

Fallbeispiel XN-Serie: Infektionsmanagement einer Patientin mit Erysipel mittels Delta-He

Die klassische Funktion eines Hämatologiesystems ist die Ermittlung genauer Ergebnisse des kleinen und großen Blutbilds inklusive dem Screening auf Anormalitäten, die in der Regel im gefärbten Blutaussstrich genauer definiert werden. Moderne Analysesysteme wie Sysmex XN-10 und XN-20* liefern jedoch auch einige weitere Daten, die die Diagnosestellung oder das Monitoring einer Therapie bestimmter Patientenkohorten effektiv und kostengünstig beschleunigen können. * inkl. WPC-Kanal (White-Precursor and pathological Cells-Kanal)

Fallbeschreibung



Eine 82-jährige Patientin kam mit Erysipel und einem damit verbundenen großflächigen Hautdefekt in die Rettungsstelle. Verdachtsdiagnose war eine systemisch bakterielle Infektion bei deutlichen Infektzeichen, wie beschleunigtem Puls, erhöhter Atemfrequenz und erhöhter Temperatur, der Blutdruck war erniedrigt und die Patientin erfüllte die Kriterien eines Schocks. Folgende Vorerkrankungen waren gelistet: Hypertonie, Spinalkanalstenose, Thrombose mit Thrombophlebitis, Nierenerkrankung, supraventrikuläre Tachykardie.



Initial war CRP deutlich erhöht und das Routineblutbild zeigte eine Leukozytose. Erst am dritten Tag nach Aufnahme erfolgte eine Retikulozytenanalyse aus dem Blutbild: Dabei fiel ein Delta-He im negativen Bereich auf (Delta-He = Differenz RET-He und RBC-He). Das Retikulozytenhämoglobin (Ret-He) war erniedrigt (korrespondierend zum negativen Delta-He) – ein Zeichen einer bereits stattfindenden Eisensequestration während einer Akut-Phase-Reaktion.

Die transitorische Erhöhung des Transferrins trotz akuter Phase – Transferrin ist ein Anti-Akute-Phase-Protein – ist am ehesten auf den temporären Eisenmangel bei Eisensequestration zurückzuführen. Ein nach stationärer Aufnahme initial erhöhtes Procalcitonin zeigte zusätzlich eine systemische bakterielle Infektion an.

Im Verlauf blieb CRP deutlich erhöht, das RET-He fiel weiter ab und Delta-He sank von -2,1 pg auf -8 pg. Der RUO* Intensive Care Infection Score (ICIS) war bereits erhöht und erreichte an Tag 10 ein Maximum von 9,0 (Studien zeigen, dass ein ICIS* Score >5 für eine bakterielle Infektion spricht [1,2]). Die Antibiose der Patienten wurde systemisch verabreicht und insgesamt dreimal umgestellt, zuletzt bei einsetzender Diarrhoe und Verdacht auf eine bakterielle Überwucherung im Darm durch Clostridium difficile bzw. Verdacht auf Infektion mit Salmonellen / Shigellen / Yersinien. Ein mikrobiologischer Erregernachweis gelang jedoch zu keinem Zeitpunkt. Auch ein mehrfacher Nachweisversuch von SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B und RSV gelang nicht (alle Tests waren negativ).

Bereits vom 10. auf den 13. Tag normalisierte sich Delta-He und zeigte positive Werte (Delta-He 1,4 pg). Ebenso war der ICIS* mit einem Wert von 4,0 erstmalig wieder im Normalbereich (< 5) und spricht dafür, dass die systemisch bakterielle Infektion bzw. die Inflammation mit konsekutiver Eisensequestration bereits überstanden waren. Leukozyten und CRP waren jedoch noch unverändert hoch. [1,2]

Aus Laborsicht hätte man die Antibiose auf Basis des Delta-He und ICIS* daher schon an Tag 13 einstellen können. Da Kliniker das CRP trotz seiner verzögerten Kinetik als Leitprotein für den Infekt/die Entzündungsreaktion der Patientin nutzten, wurde die Antibiose noch bis zum 23. Tag nach Aufnahme weitergeführt.

