

I 3. Hereditäre Sphärozytose

STEFAN EBER

Krankheitsbezeichnung: Hereditäre Sphärozytose (ICD D 58.0)

1 Definition und Basisinformation

Die hereditäre Sphärozytose (HS) (Synonym: angeborene Kugelzellenanämie) ist in Mitteleuropa die bei weitem häufigste angeborene hämolytische Anämie; in Deutschland wird von 33000 Patienten ausgegangen (3,13) (Häufigkeit 1:2500). Bei 2/3 der Patienten liegt eine dominante Form vor; die übrigen Fälle sind zur Hälfte auf Neumutationen in der mütterlichen Keimbahn zurückzuführen; nur in ca. 15 % liegt ein rezessiver Erbgang vor. Die Erkrankung ist auf verschiedene, genetisch bedingte Defekte der Erythrozytenmembranproteine Ankyrin (ca. 50 % der Fälle), Bande 3 und Spektrin (je ca. 20 %) u. a. zurückzuführen. Alle Defekte bedingen eine verminderte Verformbarkeit und einen beschleunigten Abbau der Erythrozyten in der Milz (7,8,13). Der klinische Schweregrad ist bei den betroffenen Mitgliedern einer Familie mit demselben genetischen Defekt meist gleich, seltener sehr unterschiedlich. Man muss annehmen, dass in diesen Fällen weitere Faktoren die klinische Expression des Gendefektes variieren.

2 Leitbefunde, Klassifikation, Schweregrade

2.1. Die **Leitbefunde** der Erkrankung sind Anämie (in ca. 70 %), Ikterus (hämolytischer Ikterus, Verschlussikterus) und Splenomegalie. Gallensteine können bereits im Kindesalter zu Beschwerden führen.

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) (8,9). 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 mehrfache Transfusionen (6) und haben im weiteren Verlauf niedrige

Hämoglobinkonzentrationen zwischen 60-80 G/L (schwere Form). Patienten mit der sehr schweren Form, die regelmässig transfundiert werden müssen, entwickeln meist um das 4. - 5. Lebensjahr eine deutliche Eisenüberladung.

Tabelle: 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
Osmotische Fragilität				
Frisches Blut	Normal oder gering erhöht	Deutlich erhöht	Deutlich erhöht	Deutlich erhöht
Inkubiertes Blut	Deutlich erhöht	Deutlich erhöht	Deutlich erhöht	Deutlich erhöht;
Sphärozyten u.a. im Blutausstrich	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 (9) und Eber und Lux, 2004 (8)

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

3 Diagnostik

3.1. Nachweisdiagnostik

Die Erkrankung wird durch folgende Untersuchungsergebnisse nachgewiesen (obligatorische Befunde müssen immer vorhanden sein):

Hauptbefunde:

