

Hereditær spherocytosis a marosvásárhelyi gyermekhematológia osztály tapasztalatában

Papp Zsuzsanna Erzsébet dr. ■ Chincesan Mihaela dr.
Horváth Adrienne Mária dr. ■ Kelemen Izabella dr.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem,
1. és 2. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Hematoonkológia Osztály, Marosvásárhely, Románia

Bevezetés: A hereditær spherocytosis egy öröklött heterogén tünetcsoport, melyre jellemző a kis átmérőjű, gömb alakú vörösvértestek jelenléte a perifériás kenetben haemolysissal társulva.

Célkitűzés: Röviden és áttekinthetően összefoglalni a hereditær spherocytosis klinikai laboratóriumi jellemzőit, összefüggéseket keresni a saját beteganyagunk adataiból, majd megfigyeléseinket összehasonlítani a szakirodalom eredményeivel.

Módszer: Tanulmányunkban retrospektív módon a Marosvásárhelyi 1. és 2. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Hematoonkológia Osztályának hatéves beteganyagát (2012 és 2017 között) néztük át a klinikai tünetek, a laboratóriumi vizsgálatok és a szövödmények szempontjából.

Eredmények: Betegeink között 27 lány és 20 fiú volt. Az anamnéziséből kiderült, hogy a 47 gyerekből 20 gyereknek volt pozitív családi kórelőzménye. A perifériás kenetben a sphaerocyták %-os aránya 5–20% között volt a leggyakoribb. A máj megnagyobbodását 31 betegnél, splenomegalia jelenlétét 44 betegnél mutattuk ki. A leggyakrabban előforduló komplikáció a haemolyticus krízis volt (23 eset), mely 8 esetben társult aplasztikus krízissel, illetve 5 esetben epehólyag-gyulladással is. 7 betegünkön epekőbetegség alakult ki, négy páciensnél végeztek epehólyag-eltávolítást.

Következtetés: A haemolyticus anaemiák patológiájának leggyakoribb képviselője a hereditær spherocytosis. A diagnózis felállításának fő elemei az anamnézis, a klinikai tünetek és a laboratóriumi eredmények, illetve a családi kórelőzmények elemzése.

Orv Hetil. 2019; 160(45): 1798–1803.

Kulcsszavak: hereditær spherocytosis, gyermek, lépmegnagyobbodás, májmegnagyobbodás, haemolyticus anaemia

Hereditary spherocytosis in the experience of two pediatric clinics from Targu Mures

Introduction: Hereditary spherocytosis is a genetically determined familial hemolytic anemia. Clinically it is ranged from an asymptomatic condition to severe hemolytic anemia. The major complications are aplastic or megaloblastic crisis, hemolytic crisis, cholecystitis and cholelithiasis.

Aim: To shortly summarize the most characteristic symptoms of hereditary spherocytosis from the prism of our centers in order to help primary care-physicians or pediatricians in this affection recognition.

Method: In our retrospective study, we processed a period of 6 years between 2012–2017, we studied the clinical signs, laboratory and imagistical findings, evolution and complications.

Results: In this period, 47 cases were admitted with hereditary spherocytosis diagnosis to our departments. The most frequent symptoms were jaundice, hepato- and splenomegaly. The observed complications were: hemolytic crisis, aplastic crisis, cholecystitis and cholelithiasis.

Conclusion: The main diagnostic elements are anamnesis, clinical signs, laboratory findings and anamnestic data. Early diagnosis is extremely important in order to provide substitution therapy and correct imagistic and hematologic controls.

Keywords: hereditary spherocytosis, child, splenomegaly, hepatomegaly, hemolytic anemia

Papp ZsE, Chincesan M, Horváth AM, Kelemen I. [Hereditary spherocytosis in the experience of two pediatric clinics from Targu Mures]. Orv Hetil. 2019; 160(45): 1798–1803.

(Beérkezett: 2019. január 30.; elfogadva: 2019. szeptember 24.)