Parameter	Einheit	06. Jan Tag 1	07. Jan Tag 2	08. Jan Tag 3	10. Jan Tag 5	13. Jan Tag 8	15. Jan Tag 10	18. Jan Tag 13	22. Jan Tag 17	25. Jan Tag 20	29. Jan Tag 24
HGB	g/dL	12,1	11,6	11,1	11,6	10,3	9,8	10,1	9	8,9	8,7
Leuko	10 ³ /μL	15,8	18,4	20,7	15,2	38,8	20,5	19,0	19,7	10,3	11,8
IG #	10 ³ /μL	0,15	n/a	0,18	0,72	N/a	1,24	0,95	0,38	0,22	n/a
IG%	%	0,90	n/a	0,90	4,70	N/a	6,10	5,00	1,90	2,10	n/a
RET-He	pg	n/a	n/a	30,7	23,6	26,0	27,6	33,4	32,8	33,7	36,3
Delta-He	pg	n/a	n/a	-2,1	-8,1	-6,1	-4,0	1,5	1,8	2,7	4,5
CRP	mg/L	18,4	36,2	na	22,3	22,5	14,6	18,2	14,4	10,0	3,5
PCT	ng/mL	n/a	n/a	23,2	n/a	2,5	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Transferrin	g/L		3,08			1,7					
ICIS	Wert > 6 Verdacht auf Infektion	n/a	n/a	7,0	8,0	N/a	9,0	4,0	4,0	1,0	2,0

Abbildung 1: Ausgewählte Werte der Patientin im Verlauf: Persistierende Leukozytose bis zum 29. Januar (Tag 24). Negativiertes Delta-He und erniedrigter RET-He erstmals an Tag 3 verfügbar; Dramatisierung an Tag 5 (○). Vergleichbar reagierte der ICIS* Score, der aktuell noch auf Laborebene zur Verfügung steht. Eine Antibiose (-Umstellung) erfolgte an den Tagen 3, 5 und 17, eine Normalisierung des Delta-He und des ICIS* (○) an Tag 13 lässt darauf schließen, dass die systemisch bakterielle Infektion bereits ausgestanden war, auch wenn das CRP aufgrund der verzögerten Kinetik erst mehrere Tage (Tag 24) später (○) sank.

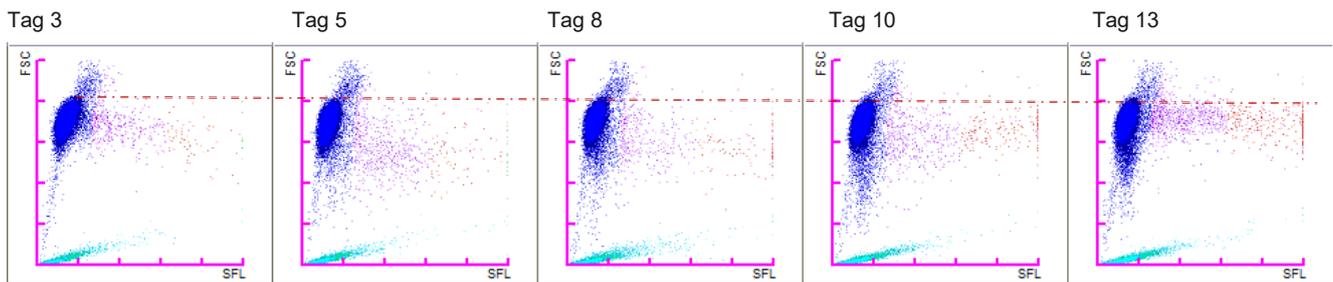


Abbildung 2: RET-Scattergramm im Verlauf. Das RET-Scattergramm (Tag 3, 8. Januar) zeigt eine Retikulozytenwolke mit vermindertem Retikulozytenhämoglobin der Zellen, die frisch aus dem Knochenmark kommen (Reife – von rechts nach links). Am 15. Januar (Tag 10) ist eine erste Verbesserung in Qualität und Quantität der Erythropoese zu sehen. An Tag 13 (18. Januar) zeigt die Retikulozytenwolke und das RET-He Werte im unteren Referenzbereich. Die gestrichelte rote Linie zeigt die Position normochromer Retikulozyten.