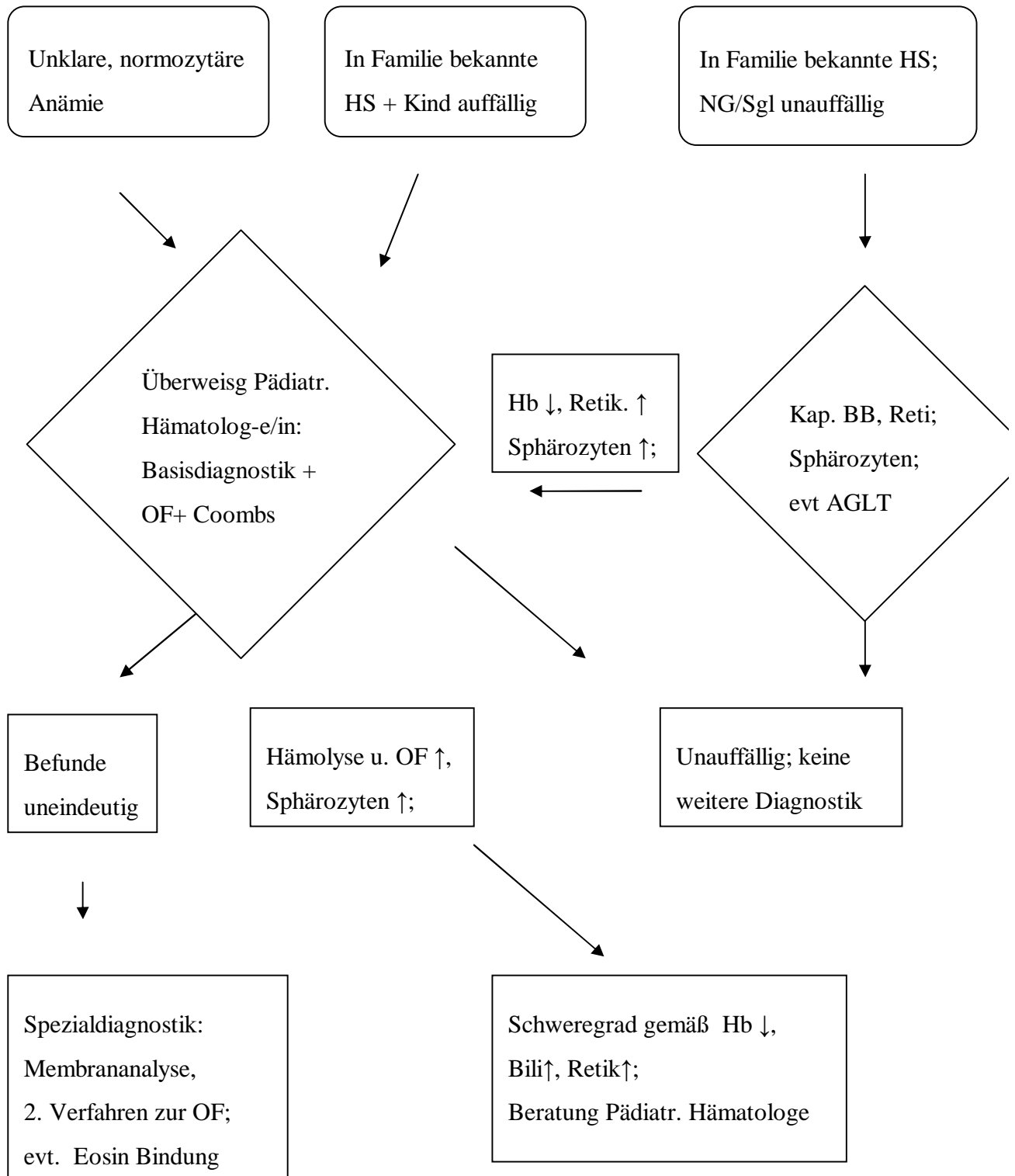
- Positive Familienanamnese (fakultativ)
- Milzvergrößerung (fakultativ)
- Anämie (fakultativ, ca. 1/3 der Patienten sind nicht anämisch!)
- Zeichen der gesteigerten Hämolyse: Retikulozytose, indirektes Bilirubin erhöht, erhöhte LDH, Ahaptoglobinämie (mindestens 2 Zeichen obligatorisch)

- Nachweis von vermehrten Kugelzellen im Ausstrich (können bei leichten Fällen fehlen)
- Erhöhte osmotische Fragilität der Erythrozyten (obligatorisch)
- Erhöhte Anisozytose (RDW ↑) (fakultativ)

Nebenbefunde:

- Erhöhte MCHC (> 35 %) oder Rechtsverschiebung des MCHC Histogramms (fakultativ)
- Verminderte Spektrinkonzentration u. a. Defekte der Erythrozytenmembran (fakultativ)
- Verminderte Eosin-Maleimid- Bindung (erniedrigte Bande 3- Konzentration) (14)

Neben der gesteigerten Hämolyse, der positiven Familienanamnese und der Milzvergrößerung sind der Nachweis von Kugelzellen und einer erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrozyten die wichtigsten diagnostischen Kriterien. Weitere Spezialuntersuchungen sind nur bei fehlenden fakultativen Hauptbefunden erforderlich.



[Info für Setzer: Nachfolgender Stufenplan gehört als Erklärung zum vorangegangenen Schaubild]

Stufenplan zur Diagnostik der Sphärozytose (HS). Basisdiagnostik umfasst Blutbild (BB) mit Retikulozyten (Retik), Bilirubin; LDH und Haptoglobin (nicht bei Neugeborenen (NG) sowie mikroskop. Beurteilung auf Kugelzellen; AGLT = Acidified Glycerol Lysis Test; Hb = Hämoglobin; Kap = kapillär; OF = Osmotische Fragilitätsprüfung der Erythrozyten; Sgl = Säugling.