Rövidítések

fl = femtoliter; Hgb = hemoglobin; HS = hereditær spherocytosis; Htc = hematokrit; LDH = laktátdehidrogenáz; MCHC = (mean corpuscular hemoglobin concentration) átlagos vörösvértesthemoglobin-koncentráció; MCV = (mean cellular volume) átlagos vörösvértest-mennyiség; NE = nemzetközi egység; RDW = (red blood cell distribution width) a vörösvértestek eloszlási szélessége; SD = (standard deviation) standard eltérés

A hereditær spherocytosis (HS) autoszomális domináns öröklődésű vörösvértestmembrán-rendellenesség, egy heterogén tünetcsoport, melyre jellemző a kis átmérőjű, gömb alakú erythrocyták jelenléte a perifériás kenetben, haemolysissal társulva [1]. Az egész világon elterjedt, incidenciája azonban változóan meghatározott, így az észak-európai populáció esetében a leggyakoribb, 1:1000–2500 [2], Amerikában 1:5000-re becsült [3], míg Kínában 1,2–1,5:100 000 a gyakorisága [4].

Az elsődleges molekuláris elváltozás a vörösvértest falában levő több membránprotein károsodásán alapszik, így a spektrin, az ankrin, a 3-as sáv és ritkán a 4.2-es fehérje deficienciája vezet a gömb alakú, fokozott ozmotikus törékenységgel rendelkező vörösvértestek kialakulásához [5, 6]. A módosult alakú és fragilitású erythrocytáknak szinte lehetetlen átjutniuk a keringés során a lép sinusoid rendszerén, ezáltal tönkremennek, majd a lép makrofágjai fagocitálják őket [1].

Az öröklődésmenet autoszomális domináns az esetek 75%-ában, azonban a fennmaradó 25% vagy recesszíven átörökített, vagy *de novo* spontán mutáció során jön létre [7]. Ugyancsak a genetikai hatást bizonyítja, hogy ritkán jóindulatú, borderline, illetve malignus daganatokkal is társulhat, mint például splenoma, myolipomák, ganglioneuroma, myeloproliferatív elváltozások, myeloma multiplex, B-sejtes lymphoma, akut lymphoblastos leukæmia, Wilms-tumor [8].

A klinikai kép mind a súlyosság, mind a tünetek tekintetében változó, jellemző az akut vagy krónikus módon kialakuló sápadtság, lépmegnagyobbodás, epekövesség és/vagy icterus [9].

A diagnózist a leggyakrabban gyermekkorban, illetve fiatal felnőtt korban állítjuk fel; a betegség szövődménymentes, enyhe lefolyás esetében azonban véletlenszerűen vagy időskorban kerül diagnosztizálásra [10]. Újszülöttkorban mindenképpen gondolni kell HS-ra, ha vércsoport-inkompatibilitás nélkül is magas össz-/indirekt bilirubinszintet mérünk [11]. Az anaemia súlyossága a sphaerocyták százalékos arányától, illetve a vörösvértestpusztulás mértékétől és gyorsaságától függ.

A diagnózis algoritmusa magában foglalja a részletes személyes és családi kórelőzmények feljegyzését, a klinikai vizsgálatot, a vérképparaméterek elemzését (a normáltartományt meghaladó átlagos vörösvértesthemoglobin-koncentráció – MCHC, a 15%-nál nagyobb vörösvértest-eloszlási szélesség – RDW, illetve a reticulo-

cytosis esetében magas átlagos vörösvértest-térfogat – MCV általában alacsony, 50 fl körüli), a perifériás kenet tanulmányozását (a sphaerocyták jelenléte), reticulocytaszámlálást [12, 13]. A további laboratóriumi vizsgálatok bizonyítják a haemolysis jelenlétét: a csökkent hemoglobinszint, az emelkedett reticulocytaszám, a magas laktátdehidrogenáz (LDH), melyhez társul a magas össz- és indirekt bilirubinszint és a májenzimek értékeinek növekedése [14]. Indokolt a Coombs-teszt elvégzése (negatív HS esetében, pozitív immunmediált haemolysis jelenlétében) és a vörösvértestek ozmotikus rezisztenciájának vizsgálata. A vörösvérsejt-deformabilitás mérése ektaciometriával nem minden központban érhető el [11].

