

## Hereditaire sferocytose

---

### Inleiding

Hereditaire sferocytose (HS) wordt veroorzaakt door één of meerdere afwijkingen in de membraaneiwitten van het cytoskelet van de rode bloedcel. Sferocytose is de meest voorkomende oorzaak van chronische hemolytische anemie bij personen oorspronkelijk afkomstig uit Noord Europa. De incidentie in Noord-Europa wordt geschat op 1: 2000. In 75% van de gevallen is er sprake van een autosomaal dominante overerving. Bij de overige 25% is er sprake van een niet-dominante overerving (o.a. de novo ontstaan of recessief). Het fenotype van de niet-dominante vormen is vaker ernstig. De coderende genen van de verschillende cytoskelet-membraan eiwitten zijn te vinden via Humane Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.org>. De mutaties zijn meestal familiair (genetische heterogeniteit) waardoor prenatale diagnostiek in de patiëntengroep als geheel bemoeilijkt wordt. Alsnog wordt DNA diagnostiek alleen in atypische sferocytose patiënten ingezet. Voor het beloop en de diagnostiek van andere rode bloed cel membraanafwijkingen wordt verwezen naar de diverse beschikbare handboeken.

### Pathofysiologie

Sferocytose wordt veroorzaakt door één of meerdere afwijkingen in de membraaneiwitten van het cytoskelet van de rode bloedcel (o.a. alpha en bèta spectrine, ankyrine, band 3, proteïne 4.2). Dit kunnen zowel kwalitatieve als kwantitatieve afwijkingen zijn ten gevolge van een mutatie in één van de betreffende genen. Er ontstaat hierdoor een verlaging van de ratio membraan oppervlak: volume van de erythrocyt met als gevolg het verschijnen van “sferocyten” (“kogelcellen”: bolvorm met kleine uitstulpingen) in het bloeditstrijkje. Sferocyten zijn osmotisch fragiel en worden door de afgenomen vervormbaarheid door de milt sneller weggevangen dan gezonde erythrocyten. Hierdoor is de overlevingsduur van de erythrocyt verkort van 120 dagen naar ongeveer 30-40 dagen.

### Kliniek

#### Neonatale periode

In 65% van de patiënten treden de eerste verschijnselen op in de neonatale periode (icterus neonatorum en/of anemie); hydrops foetalis is zeldzaam. Bij een ernstige, ongeconjugeerde hyperbilirubinaemie waarvoor bijvoorbeeld wisseltherapie moet worden toegepast, moet ook gedacht worden aan andere bijkomende genetische defecten die het bilirubine metabolisme beïnvloeden, zoals o.a. het syndroom van Gilbert (prevalentie in de algemene bevolking: 12 - 18%). De ernst van het klinisch beeld in de neonatale periode heeft geen voorspellende waarde voor de ernst op volwassen leeftijd. Van de patiënten met een mild fenotype heeft 20% symptomen in de neonatale periode doorgemaakt en van de patiënten met een ernstige vorm

heeft 100% in de neonatale periode klachten gehad. Een verminderd compensatievermogen van het beenmerg door achterblijvende erythropoietine aanmaak en immaturiteit van de lever beïnvloedt de ernst van de klachten in deze periode.

### **Post-neonatale periode**

Klachten en complicaties van chronische hemolyse zijn bleekheid, vermoeidheid, hartkloppingen en verminderde inspanningstolerantie. Er kunnen ook perioden van geelzucht zijn, in aansluiting op een infectie. Andere klachten zijn een zwaar gevoel in de bovenbuik ten gevolge van een vergrote milt of aspecifieke buikpijn klachten, al dan niet in relatie tot het ontstaan van galstenen. Zeldzame manifestaties zijn beenulcera, cardiomyopathie, spinocerebellaire ataxie, myopathie, nier- en oogafwijkingen.