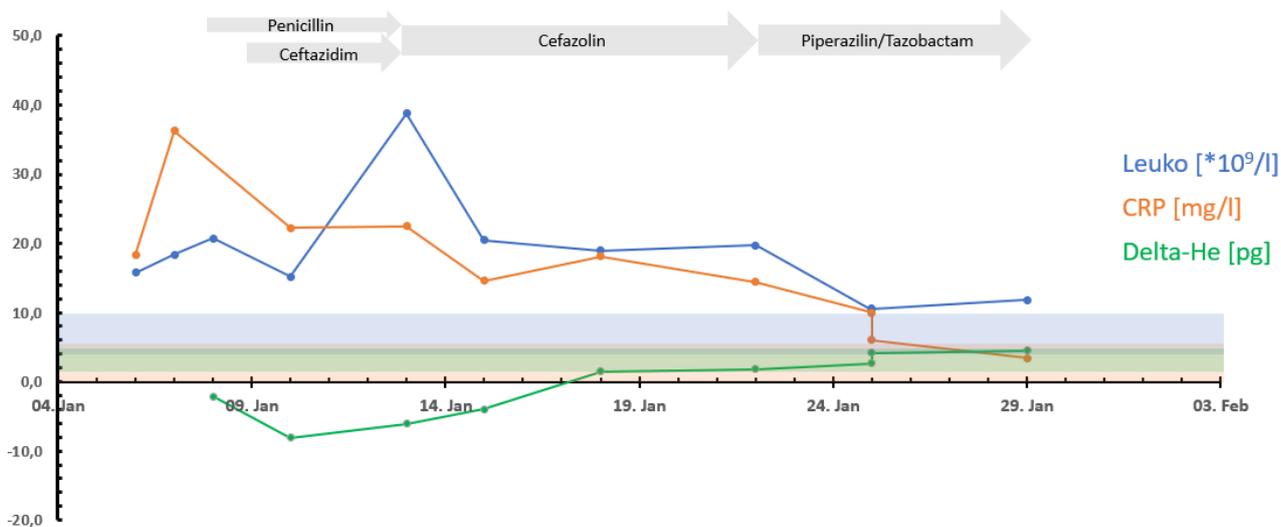


Abbildung 3: Graphische Gegenüberstellung von Leukozyten, CRP und Delta-He. Delta-He zeigt deutlich früher an der Erholung des Wertes an, dass die akute Phase überwunden ist. Während CRP und Leukozyten erst verspätet reagieren.

Für die Bereitstellung des Fallbeispiels bedanken wir uns herzlich bei:

Priv.-Doz. Dr. Mathias Zimmermann, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Chefarzt der „Zentralen Abteilung für Labormedizin“

DRK Kliniken Berlin

Delta-He – ein sensibler Marker während infektiöser Geschehen [3,4,5,6,7]

Das Delta-He ist die Differenz der gemessenen durchschnittlichen HB-Konzentration von Retikulozyten (RET-He) und reifen Erythrozyten (RBC-He), gemessen im RET-Kanal. [Referenzbereich: 1,2 - 3,6 pg (L van Pelt J et al. 2022)]

Da Retikulozyten nur Stunden bis wenige Tage alt sind, ist der mittlere HB-Gehalt von Retikulozyten – RET-He – ein äußerst sensibler Marker für die Eisenverfügbarkeit. Die Änderung der Eisenverfügbarkeit wird mittels Delta-He hochempfindlich und äußerst schnell (12-24 Stunden) angezeigt. So kann Delta-He das Monitoring von Therapieverläufen – sowohl bei einem klassischen Eisenmangel – als auch dem funktionalen Eisenmangel im Rahmen von Entzündungen sehr gut unterstützen.