A betegség súlyossága szövődmények szempontjából is értékelhető. Megemlíthetjük az aplasztikus vagy haemolyticus kríziseket, a súlyos neonatalis haemolysist, az epehólyag-gyulladást és epekövességet, mely gyermekek-nél 5%-ban leírt. Az aplasztikus kríziseket összefüggésbe hozzák a parvovírus B19-fertőzéssel, mely légúti tüneteket okoz az egészséges embereknél, a HS-ban szenvedő betegek esetében azonban csontvelő-szuppressziót okoz mindhárom sejt-sor átmeneti számbeli csökkenésével (leukopenia, anaemia, thrombocytopenia) [15]. Ugyancsak a parvovírus jelenléte okozhatja a haemolyticus kríziseket, ami súlyos és gyors hemoglobinnécsökkenést jelent [16]. Egyéb szövődményként megemlíthetjük a bilialis sludge kialakulását, az epekövességet, az epehólyag-perforációt [17]. A progresszív máj- és lépmegnagyobbodás veszélye a trauma során bekövetkező szervruptura esetén áll fenn, masszív vérzés jelentkezése által [18].

A HS-os betegek kezelése elsősorban szupportív, hosszasan adagolva a folsavat; az erythrocytamassza-transzfúzió csak nagyon súlyos haemolysis esetén szükséges, számon kell tartanunk azonban a haemosiderosis veszélyét [19]. Az első életévben adagolt eritropoetin kivédheti a gyakori transzfúziók szükségességét [20].

Gyakori szövődményes lefolyás esetén splenectomia indikált: súlyos anaemia, epekövesség, masszív splenomegalia. Általában 5 éves kor felett javasolt az elvégzése, előzetes oltási felkészítés után: a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* és *Neisseria meningitidis* baktériumokkal szemben. A műtét után a beteg állapota stabilizálódik, a haemolysis mértéke csökken [21]. A lép immunfunkciójának megtartása érdekében megpróbálták a szubtotális splenectomia módszerét is, jelenleg azonban a műtéti kockázat és a haszon mérlegelése nem előnyös [22, 23]. Újabban a lép eltávolítása utáni antibiotikum- (penicillin, eritromicin) profilaxis időtartamáról vitáznak, ez esetenként 2 évtől egész életen át tartó periódusig váltakozhat [19]. A lép nélküli páciens előzetes oltási felkészítés nélkül fulmináns szepszist szenvedhet az előbbieken említett kapszulált kórokozókkal találkozva vagy kutyaharapást (karmolást, nyállal történő expozíciót) követően *Capnocytophaga canimorsus*-szal. A súlyos 'tick-borne' encephalitist Amerika északi, illetve nyugati területein írták le aspleniás betegek-nél [24, 25].

Célkitűzés

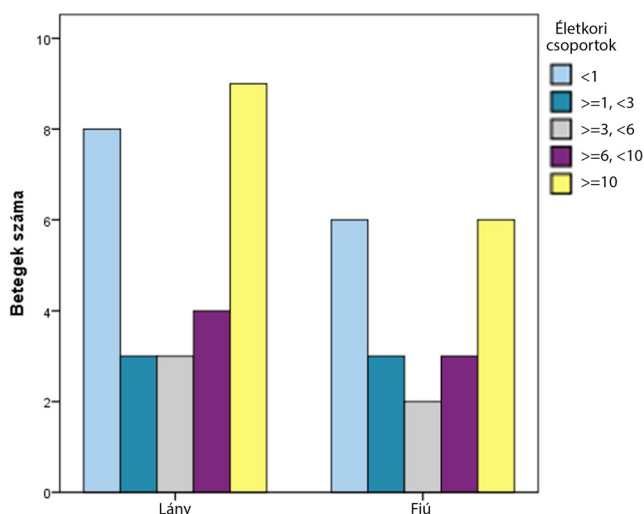
Röviden és áttekinthetően összefoglalni a hereditær spherocytosis klinikai és laboratóriumi, illetve imagisztikai elváltozásait, illetve összefüggéseket keresni a saját beteganyagunk adataiból, majd megfigyeléseinket összehasonlítani a szakirodalom eredményeivel.

