

Richtlijn voor Diagnostiek en Behandeling van Hereditaire Sferocytose

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Sectie kinderhematologie-oncologie

Auteurs: M. H. Cnossen¹, R. van Zwieten², D. Aronson³ en M. Peters³.

¹ Sophia Kinderziekenhuis/Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

² Sanquin, Afdeling Rode Cel Diagnostiek, Amsterdam.

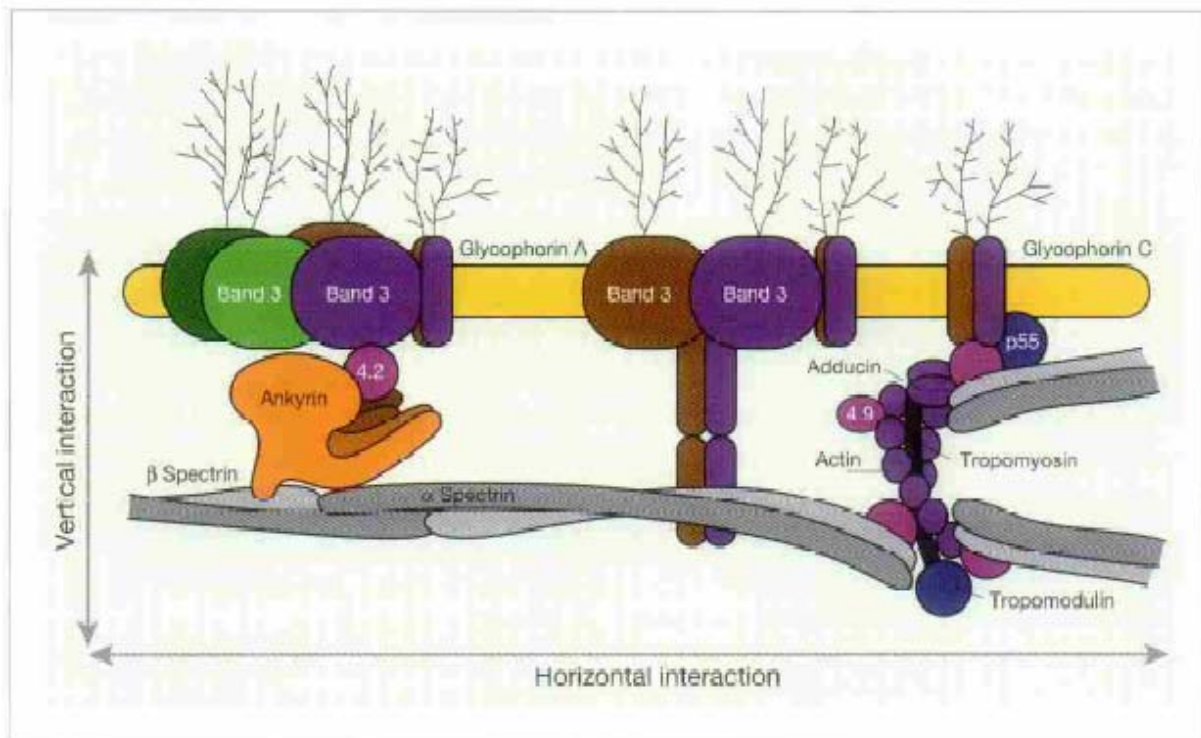
³ Emma Kinderziekenhuis/ Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Inleiding

Hereditaire sferocytose (HS) wordt veroorzaakt door afwijkingen (kwalitatief en/ of kwantitatief) in de cytoskelet eiwitten (o.a. spectrine, ankyrine, band 3, proteïne 4.2) van de rode bloedcel ten gevolge van een mutatie in één van de betreffende genen. Dit heeft tot gevolg dat er een verlaging ontstaat in de ratio membraan oppervlak: volume van de erythrocyt. Hierdoor ontstaan "sferocyten". Sferocyten zijn osmotisch fragiel en worden door de afgenomen vervormbaarheid van de cel, door de milt sneller weggevangen dan gezonde erythrocyten. Hierdoor is de overlevingsduur van de erythrocyt verkort van 120 dagen naar ongeveer 30 - 40 dagen.