### **Ernst**

Een asymptomatisch klinisch beeld komt bij 20-30% van de patiënten met sferocytose voor. Er bestaat een volledig gecompenseerde hemolyse, met reticulocytose, zonder klachten. Het spectrine gehalte varieert tussen 80-100%. De diagnose wordt soms pas op oudere leeftijd gesteld, naar aanleiding van splenomegalie en/of galstenen. Een matig ernstige vorm komt bij 65-75% van de patiënten met sferocytose voor. Het hemoglobine gehalte schommelt tussen 4-6 mmol/l en het reticulocyten aantal is verhoogd. Het spectrine gehalte varieert tussen 50-80%. Een ernstige vorm komt bij 5% van de patiënten met sferocytose voor. De hemolytische anemie is zodanig dat er sprake is van transfusie-afhankelijkheid totdat splenectomie verricht is. Het spectrine gehalte is sterk verlaagd en varieert tussen 40-60%.

### **Complicaties**

- Galstenen zijn aanwezig bij 20-60% van de adolescenten en jong volwassenen. Het risico op galstenen bij patiënten die tevens bekend zijn met het syndroom van Gilbert is vijf maal groter dan bij patiënten met alleen HS. Bij galstenen op jonge leeftijd dient o.a. aan het syndroom van Gilbert gedacht te worden.
- Hemolytische crises. Plotselinge toename van hemolyse kan met name na een virale infectie optreden, vooral bij jonge kinderen.
- Aplastische crise, o.a. door Parvo virus B19 infectie. De aplastische crise kan ruim 10-14 dagen aanhouden.
- Megaloblastaire anemie t.g.v. foliumzuurdeficiëntie bij verhoogde compensatoire activiteit van het beenmerg.
- Groeivertraging, achterblijven van de puberteit bij ernstige anemie.

### **Diagnostiek**

Wanneer er aan sferocytose gedacht wordt dient voor een eventuele transfusie minimaal te worden afgenomen 1, 2 en 3. Denk hierbij ook aan je differentiaal diagnose:

- (1) Hb (verlaagd), MCV (normaal tot verlaagd), MCHC (verhoogd), RDW (verhoogd), reticulocyten (verhoogd). Bilirubine (verhoogd), LDH (verhoogd), haptoglobine (verlaagd)
- Rode bloedbeeld: aanwezigheid van sferocyten (hyperdense, ronde hyperchrome cellen). Niet altijd in uitstrijk aanwezig. Sferocyten zijn niet pathognomonisch en kunnen ook bij andere aandoeningen passen (o.a. autoimmuun hemolytische anemie).
- Osmotische fragiliteits meting door Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT) = lysis tijd hypotoon milieu (<http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/diagnostische-testen/?detail=557>). Versnelde lysis in 75% van de patiënten met HS. AGLT test kan ook afwijkend zijn bij o.m. immuunhemolytische anemie, G6PD- deficiëntie en sommige vormen van elliptocytose.
- (2) Spectrine < 85% (= kwantitatieve test voor cytoskelet eiwitten). Bij patiënten met HS wordt in 80-90% van de patiënten een verlaagd spectrine gehalte gevonden (<http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/diagnostische-testen/?detail=557>)
- (3) Directe coombs is bij patiënten met HS negatief.
- Bij atypische sferocytose patiënten (met bijkomende zeldzame manifestaties bijvoorbeeld) is cytoskelet eiwitdiagnostiek mogelijk in overleg met Sanquin, Amsterdam.
- Overweeg DNA diagnostiek naar syndroom van Gilbert bij ernstige icterus neonatorum, waarvoor wisseltransfusie noodzakelijk is of bij een vroege presentatie van galstenen.

### **Behandeling**

Sferocytose patiënten dienen bij een ongecompliceerd beloop jaarlijks of eenmaal per 2 jaar gezien te worden door een kinderarts-hematoloog i.v.m. voorlichting en overwegen van eventuele interventies. Bij een gecompliceerd beloop zal patiënt samen met een kinderarts-hematoloog behandeld worden. Na splenectomie dient patiënt niet ontslagen te worden van follow up, aangezien klachten hiermee vaak geminimaliseerd zijn maar de ziekte niet curatief behandeld is en revaccinatie i.v.m. de asplenie gewaarborgd dient te worden.