Betegek és módszer

Tanulmányunkban retrospektív módon a Marosvásárhelyi 1. és 2. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Hematoonkológia Osztályának hatéves beteganyagát (2012 és 2017 között) néztük át. Besorolási kritérium volt a HS diagnózisának megléte és a 0–18 éveseket felkaroló korcsoport. 31 esetet tanulmányoztunk az 1. Sz. Gyermekklinikán és 16 esetet a 2. Sz. Gyermekklinikán. Vizsgáltuk a páciensek nem és kor szerinti eloszlását, lakóhelyét, az első panaszokat, a tüneteket, a laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok eredményeit, a kezelési protokollokat, illetve a felmerülő komplikációkat.

Az adatok összegyűjtését az Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Amerikai Egyesült Államok [USA]) segítségével végeztük, míg azok feldolgozását az SPSS 22-es verzióval (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), 95%-os megbízhatósági intervallummal számolva.

A laboratóriumi paraméterek kiértékeléséhez deskriptív statisztikát használtunk. Gauss-eloszlás esetén az értékek számtani középátlavával dolgoztunk, míg nem Gauss-eloszlás esetén az értékek mediánjával (helyzeti középérték). Az egymintás Kolmogorov–Szmirnov-teszt segítségével ellenőriztük a normáloszlást: normáloszlás esetén a Student-féle t-tesztet folytattuk, míg nem normáloszlás esetén a Mann–Whitney-tesztet dolgoztunk. Változóink jelentős része nominális volt, ezen belül bináris és ordinális, így statisztikai analízisünket kétdimenziós gyakorisági táblázatok (kontingenciatáblázat) létrehozásával folytattuk, ezt követte a χ^2 -teszt alkalmazása.



1. ábra | A betegek nem és korcsoport szerinti eloszlása

Eredmények

Az adatokat feldolgozva elmondhatjuk, hogy betegeink között 27 lány és 20 fiú volt (1. ábra).

Az anamnéziséből kiderült, hogy a 47 gyerekből 20 gyerekek volt pozitív családi kórelőzménye – anya, apa vagy testvér HS-ban szenvedett. Megvizsgáltuk a diagnózis pillanatában az életkor és a pozitív családi kórelőzmény közötti esetleges korrelációt, kontingenciatáblázatot készítve ($n \times n$), majd a kappá-tesztet alkalmazva állíthatjuk, hogy a pozitív családi kórelőzmény befolyásolja a korai diagnózis felállítását ($p = 0,000$) (1. táblázat).

1. táblázat | A családi kórelőzmény és a beteg kora közötti összefüggés

		Életkori csoportok					Összes
		<1	>=1, <3	>=3, <6	>=6, <10	>=10	
Családi kórelőzmény	igen	8	2	3	1	6	20
	nem	6	4	2	6	9	27
Összes		14	6	5	7	15	47

A leggyakoribb tünetek közé tartozik az icterus (42 eset) és a sápadtság (38 eset) jelenléte, ezt követik a légúti fertőzések (23 esetben).

A klinikai tünetek tekintetében az icterus jelenléte és az életkor között kerestünk összefüggést, így a kappá-tesztet alkalmazva kimutatható egy statisztikailag szignifikáns összefüggés: az icterus jelenléte 13 esetben volt jellemző 1 éves kor alatt és 14 esetben 10 éves kor felett ($p = 0,000$) (2. táblázat).