3.2. Ausschlussdiagnostik

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

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

Bei negativer Familienanamnese und nur leicht erhöhter osmotischer Fragilität der Erythrozyten (s. u.) kann die Bestimmung der Pyruvatkinase und anderer Erythrozytenenzyme erforderlich sein, um enzymopenisch bedingte hämolytische Anämien auszuschließen. Instabile Hämoglobinvarianten (selten!) können zu vermehrten Mikrosphärozyten im Blutaussstrich führen und daher mit einer hereditären Sphärozytose verwechselt werden. Patienten mit der seltenen hereditären Stomatozytose werden zuweilen als hereditäre Sphärozytose fehldiagnostiziert, da beide Erythrozytenmembrandefekte mit einer erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrozyten einhergehen. Aufgrund des deutlich erhöhten MCV und der vermehrten Stomatozyten im Blutaussstrich lässt sich die Stomatozytose von der Sphärozytose abgrenzen. Der sichere Ausschluss einer Stomatozytose ist bei einem Patienten mit Sphärozytose vor Splenektomie sehr wichtig, da Patienten mit Stomatozytose nach der Milzentfernung rezidivierend Thrombosen erleiden und daher nicht vollständig splenektomiert werden dürfen (18).

3.3. Erforderliche Labor- und apparative Untersuchungen**3.3.1. Notwendige Verfahren**

- Differentialblutbild

- Erythrozytenmorphologie
- Retikulozytenzahl
- Bilirubin (gesamt, direkt), LDH
- Haptoglobin
- Osmotische Fragilität der Erythrozyten im frischen und 24 Std inkubierten EDTA- Blut
- Coomb's Test
- Das Standardverfahren für die Messung der osmotischen Fragilität ist die Inkubation von Erythrozyten in verdünnten Salzlösungen. Dieses Verfahren ist aufwändig. Die Untersuchung sollte daher nur in Labors erfolgen, die laufend Proben untersuchen und über eigene Qualitätsstandards dazu verfügen. Ein wesentlich einfacherer Test für eine verminderte osmotische Resistenz ist der Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT) (10); vor allem bei Säuglingen ist die kleine Blutmenge (20 µl EDTA –Blut) von Vorteil. Er erfasst jedoch nicht alle Fälle an Sphärozytose. Eine sehr genaue Bestimmung der osmotischen Fragilität ist mittels der osmotischen Gradienten- Ektazytometrie möglich; dieses Verfahren ist jedoch in Deutschland nicht verfügbar. Zwei weitere Test basieren nicht auf dem Nachweis einer verminderten osmotischen Fragilität: Der durchflusszytometrische Nachweis einer verminderten Bindung von Eosin-maleimid (14) ist ein sensitiver Screening-Test; er ist bisher nur in wenigen Labors verfügbar. Der hypertone Kryohämolyse Test (15) 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 bestätigt werden.

3.3.2. Im Einzelfall nützliche Verfahren

- Analyse der Erythrozytenmembranproteine
- Parvovirus-Immunistatus (für die Aufklärung der Eltern, ob eine schwere aplastische Krise noch stattfinden kann und Kontakt zu Ringelröteln zu vermeiden ist)

3.4 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 (3,8).

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 nahezu ausnahmslos 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. (8) Die Milzentfernung sollte möglichst nicht vor dem 6. Lebensjahr erfolgen (auf keinen Fall vor dem 3. Lebensjahr). Da 0,1-0,4 % der Patienten an einer schweren Postsplenektomie- Infektion (v. a. Pneumokokken- Sepsis und –Meningitis) versterben,(8) sollte die Milz nur nach wiederholten Transfusionen oder bei eingeschränkter Leistungsfähigkeit (s. u.) entfernt werden. Aufgrund des lebenslang erhöhten Risikos einer foudroyanten Sepsis und der zunehmenden Antibiotika-Resistenz von Pneumokokken ist dabei die subtotale Milzresektion der vollständigen Entfernung vorzuziehen. In den letzten Jahren konnten die Arbeitsgruppen um Stoehr, Eber u. a. (19) und die französische Gruppe um Tchernia und Gauthier (2) zeigen, dass eine subtotale Milzentfernung zu einer langfristigen Normalisierung der Hämoglobinkonzentration (Beobachtungszeitraum bis zu 14 Jahren) und deutlichen Verminderung der gesteigerten Hämolyse führt. Der verbleibende Milzrest sollte möglichst klein sein, um Nachresektionen zu vermeiden. Die Rate an Nachresektionen wegen postoperativ signifikanter Hämolyse war bei nahezu vollständiger Milzentfernung (postop.

Milzrest 10 ml unabhängig von der präoperativen Größe, keine Nachresektion wegen signifikanter Hämolyse) (19) 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. (4) und Rice et al. (16) 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 Langzeit-Ergebnis mit ausreichender Milzgröße, aber ohne späterer Notwendigkeit einer Nachresektion. Um zukünftig eine Vergleichbarkeit der post-OP- Verläufe sicher zu stellen, sollten verbleibende Restmilzgrößen definiert werden. Bisher gibt es keinen Anhalt, dass ein rein laparoskopischer Zugangsweg gegenüber den bisher veröffentlichten Daten mit der nahezu vollständigen Splenektomie via Laparatomie überlegen ist.