Symptomatische therapie bestaat uit erythrocytentransfusie bij ernstige anemie met hemodynamische klachten en/of groeivertraging. Risicovolle periodes zijn het eerste levensjaar en in aansluiting op een infectie (link transfusiekaart werkboek).

Ondersteunende therapie is foliumzuur. Dit is geïndiceerd bij matige tot ernstige hemolyse, waardoor een verhoogde behoefte aan foliumzuur bestaat. Wanneer een cholecystectomie of splenectomie overwogen wordt, dient samen met de kinderarts-hematoloog de indicatie te worden gesteld. Mogelijk kunnen de ingrepen gecombineerd worden. Een cholecystectomie is geïndiceerd bij symptomatische galstenen. Een splenectomie is geïndiceerd bij regelmatige transfusie behoefte, forse vermoeidheid met dysfunctioneren (schoolverzuim), of een sterke verbetering van klinisch beeld na splenectomie bij een ander familielid. Een contra-indicatie vormen patiënten met hereditaire stomatocytose in verband met een verhoogde kans op trombose. Bij voorkeur wordt een splenectomie na het 6de jaar verricht en bij voorkeur vóór het 12de levensjaar.

Vooraf is echografisch onderzoek van de bovenbuik geïndiceerd ter visualisering van de grootte van de milt en eventuele aanwezigheid van bijmilt en galstenen. Voorafgaand aan splenectomie is het van belang het kind en ouders goed voor te lichten over de gevolgen van een splenectomie; in het bijzonder dient informatie gegeven te worden over het verhoogde risico op sepsis door gekapselde bacteriën ([www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)). Patiënt dient te worden gevaccineerd volgens de aanbevelingen door het RIVM.

Complicaties van splenectomie zijn op korte termijn bloedingen per- en postoperatief, schouderpijn, reactieve passagère trombocytose (stijging tot  $> 1000 \times 10^9/l$ ) en een algemeen verhoogd risico op diepe veneuze trombose (operatie, immobiliteit, trombocytose). Lange termijn complicaties zijn het verhoogde risico op infecties met gekapselde bacteriën en het verhoogde risico op trombose, ook op vena porta trombose.

### Valkuilen

Sferocyten zijn niet pathognomisch voor sferocytose en worden ook gezien bij een auto-immunhemolytische anemie of ABO incompatibiliteit

Hoewel splenectomie bijna altijd leidt tot een sterke verbetering van het klinisch beeld, is het niet curatief. Laag frequente follow up blijft noodzakelijk.

In de neonatale periode is het stellen van de diagnose sferocytose bemoeilijkt door verschillende factoren: het spectrine gehalte valt hoger uit t.g.v. het macrocytaire bloedbeeld, een reticulocytose is vaak nog niet duidelijk aanwezig, het haptoglobine is fysiologisch nog verlaagd gedurende de eerste levensmaanden, sferocyten zijn vaak nog afwezig, de osmotische resistentie is vaak vals negatief doordat foetale rode bloed cellen osmotisch resistenter zijn dan de normale erythrocyt, ook is de milt vaak nog niet vergroot. Bij een sterke verdenking op sferocytose of bij een positieve familie anamnese wordt geadviseerd na de 6de levensmaand diagnostiek te herhalen.

Bij een mild verlopende sferocytose kan nog een normaal (gecompenseerd) Hb gehalte gezien worden, wel is er sprake van sterk verhoogde reticulocyten en een verhoogd ongeconjugerd bilirubine.

---

### Literatuur

1. Nathan and Oski, fifth edition, Hematology of Infancy and Childhood 2003.
2. Perotta S, Gallagher, PG, Mohandas N, hereditary spherocytosis. Lancet 2008; 372; 1411-26.
3. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Hematology 2004;126: 455-74.
4. Iolascon A, Perrotta S, Stewart GW, Red Blood cell membrane defects. Rev Clin Exp Hematol 2003; 7: 22-56.