2. táblázat | Az icterus és a beteg kora közötti összefüggés

		Életkori csoportok					Összes
		<1	>=1, <3	>=3, <6	>=6, <10	>=10	
Icterus	igen	13	5	4	6	14	42
	nem	1	1	1	1	1	5
Összes		14	6	5	7	15	47

A laboratóriumi paraméterek elemzéséhez deskriptív statisztikát alkalmaztunk, és Gauss-görbe szerinti eloszlást találtunk a Hgb (hemoglobin) és az MCV esetén, míg a bilirubin értékei nem követték a Gauss-eloszlást (3. táblázat).

Következő lépésként a Kolmogorov–Szmirnov-tesztet alkalmazva bebizonyítottuk a Hgb normáloszlását, így a Student-féle t-tesztet alkalmazva elmondhatjuk, hogy szignifikáns eltérés van a Hgb-értékek – amelyeket a diagnózis pillanatában mértek – és a Hgb-referenciaértékek között ($p = 0,000$, $SD = 3,19$). Az összes beteg LDH-szintje emelkedett, a maximális 615 NE/l értékkel.

3. táblázat | A laboratóriumi paraméterek deskriptív statisztikai elemzése

	Minimum	Maximum	Átlag	SD
Reticulocytá %	10,0	320,0	88,089	63,75
Sphaerocytá %	5	30	17,52	8,09
Hgb (g/dl)	2,90	15,70	9,4751	3,19
MCV (fl)	62,30	94,60	80,2359	6,46
Összbilirubin (mg/dl)	1,02	17,36	4,1090	3,69
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,28	8,91	1,1090	1,51

Hgb = hemoglobin; MCV = átlagos vörösvértest-mennyiség; SD = standard eltérés

A perifériás kenetben a sphaerocyták %-os aránya 5–20% között volt a leggyakoribb. Összefüggéseket kerestünk a komplikációk gyakorisága és a sphaerocyták perifériás kenetben leírt %-os aránya között, mivel ezek nominális bináris vagy ordinális változók; kontingenciátáblázatokat alkotva és a χ^2 -tesztet alkalmazva nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést (2. ábra).

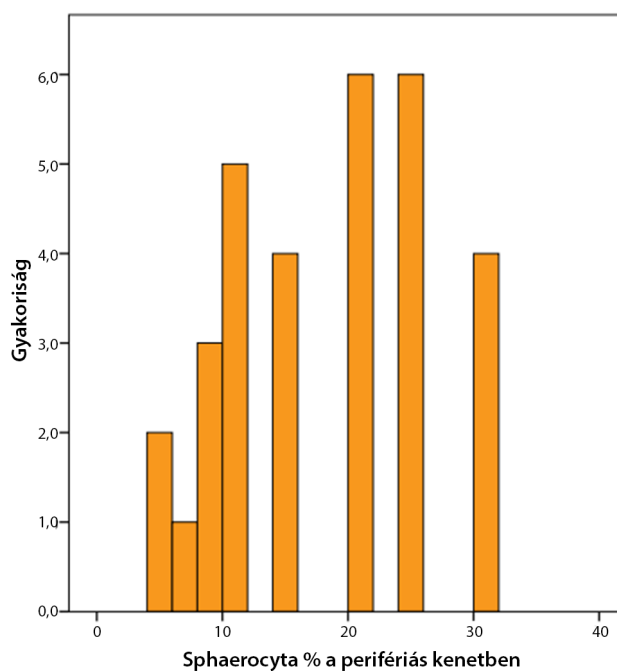
A máj és a lép megnagyobbodását tanulmányozva megfigyeltük, hogy 31 betegnél alakult ki hepatomegalia, illetve 44 beteg esetében észleltük a splenomegalia jelenlétét (4. táblázat). A szervi megnagyobbodás osztályozására a 2 cm fölötti lép- és májmegnagyobbodást értékeltük enyhe formának, a kismedencébe benyúló szervnövekedést súlyos formának, s mindazon eseteket, amelyek a kettő közé voltak sorolhatók, közepes formának osztályoztuk.