Die Entscheidung zur nahezu 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 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 regelmäßigem Transfusionsbedarf 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 subtotalen Splenektomie kann im Einzelfall auch bei Patienten mit erheblicher 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. kann das OP-Verfahren individuell nach kritischer Abwägung der potentiellen Vor- und Nachteile oder Risiken (z. B. lebenslange AB-Prophylaxe nach engl. Richtlinien (3,5)) entschieden werden.

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 der Neugeborenenzeit; 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 können selektiv die Steine durch eine laparoskopische Cholecystektomie entfernt werden.

5 Prophylaxe

5.1. Primäre Prophylaxe: eine pränatale Diagnostik ist – abgesehen von sehr seltenen Familien mit doppelt dominanter Sphärozytose(13) - nicht erforderlich.

5.2. Sekundäre Prophylaxe nach nahezu vollständiger Splenektomie (1,5,12,17,20):

Pneumokokkenimpfung, möglichst mindestens 2 Wochen vor nahezu vollständiger Splenektomie mit dem 23 valenten unkonjugierten Impfstoff. Bei Erstimpfung nach Splenektomie muss der konjugierte 7 valente Impfstoff verwendet werden; eine Boosterimpfung mit dem 23 valenten Impfstoff ist zu empfehlen. Auffrischimpfung nach 5 Jahren mit unkonjugiertem Impfstoff.

Hämophilusimpfung vor allem bei jungen Kindern

Meningokokkenimpfung mit Konjugatimpfstoffen gegen Serogruppe C, gefolgt von einer Boosterimpfung mit quativalentem Polysaccharid Impfstoff nach 6-12 Monaten.

Eine *praxisbezogene Empfehlung* zum Vorgehen nach Splenektomie wurde kürzlich von Schellong zusammengestellt.(17) 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.(12)

Die Dosierung beträgt 2 x 200.000 E/Tag Penicillin V bis zum vollendeten 5. Lebensjahr; 2 x 400.000 E/Tag ab dem 6. Lebensjahr.(1) Bei größeren Patienten 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(8), ist grundsätzlich eine lebenslange Penizillin-Prophylaxe empfehlenswert(3,5). 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(20)) 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(11)) sowie nach abgeschlossener Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken, ggf. Hämophilus verkürzt werden.

Eine regelmäßige Folatsubstitution ist unter einer ausgewogenen Ernährung nicht erforderlich.

Mitglieder der Expertengruppe:

Cario, H., Ulm

Dickerhoff, R., Bonn / St.-Augustin

Eber, S., München (niedergelassener Kinderarzt)

Heimpel, H, Ulm (DGHO)

Janssen, G, Düsseldorf

Janka-Schaub, G., Hamburg

Kohne, E., Ulm

Kulozik, A.E., Heidelberg

Lakomek, M., Göttingen

Niemeyer, C., Freiburg

Stöhr, G, Kinderchirurg, Göttingen

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Federführender Autor:

SW Eber

Leitlinienkoordination

U. Creutzig

Revision der Leitlinie:

Januar 2006

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Eber S. Angeborene Erythrozytenmembrandefekte. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer, p. 123-138, 2006.
8. Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis--defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol* 41: 118-41, 2004.
9. Eber SW, Armbrust R, Schroter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr* 117: 409-16, 1990.
10. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A, Schroter 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.
11. Foster PN, Losowsky MS. Hyposplenism. In: Bowdler AJ, ed. The spleen - structure, function and clinical significance. London: Chapman and Hall, p. 233-259, 1990.

12. Gaedicke G, Barthlen W. Die Milz und ihre Erkrankungen. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, eds. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer, p. 246-252, 2006.
13. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 13-8, 2005.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Schellong G. Verhütung und Behandlung schwerer bakterieller Infektionen bei milzlosen Personen. Informationen und Empfehlungen für Ärzte und Patienten. Münster: Eigenverlag, 2004.
18. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, Mentzer WC. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. Br J Haematol 93: 303-10, 1996.
19. 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.
20. Weiß M, Bartmann P, Belohradsky BH, Eber SW, Rieske K, Schulte-Wissermann H. Infektionsprophylaxe bei Asplenie. In: Scholz H, Belohradsky BH, Heininger U, Kreth W, Roos R, eds. Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. München: Futuramed, p. 158-162, 2004.