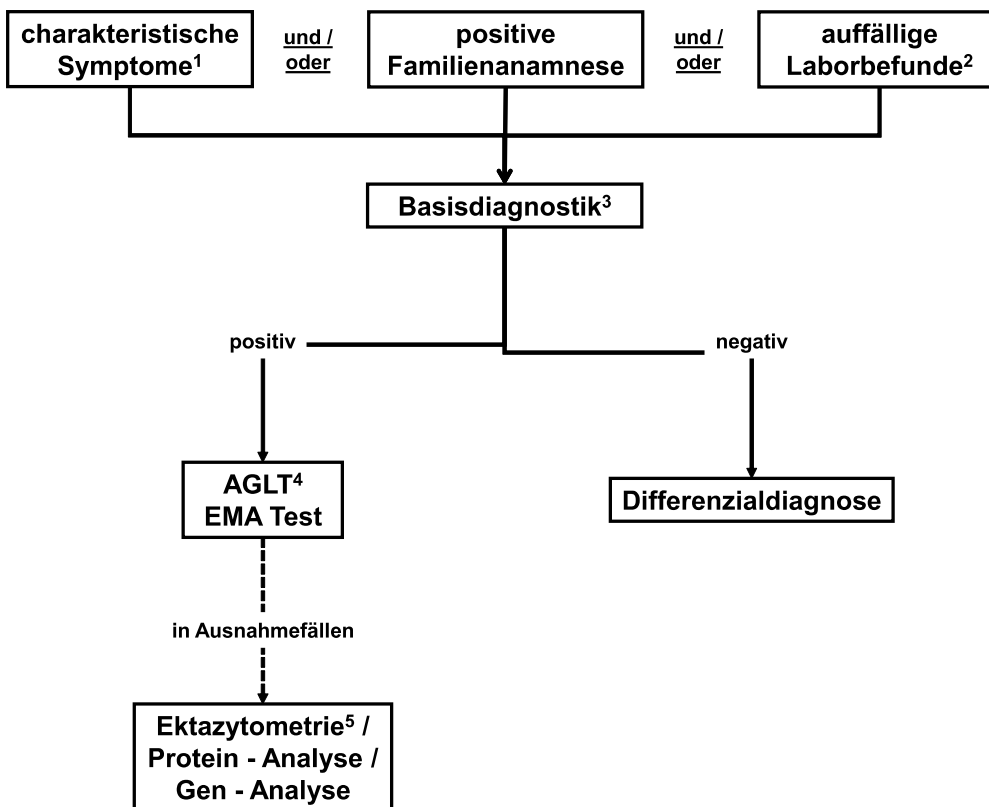


## Gen-Analyse

Die molekulargenetische Diagnostik identifiziert den Patienten- bzw. familienspezifischen genetischen Defekt [3, 5]. Sie bleibt aufgrund der zahlreichen Zielgene mit der Heterogenität möglicher Mutationen sowie den daraus resultierenden erheblichen Kosten Spezialfällen vorbehalten.

Bei allen diagnostischen Verfahren gibt es falsch positive und / oder falsch negative Ergebnisse. Deshalb sollte die Diagnose bei Personen ohne positive Familienanamnese 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 ehesten EMA-Test und AGLT. Auch zukünftige, diagnostische Tests werden in ihrer Spezifität und Sensibilität mit diesen Laborverfahren verglichen werden müssen.

**Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei V. a. Hereditäre Sphärozytose**



Legende:

<sup>1</sup> charakteristische Symptome - Anämie, Ikterus, Splenomegalie, hämolytische oder aplastische Krise nach Virusinfekt;

<sup>2</sup> auffällige Laborbefunde - MCHC > 35 und RDW > 15 %; Retikulozyten erhöht, Hämolyseparameter positiv;

<sup>3</sup> Basisdiagnostik - körperliche Untersuchung; großes Blutbild mit mikroskopischer Differenzierung der Erythrozyten, Retikulozyten, LDH, Bilirubin, Haptoglobin, Coombs Test;

<sup>4</sup> AGLT - Acidified Glycerol Lysis Time, Test zur Bestimmung der osmotischen Fragilität, EMA - Eosin-5-Maleimid, durchflusszytometrischer Test zur Farbstoffbindung;

<sup>5</sup> Ektazytometrie - siehe Text Kapitel 3.1.