4. táblázat | A hepato- és a splenomegalia jelenléte és mértéke

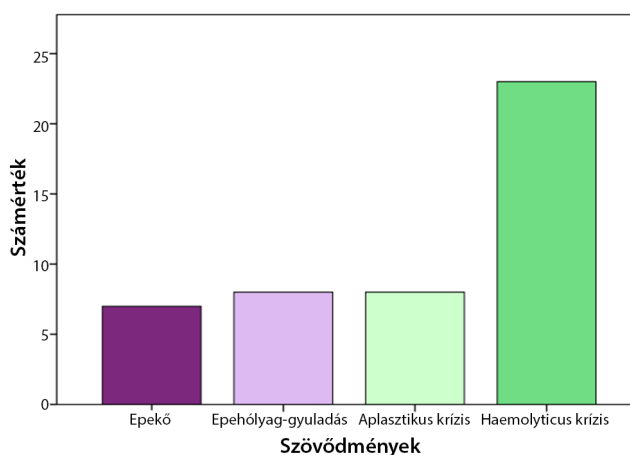
Hepatomegalia				Splenomegalia			
Nincs	Enyhe	Közepes	Súlyos	Nincs	Enyhe	Közepes	Súlyos
16	21	8	2	3	11	24	9

A leggyakrabban előforduló komplikáció a haemolyticus krízis volt (23 eset), gyakran már a kezdeti tünetek képében megjelenve. A haemolyticus krízis 8 esetben társult aplasztikus krízissel, illetve 8 esetben epehólyaggyulladással is (3. ábra). 7 betegünknek epekövettség alakult ki, négy páciensnél végeztek epehólyag-eltávolítást. A legfiatalabb beteg 3,5 éves volt. 17 betegnél találtunk a szövődmények társulásával, így indikációt képezve splenectomiára, végül 12 betegünk részesült oltási előkészítésben, ebből hat páciens esetében történt totális splenectomia.

A kezelést illetően minden beteg folsavszubsztitúcióban részesült, 38 beteg (80,85%) társított májvédő kezelést kapott; az alacsony Hgb-értékek korrigálására 22 beteg (46,80%) kapott többszörösen erythrocytamaszszát, egyetlen páciens esetében elértük az 5 transzfúziót az első életévben.



2. ábra | A sphaerocyták %-os eloszlása a perifériás kenetben



3. ábra | A szövődmények eloszlása

Megbeszélés

A HS öröklött, membrándefektuson alapuló haemolyticus anaemia, a legmagasabb incidenciával Észak-Európában és Észak-Amerikában [2–4]. Eredményeink értékelésekor tudatában vagyunk a kis betegszámú tanulmányunk hátrányainak. A romániai adatok sajnos nincsenek még szisztematikusan begyűjtve, így saját kis központi adatait nem tudjuk behelyezni az incidenciáértékei közé [26].

A betegség fennállásának gyanúja akkor erősödhet meg, ha sápadtság, icterus, progresszív lép- és májmegnagyobbodás, epekövesség jelentkezik, és az említett tünetegyüttes mellett a beteg a rokona egy már ismert HS-os betegnek. A klinikum rendkívül változatos a tünetmentességtől a halott magzatig [9–11]. A betegség

osztályozható enyhe, mérsékelt és súlyos formába a tünetek, laboratóriumi leletek és szövödmények alapján. A tanulmányok általában 25–30% körülnek ítélik meg az enyhe forma arányát, 60–65%-nak a mérsékelt és 8–15%-nak a súlyos formáét [10]. Tanulmányunkban a sphaerocyták %-os eloszlása követte a szakirodalomban leírt adatokat.

A nemek közötti eloszlást vizsgálva tanulmányunkban a lányok javára dőlt el az arány (27 lány, 20 fiú), míg a szakirodalomban azonos a nemek közötti eloszlás, hiszen az autoszomális domináns öröklődésmenet nem nemhez kötött [7]. A diagnózis felállításakor a betegek kor szerinti eloszlása követte a szakirodalom adatait az 1 év alatti és a 10 év fölötti korcsoport predominanciájával [11].