Bij HS verschilt de ernst van de hemolyse en het klachtenpatroon individueel sterk. Het klinische beeld kan variëren van een asymptomatische patiënt, waarbij de reticulocytose de hemolyse volledig compenseert tot een transfusie afhankelijke, ernstige hemolytische anemie met alle complicaties van dien. De ernst is onder meer afhankelijk van welk eiwit in de rode celmembraan aangedaan is en in welke mate, en is verder afhankelijk van de compensatiemogelijkheid van het beenmerg. Het klinische beeld is binnen families vaak vergelijkbaar (genotype/ fenotype correlatie).

Figure 1: Schematic model of the red cell membrane.



Incidentie

HS 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: 5000. Waarschijnlijk is dit een onderschatting, aangezien asymptomatische patiënten vaak niet gediagnosticeerd worden. Hoewel HS men name voorkomt bij het Kaukasische ras wordt het ook gediagnosticeerd bij andere etniciteiten.

Overerving

In 75% van de gevallen is er sprake van een autosomaal dominante overerving; bij de overige 25% is er sprake van een autosomaal recessieve overerving of een de novo ontstane mutatie. Het fenotype van niet-dominante vormen is vaker ernstig. De coderende genen van de verschillende cytoskelet-eiwitten zijn te vinden via Humane Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.org>. Vele mutaties zijn in de betrokken genen vastgesteld. Prenatale diagnostiek is vaak moeizaam aangezien de meeste mutaties familie specifiek zijn (genetische heterogeniteit).

Het klinische beeld

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 noodzakelijk is, moet ook worden gedacht 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 klinische 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 erythropoetine aanmaak en immaturiteit van de lever beïnvloedt de ernst van de klachten in de neonatale periode.

Postneonatale periode

Klachten en complicaties van chronische hemolyse zijn:

- Bleekheid, met daarbij klachten van vermoeidheid, hartkloppingen, verminderde inspanningstolerantie etc.
- Perioden van geelzucht, versterkt in aansluiting op een infectie.
- Zwaar gevoel in bovenbuik ten gevolge van vergrote milt.
- Zeldzame manifestaties: been ulcera, extramedullaire tumoren, cardiomyopathie, spinocerebellaire ataxie, myopathie, nier- en oogafwijkingen.

Kinderleeftijd en adolescentie

Complicaties:

- Galstenen zijn aanwezig bij 20-60% van de adolescenten en jong volwassenen. Het risico op galstenen bij patiënten die tevens bekend zijn met syndroom van Gilbert is vijf maal groter dan bij patiënten met alleen HS. Bij een jonge presentatie van galstenen dient o.a. aan het syndroom van Gilbert gedacht te worden, dan wel andere conjugatiestoornissen of hemolytische ziekten.
- 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 en achterblijven van de puberteit bij ernstige anemie.

Zwangerschap

Tijdens zwangerschap bestaat er een verhoogd risico op een toename van de hemolyse, waardoor er een secundaire foliumzuurdeficiëntie kan ontstaan. Het Hb-gehalte kan bij zwangeren met een milde

vorm van HS dusdanig laag worden dat een transfusie noodzakelijk is mede door volume-expansie van het plasma.

Laboratorium diagnostiek

- Hb gehalte ↓, MCV normaal tot ↓, MCHC ↑, RDW ↑, reticulocyten ↑. Bilirubine ↑, LDH ↑, haptoglobine ↓
- Rode bloedbeeld: aanwezigheid van sferocyten (hyperdense, ronde hyperchrome cellen). Niet altijd in uitstrijk aanwezig. Sferocyten zijn niet pathognomisch en kunnen ook bij andere aandoeningen passen, zoals een autoimmuun hemolytische anemie.
- Osmotische fragiliteits meting door Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT) = lysis tijd in hypotoon milieu. Versnelde lysis in 75% van de patiënten met HS. AGLT test kan ook afwijkend zijn bij o.m. immuun hemolytische anemie, G6PD- deficiëntie en sommige vormen van elliptocytose.
- Spectrine < 85% (= kwantitatieve test voor cytoskelet eiwitten). Bij patiënten met HS wordt in 80 - 90% van de patiënten een verlaagd spectrine gehalte gevonden.
- Directe coombs is bij patiënten met HS negatief. Let wel: sferocyten kunnen ook aanwezig zijn bij o.a. ABO incompatibiliteit.
- Bij atypische sferocytose patiënten (met bijkomende zeldzame manifestaties bijvoorbeeld) is cytoskelet eiwitdiagnostiek mogelijk in overleg met Sanquin, Amsterdam (P. van Zwieten).
- Overweeg DNA diagnostiek naar syndroom van Gilbert (afd. DNA Diagnostiek ErasmusMC, Rotterdam) bij ernstige icterus neonatorum, waarvoor wisseltransfusie noodzakelijk is of vroege presentatie van galstenen.