## 3.2 Differenzialdiagnose

Zur Differenzialdiagnose bei erwachsenen Patienten mit hyperregeneratorischer, normochromer Anämie und Sphärozyten gehören:

## Angeboren

*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 Blutausstrichs. Diese trifft auch auf die *sphärozytische Elliptozytose* zu, bei der sich neben den Elliptozyten auch Sphärozyten finden.

*Hereditäre Pyropoikilozytose*: Ursache ist die Homozygotie für Spektrinanomalien mit einer positiven Familienanamnese für die Hereditäre Elliptozytose. Die durchflusszytometrische Analyse (EMA Test) zeigt ebenso wie bei HS eine eindeutig verminderte Bindung des Farbstoffs. Entscheidend sind der Blutausstrich und eine im Gegensatz zu anderen Membranopathien ausgeprägte Verminderung des MCV auf Werte unter 70 fl.

*Hereditäre Defekte der Kationendurchlässigkeit der Erythrozytenmembran*: Die Differenzialdiagnose ist in [Tabelle 8](#) zusammengefasst [16].

**Tabelle 8: Hereditäre Defekte der Kationendurchlässigkeit der Erythrozytenmembran [16]**

	<b>Stomatozytose mit zellulärer Überwässerung</b>	<b>Kryohydrozytose</b>	<b>Familiäre Pseudo-hyperkaliämie</b>	<b>Xerozytose</b>
<b>Hämolyse</b>	mittel bis schwer	mild bis mittel	mild bis normal	mild bis mittel
<b>MCV (80-100 fl)</b>	110-150	90-105	82-104	84-122
<b>MCHC (32-36 g/dl)</b>	24-30	34-38	33-39	34-38
<b>Erythrozytäres K<sup>+</sup> und Na<sup>+</sup> (95-110 mmol/L Ery)</b>	110-140	75-105	87-109	75-99
<b>osmotische Fragilität</b>	stark erhöht	normal bis leicht erhöht	leicht erniedrigt	erniedrigt
<b>intrauterin Aszites</b>	nein	nein	nein	gering bis stark
<b>Ansprechen auf Splenektomie</b>	gut	schlecht	Splenektomie nicht erforderlich	schlecht

Legende:

MCV - mittleres korpuskuläres Volumen; MCHC - mittlere Hämoglobinkonzentration

*Hereditäre Stomatozytose*: Entscheidend ist bei diesem sehr seltenen Krankheitsbild der Blutausstrich. Die Abgrenzung ist wichtig, da die Splenektomie oft nicht effektiv ist und mit einem erhöhten Thrombembolierisiko belastet ist. Nach Lagerung der Blutprobe bei 4°C über 2 Stunden steigen Serumkalium und MCV an, MCHC normalisiert sich.

*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, im Verhältnis zur Anämie aber immer nicht adäquat erhöht. Zur eindeutigen Abgrenzung ist im Zweifelsfall der Nachweis der Dyserythropoese im Knochenmarkspirat erforderlich. Die Verschiebung (Shift) von Bande 3 in der SDS PAGE kann zur Diagnose beitragen. Nachgewiesen wird die Erkrankung durch den Nachweis der Mutation des *SEC23B*-Gens.

*Andere Formen der kongenitalen hämolytischen Anämie:* Auch Hereditäre Enzymdefekte oder Strukturdefekte der Hämoglobin-Gene verursachen hämolytische Anämien. Oft kann das mikroskopische Differenzialblutbild die weitere Diagnostik leiten.