A betegek kivizsgálása az aktuális ajánlások szerint történt. Vizsgáltuk a Hgb-, reticulocyt-, Htc-, össz- és indirektbilirubin-, LDH-értékeket, melyek elváltozásai a haemolysis jelei. A vörösvértestek morfológiájának tanulmányozása ektacitometriával központunkban nem végezhető, ezért minden beteg esetében az erythrocyták ozmotikus rezisztenciája igazolta a diagnózist.

Progresszív májmegnagyobbodást a betegek 65,9%-ánál észleltünk, a lépmegegyesítő nagyobbodás a betegek 93,61%-ában alakult ki. A szakirodalom ezt összességében 50–75% között írja le.

Az immunfunkció megtartása érdekében a szubtotális splenectomiát első alkalommal *Vasilescu* romániai sebész végezte, végül azonban a vérzési rizikó miatt nem vezeték be műtéti protokollként [22]. A mi betegeink közül 6-nál végeztek totális splenectomiát, 6, beavatkozásra felkészített beteg gyenge compliance miatt még halogatta a beavatkozást.

Minden betegünk részesült a napi 1 mg folsavadagolásban, mely igen hasznos az erythropoiesis támogatásában. A Hgb-értékek tág spektrumon való változásai (5–13 g/dl) indokoltá tették a súlyos anaemia erythrocytamasszával történő korrigálását. A szakirodalom leírja az eritropoetin adagolását 1 éves kor alatt a transzfúziók szükségességének csökkentésére, azonban az általunk vizsgált betegek közül egy sem kapott növekedési faktort [20]. A többszörös transzfúziók veszélye a haemosiderosis. Az általunk vizsgált betegcsoportban annak ellenére, hogy 22-en részesültek többszörös erythrocytamasszasubsztitúcióban, nem alakult ki ez a szövödmény.

Következtetés

A haemolyticus anaemiák patológiájának leggyakoribb képviselője a HS. A diagnózis felállításának fő elemei az anamnézis, a klinikai jelek és a laboratóriumi leletek, illetve a családi kórelőzmény elemzése. Általánosságban a betegség mérsékelt formájával találkozunk, ritkán azonban súlyos szövödmények is kialakulhatnak, mint az a-plasztikus vagy haemolyticus krízis, a súlyos neonatalis haemolysis, epehólyag-gyulladás, epekövesség és a megnekedett lép jelenléte miatti fokozott traumaveszély.

Igen fontos a korai diagnózis felállítása annak érdekében, hogy a beteg minél rövidebb időn belül részesülhessen a folsavszubsztitúcióban. A gyermekkorban ritka epekövesség korai észlelése és kezelése céljából szükségesek a rendszeres kivizsgálások. Bizonyos esetekben a laboratóriumi leletek megtévesztőek lehetnek, és obstrukciós hepatopathiák felé terelhetik a kezelőorvos figyelmét, azonban rendkívül fontos felismerni a haemolysis jeleit. A súlyos szövödmények jelenléte indokoltá teheti a léptávolítást, utána azonban rendkívüli figyelemben kell részesíteni a splenectomiában részesített beteget a fertőzések megelőzése érdekében. Az érintett betegeket informálni kell az öröklődést, a lefolyást és a szövödményeket illetően a helyes és felelős családtervezés érdekében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. Zs. E.: A hipotézisek kidolgozása, az adatok begyűjtése, a kézirat megszövegezése. C. M.: Az adatok begyűjtése. K. I.: Statisztikai elemzések. H. A. M.: Lektorálás. A cikk végleges változatát mind a négy szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis – defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol.* 2004; 41: 118–141.
- [2] Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane disorders. *Br J Haematol.* 1999; 104: 2–13.
- [3] Sánchez-López JY, Camacho AL, Magaña MT, et al. Red cell membrane protein deficiencies in Mexican patients with hereditary spherocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2003; 31: 357–359.
- [4] Wang C, Cui Y, Li Y, et al. A systematic review of hereditary spherocytosis reported in Chinese biomedical journals from 1978 to 2013 and estimation of the prevalence of the disease using a disease model. *Intractable Rare Dis Res.* 2015; 4: 76–81.
- [5] Da Costa L, Mohandas N, Sorette M, et al. Temporal differences in membrane loss lead to distinct reticulocyte features in hereditary spherocytosis and in immune hemolytic anemia. *Blood* 2001; 98: 2894–2899.
- [6] Iolascon A, Perrotta S, Stewart GW. Red blood cell membrane defects. *Rev Clin Exp Hematol.* 2003; 7: 22–56.
- [7] Miraglia del Giudice E, Nobili B, Francese M, et al. Clinical and molecular evaluation of non-dominant hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* 2001; 112: 42–47.
- [8] Özyörük D, Demir HA, Emir S, et al. Occurrence of Wilms' tumor in a child with hereditary spherocytosis. *Turk J Pediatr.* 2015; 57: 206–209.
- [9] Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. *Am Fam Phys.* 2004; 69: 2599–2606.
- [10] 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.
- [11] Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, et al, Comité Nacional de Hematología. Hereditary spherocytosis. Review. Part II. Symp-