Het stellen van de diagnose in de neonatale periode wordt bemoeilijkt door de volgende factoren:

- Reticulocytose is vaak niet duidelijk aanwezig.
- Het haptoglobine is in de neonatale periode nog fysiologisch verlaagd.
- In de eerste levensmaanden hebben de erythrocyten nog niet de duidelijke bolvorm van de sferocyten
- De osmotische resistentie kan vals negatief zijn doordat foetale rode bloed cellen osmotisch meer resistent zijn dan de normale erythrocyt.
- De milt kan wisselend van grootte zijn.
- Het spectrine gehalte kan hoger uitvallen tgv het macrocytaire bloedbeeld.

Bij een sterke verdenking op sferocytose of bij een positieve familie anamnese is het daarom raadzaam om na de 6^{de} levensmaandmaand zowel de AGLT-test als de spectrinebepaling te herhalen.

Ernst

1. Een asymptomatisch klinisch beeld komt bij 20-30% van de patiënten met HS voor. Er bestaat een volledig gecompenseerde hemolyse, met reticulocytose, zonder klachten. Het spectrine gehalte varieert tussen 80 -100% . Diagnose wordt soms pas op oudere leeftijd gesteld, naar aanleiding van splenomegalie en/ of galstenen.
2. Een matig ernstige vorm komt bij 65 -75% van de patiënten met HS voor. Het Hb gehalte schommelt tussen 4 - 6 mmol/l en het reticulocyten aantal is verhoogd. Het spectrine gehalte varieert tussen 50 - 80%.
3. Een ernstige vorm komt bij 5% van de patiënten met HS 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%.

Follow-up

Bij de matig-ernstige en ernstige vorm van HS wordt geadviseerd patiënten minimaal jaarlijks poliklinisch te evalueren in samenwerking met een kinderhematologisch centrum. Tijdens deze jaarlijkse controles zal gelet worden op de mate van hemolyse, splenomegalie, symptomatologie suggestief voor galstenen, groei vertraging en de aanwezigheid en ernst van vermoeidheidsklachten. De indicatie voor een eventuele splenectomie zal jaarlijks overwogen worden. Diagnostiek: bloedbeeld, reticulocyten, bilirubine en foliumzuur gehalte. Op oudere leeftijd moet men beducht zijn op secundaire hemochromatosis.

Vanaf het 5^{de} levensjaar wordt aanbevolen elke 3 - 5 jaar én op indicatie, een echografisch onderzoek van de bovenbuik te verrichten, met als vraagstelling: grootte van de milt, aanwezigheid van bijmiltten, grootte van de lever en of er aanwijzingen zijn voor galstenen?

Behandeling

- Foliumzuur tabletten van 0.5 en 5 mg
 - Indicatie: matige tot ernstige hemolyse, waardoor een verhoogde behoefte aan foliumzuur bestaat.
 - Dosering: 0 - 6 jaar: 1 dd 0,5 mg
6 -18 jaar: 1 dd 0.5 - 1 mg

- Transfusie
 - Indicatie: Ernstige anemie met hemo-dynamische klachten en/of groeivertraging. Risicovolle periodes zijn: Het eerste levensjaar, en in aansluiting op een infectie.
 - Dosering: 10 -15 ml/kg gefiltreerde en getypeerde erythrocyten concentraat.

- Erythropoetine (rHu-EPO)
 - Indicatie: Preventie van een ernstige anemie in het eerste levensjaar (niet standaard)
 - Dosering: 1000 IU/kg/week, met ijzer suppletie.

- Splenectomie (zie verder)

- Cholecystectomie
 - Indicatie: symptomatische galstenen.
PM: Indien er een indicatie bestaat voor een splenectomie en er bestaan asymptomatische galstenen dan kan tevens een cholecystectomie ("en passant") gedaan worden.
In verband met het mogelijk ontwikkelen van het post cholecystectomie syndroom (galstenen die door afwezigheid van de galblaas bijvoorbeeld in de papil van Vater vastraken) kan bij een cholecystectomie ook overwogen worden een splenectomie te verrichten.

Splenectomie

Bij voorkeur wordt de ingreep na het 6^{de} jaar verricht (en bij voorkeur vóór het 12^{de} levensjaar). Na splenectomie is de kans op het alsnog ontwikkelen van galstenen uiterst klein.