## Erworben

- Autoimmunhämolytische Anämie, vor allem die seltenen Formen mit negativem Coombs-Test
- Mikroangiopathische hämolytische Anämie
- Hämolytisch - urämisches Syndrom
- Hypophosphatämie
- (verzögerte) hämolytische Transfusionsreaktion
- Hämolyse toxischer oder infektiöser Genese

## 4 Therapie

Eine kausale Therapie des genetischen Defektes gibt es nicht. Die effektivste symptomatische Therapie ist die Splenektomie. Bei symptomatischer Cholelithiasis ist die Cholezystektomie indiziert [17].

### 4.1 Splenektomie

Die Splenektomie führt oft zu einer Beseitigung der Anämie und zu einer Rückbildung der erhöhten Hämolyse-Parameter. Die Veränderungen im Ausstrich werden dagegen meist deutlicher als vorher. Die Indikation zur Splenektomie wird meist im Kindesalter gestellt, aber wenn möglich nicht vor dem Schulalter vorgenommen. Sie muss aber auch im Erwachsenenalter abhängig von dem klinischen Befund geprüft werden. Auch bei Erwachsenen mit extramedullärer Blutbildung ist die Splenektomie eine Option. Ob sich die extramedulläre Blutbildung danach zurückbildet, ist offen.

Bei persistierender Hämolyse nach Splenektomie müssen die Diagnose nochmals hinterfragt, nach Nebenmilzen gesucht und diese ggfs. entfernt werden. Die Indikation zur Splenektomie richtet sich nach dem klinischen Schweregrad, s. [Tabelle 9](#) [2].

**Tabelle 9: Indikationen zur Splenektomie**

Schweregrad	Empfehlung
leicht	in der Regel nicht erforderlich
mittelschwer	bei mehreren hämolytischen Krisen bei > 2 Transfusionen jenseits der Neugeborenenzeit bei ausgeprägter Leistungsminderung
schwer und sehr schwer	alle Patienten

Das Risiko der Splenektomie liegt in der Operation und der lebenslang erhöhten Rate schwerer Infektionen, vor allem durch Pneumokokken mit einer Mortalität von 0,1-0,4 % [2, 18]. Dieses Risiko wird vermindert durch eine nahezu vollständige statt einer kompletten Splenektomie [19, 20], so dass das erstere Verfahren bevorzugt eingesetzt werden sollte. Bei Patienten mit schwerer Verlaufsform, vor allem bei Spektrindefekten, kann eine leichte Hämolyse mit Anämie persistieren. Bei der Splenektomie müssen die Empfehlungen zur Impfung und / oder Antibiotikaprophylaxe beachtet werden [21, 22].

## 5 Kontrollen bei asymptomatischen Patienten

Studien zur Effektivität regelmäßiger Kontrollen gibt es nicht. Blutbildanalysen sollten bedarfsorientiert erfolgen, vor allem bei Anämie-Symptomen im zeitlichen Zusammenhang mit Infekten. Wegen der seltenen Eisenüberladung bei mittelschweren und schweren Formen wird eine Kontrolle des Serumferritins in jährlichen Abständen empfohlen. Anlässlich dieser Kontrollen sollten aufgrund des erhöhten Bedarfs auch der Vitamin B12- und der Folsäurespiegel kontrolliert werden. Eine Sonographie der Gallenwege sowie der Milzgröße wird in mindestens dreijährigen Abständen empfohlen.

## 6 Kinderwunsch

Bei Kinderwunsch wird eine familiäre Beratung mit Untersuchung der Lebenspartnerin / des Lebenspartners auf eine erythrozytäre Membranopathie empfohlen.