- tomatology, outcome, complications, and treatment. Arch Argent Pediatr. 2015; 113: 168–176.
- [12] Eber S, Ehninger G, Gassmann W, et al. Hereditary spherocytosis (Spherocytic Anemia). Guideline: recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Berlin, 2014.
- [13] Eberle SE, Sciuccati G, Bonduel M, et al. Erythrocyte indexes in hereditary spherocytosis. Medicina (B Aires) 2007; 67(6 Pt2): 698–700.
- [14] Hug S, Pietroni MA, Rahman H, et al. Hereditary spherocytosis. J Health Popul Nutr. 2010; 28: 107–109.
- [15] Alonso-Saladrigues A, Català A, Berruero R, et al. Aplastic crisis secondary to Parvovirus B19 infection as the first manifestation of an undiagnosed hereditary spherocytosis: report of a pediatric series of Spanish patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2016; 38: 81–82.
- [16] Bolton-Maggs P. Comments on ‘clinical course of 63 children with hereditary spherocytosis: a retrospective study’ – with the particular question: ‘should HS be treated the same way throughout the world?’ Rev Bras Hematol Hemoter. 2012; 34: 3–4.
- [17] Lal BB, Bharathy KG, Alam S, et al. Bile duct perforation due to inspissated bile presenting as refractory ascites. Indian J Pediatr. 2016; 83: 1006–1008.
- [18] Orser AJ, Hurst JM, Odom SR. Splenic trauma in a pediatric patient with hereditary spherocytosis. Am Surg. 2011; 77: E22–E23.
- [19] Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol. 2011; 155: 308–317.
- [20] Farruggia P, Puccio G, Ramenghi U, et al. Recombinant erythropoietin vs. blood transfusion care in infants with hereditary spherocytosis: a retrospective cohort study of A.I.E.O.P. patients (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Am J Hematol. 2017; 92: E103–E105.
- [21] Abdullah F, Zhang Y, Camp M, et al. Splenectomy in hereditary spherocytosis: review of 1,657 patients and application of the pediatric quality indicators. Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 834–837.
- [22] Târcoveanu E, Moldovanu R, Bradea C. Laparoscopic splenectomy – Surgical technique. Jurnalul de Chirurgie, Iași, 2007; Vol. 3, Nr. 3. (ISSN 1584–9341) [Romanian]
- [23] Rogulski R, Adamowicz-Salach A, Matysiak M, et al. Laparoscopic splenectomy for hereditary spherocytosis – preliminary report. Eur J Haematol. 2016; 96: 637–642.
- [24] Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. N Engl J Med. 2014; 371: 349–356.
- [25] Theilacker C, Ludewig K, Serr A, et al. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. Clin Infect Dis. 2016; 62: 871–878.
- [26] Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list

(Papp Zsuzsanna Erzsébet dr.,
e-mail: pappzsuzsi@freemail.hu)

„Lignum, quod tortum, haud unquam vidimus rectum.”
(Már egyenesre sosem válik a görbe fatörzs.)