Indicatie Grote transfusie behoefte.
Extreme vermoeidheid en dysfunctioneren (schoolverzuim).
Sterke verbetering van klinisch beeld na splenectomie bij een ander familielid.

Contra-indicatie Patiënten met hereditaire stomatocytose ivm verhoogde kans op trombose.

Voorzorgsmaatregelen

- Voorlichting aan patiënt over risico van splenectomie. In het bijzonder informatie geven over het verhoogde risico op sepsis door gekapselde bacteriën
- (H.Influenza, N.Meningitidis, S. Pneumoniae).
- Echografisch onderzoek van bovenbuik ter visualisering van de grootte van de milt, eventuele aanwezigheid van bijmilt en aanwezigheid van galstenen.
- Vaccinatie schema:
3 - 6 maanden pre-splenectomie:
Prevenar (= priming)
PM: Bij kinderen < 2 jaar: 3 maal Prevenar
6 wkn pre-splenectomie:
Pneumovax (minimaal 6 weken na Prevenar ivm boosting)

Techniek

- Laparoscopische / open techniek.

Bij beide technieken kan in dezelfde setting een cholecystectomie verricht worden. Er zijn geen gerandomiseerde trials wat betreft mate van complicaties en opnameduur. De keuze van de techniek wordt door de operateur bepaald en is mede afhankelijk van de grootte van de milt. Over het algemeen is de opnameduur van de laparoscopische benadering iets korter, bestaat er minder kans op wondinfectie, is de pijn in de postoperatieve periode geringer en is het uiteindelijke litteken cosmetisch mooier dan bij een open procedure .

- Totale/ partiele/ subtotale splenectomie.

Een partiële splenectomie kan bij zeer jonge kinderen verricht worden om tijdelijk de transfusie behoefte te verlagen zonder dat er een vergroot risico bestaat op sepsis. De kans op het ontwikkelen van galstenen blijft echter bestaan. In ongeveer 25% is na enkele jaren een volledige splenectomie alsnog geïndiceerd.

Complicaties

Korte termijn:

Bloedingen per- en postoperatief, schouderpijn
Reactieve passagère thrombocytose (stijging tot > 1000 x 10⁹/l)

Lange termijn:

Verhoogd risico op trombose. Mogelijk verhoogd risico op vena porta trombose.
Algemeen verhoogd risico op diepe veneuze trombose (o.a. operatie, immobiliteit, thrombocytose)
Verhoogd risico op infecties met gekapselde bacteriën (H.Influenza, N.Meningitidis, S.Pneumoniae).

Effectiviteit

De effectiviteit van een splenectomie bij HS is groot: Bij laboratoriumonderzoek worden weinig tot geen tekenen meer van hemolyse gevonden. Over het algemeen verdwijnen de subjectieve klachten van vermoeidheid.

Voorzorgsmaatregelen post - splenectomie

Het is aanbevelenswaardig om HS patiënten ook na een splenectomie poliklinisch te blijven vervolgen ivm re-vaccinatie en indicaties antibioticum profylaxe. Hoewel de HS milder verloopt is de chronische hemolytische anemie niet genezen en kunnen complicaties nog steeds optreden. Risico op sepsis is in de eerste 3 jaar na splenectomie het hoogst. Het risico op een *S. Pneumoniae* infectie bij kinderen die een splenectomie hebben ondergaan is ongeveer 300 keer hoger dan bij kinderen met een functionele milt.

- Herhaling voorlichting aan (ouders van) patiënt betreffende risico van splenectomie (sepsis).
- Pneumovax: elke 3 - 5 jaar herhalen (geeft geen volledige bescherming)
- Feneticilline
 - dosering: tot 5 jaar 2 dd 125 mg, vanaf 5^{de} jaar: 2 dd 250 mg
 - duur: gedurende 2 jaar na splenectomie. In ieder geval tot het 12^{de} levensjaar. Daarna feneticilline/ amoxicilline “op de plank” en laagdrempelig starten bij koorts.
- Griepvaccinatie: eventueel jaarlijks
- Hib/meningococ eventueel elke 3 jaar herhalen
- SOS ketting: met vermelding van de hematologische diagnose en datum van splenectomie.
- Bij koorts: laagdrempelig starten met antibioticum

Referenties

1. Nathan and Oski, fifth edition, Hematology of Infancy and Childhood 2003.
2. Shah S, Vega R. Hereditary spherocytosis. *Pediatr Rev* 2004; 25:168 – 72.
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.