## 9 Literatur

1. Minkowski O: Über eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affection. Verh Dtsch Kongr Inn Med 1900;18:316-319
2. S1-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: Hereditäre Sphärozytose, 025-018 <http://leitlinien.net/>
3. 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
4. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis. The Lancet 2008;372:1411-1426. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61588-3
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
6. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C et al.: Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. Haematologica 2008;93:1310-1317. DOI:10.3324/haematol.12546
7. Eber SW, Armbrust R, Schröter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. J Pediatr 1990;117:409-416. PMID:2391596
8. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ et al.: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Brit J Haematol 2004;126:455-474 DOI:10.1111/j.1365-2141.2004.05052.x
9. 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
10. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G: Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. J Lab Clin Med 1996;128:259-269. PMID:8783633
11. Barton JC, Lee PL, West C et al: Iron overload and prolonged ingestion of iron supplements: clinical features and mutation analysis of hemochromatosis-associated genes in four cases. Am J Hematol 81:760-767, 2006. PMID:16838333
12. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C et al.: Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study on 150 patients grouped according to the molecular

- and clinical characteristics. *Haematologica* Nov 4, (Epub ahead of print), 2011. DOI: [10.3324/haematol.2011.052845](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.052845)
13. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A, Schröter W: Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol lysis test. *Ann Hematol* 1992;64:88-92 PMID:1554800
  14. King MJ, Behrens J, Rogers C: Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Brit J Haematol* 2000;111:924-933 DOI: [10.1111/j.1365-2141.2000.02416.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2000.02416.x)
  15. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A et al.: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update. *Brit J Haematol* 156:37-49,2011. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x)
  16. Eber S in *Hämolytische Anämien*. Hrsg.: J. Schubert, H. Schrezenmeier, Röth. UNI-MED 2009
  17. Marchetti M, Quaglini S, Barosi G: Prophylactic splenectomy and cholecystectomy in mild hereditary spherocytosis: analyzing the decision in different clinical scenarios. *J Intern Med* 244:217-226,1998. DOI:[10.1046/j.1365-2796.1998.00362.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00362.x)
  18. Schilling RF: Risks and benefits of splenectomy versus no splenectomy in hereditary spherocytosis - a personal view. *Brit J Haematol* 2009;145:728-723 DOI:[10.1111/j.1365-2141.2009.07694.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07694.x)
  19. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F et al.: Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 2001;97:399-403. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/97/2/399>
  20. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, et al.: Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol* 2006;132:791-793 DOI: [10.1111/j.1365-2141.2005.05956.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05956.x)
  21. 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, 80-81, 2003
  22. Engelhardt M, Haas PS, Heimpel H, Kern WV: Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie. *Onkopedia Leitlinien der DGHO* 2009. [Onkopedia-Leitlinie "Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie"](#)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
Tel: 030 450553219  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

**Prof. Dr. med. Stefan Eber**

Schwerpunktpraxis Pädiatrische  
Hämatologie/Onkologie und  
Kinderklinik der TU München  
Waldfriedhofstr. 738  
81377 München  
Tel: 089 7140975  
Fax: 089 74160384  
[praxis@kid-z.de](mailto:praxis@kid-z.de)

**Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger**

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
Tel: 0351 458-4190  
Fax: 0351 458-5362  
[gerhard.ehninger@uniklinikum-dresden.de](mailto:gerhard.ehninger@uniklinikum-dresden.de)

**Prof. Dr. med. Winfried Gassmann**

St. Marien-Krankenhaus Siegen  
Medizinische Klinik III  
Kampenstr. 51  
57072 Siegen  
Tel: 0271 231-1302  
Fax: 0271 231-1309  
[w.gassmann@marienkrankenhaus.com](mailto:w.gassmann@marienkrankenhaus.com)

**Dr. med. Jeroen Goede**

Universitätsspital Zürich  
Klinik für Hämatologie  
Rämistr. 100  
CH-8091 Zürich  
Tel: 0041 44 255-9597  
[jeroen.goede@usz.ch](mailto:jeroen.goede@usz.ch)

**Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier**

Universitätsklinikum Ulm  
Institut f. klin. Transfusionsmedizin  
Helmholtzstr. 10  
89081 Ulm  
Tel: 0731 150-550  
Fax: 0731 150-500  
[h.schrezenmeier@blutspende.de](mailto:h.schrezenmeier@blutspende.de)

**Univ.-Prof. Dr. Christian Sillaber**

Allgemeines Krankenhaus Wien  
Innere Med. I.  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
Tel: 0043 1 40400-5488

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)