Beim Gesunden ist das Delta-He positiv. Fällt die Hämoglobinisierung der frisch produzierten Erythrozyten im Vergleich zu reifen Zellen ab (RET-He sinkt), sinkt das Delta-He und negativiert sich mit zunehmender Schwere. Dabei kann es sehr plötzlich zu einem negativen Delta-He kommen, wenn in der akuten Phase einer Infektion das Heparidin in Folge einer Interleukin-6 Produktion, vermehrt freigesetzt wird. Heparidin inhibiert die Eisenerfreisetzung und -aufnahme durch die Blockade von Ferroportin (FE-Sequestrierung in den Zellen des RES oder RE-Systems) und kann innerhalb weniger Stunden zu einer Produktion von hypochromen Retikulozyten führen.

Reduzieren sich Entzündungsproteine, normalisiert sich der Heparidinlevel und die Qualität der Erythropoese kann sich erholen, z. B. bei erfolgreicher Antibiose und überstandener Infektion.

Delta-He

- spiegelt den „Status“ der akuten Phase von Infektionen durch direkten Rückschluss auf die Eisenverfügbarkeit, er ist somit ein indirekter Heparidin-Marker
- erlaubt eine schnelle und kostengünstige Unterstützung für das Monitoring infektiöser Geschehen

Technologie: RET-He / Delta-He

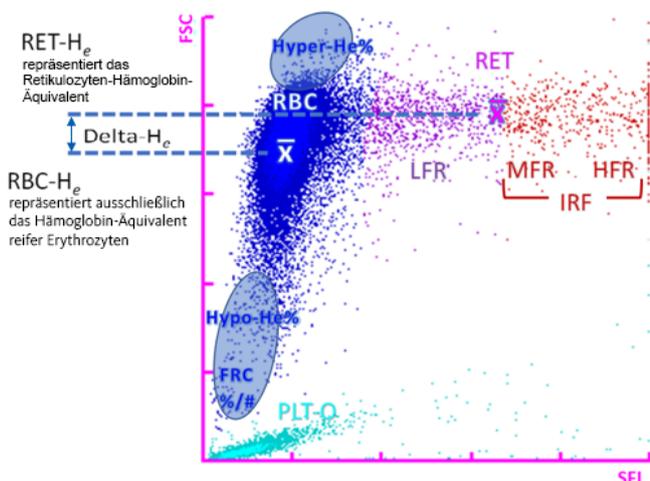


Abbildung 4: Retikulozyten-Kanal, Parameterübersicht

Retikulozyten haben im Gegensatz zu reifen Erythrozyten Reste von Nukleinsäuren, die sich je nach Gehalt unterschiedlich stark anfärben. Retikulozyten können so in drei Reifestufen eingeteilt werden: LFR (low fluorescence reticulocyte) entspricht eher reifen Retikulozyten, während MFR (medium fluorescence reticulocyte) und HRF (high fluorescence reticulocyte) den unreifen Retikulozyten zugeschrieben werden. Der Parameter IRF (immature reticulocyte fraction) fasst die Parameter HRF und MFR zusammen.

Neben dem Fluoreszenzgehalt der Zellen wird das Vorwärtsstreulicht in einem bestimmten Winkel betrachtet. Aus dem *mittleren* Vorwärtsstreulicht der Retikulozyten ergibt sich das Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent RET-He, aus dem *mittleren* Vorwärtsstreulicht der Erythrozyten das RBC-He. Das Delta-He wird aus diesen beiden Parametern berechnet (Delta-He = RET-He – RBC-He).

RUO* Intensive Care Infection Score (ICIS) [1,2]

Der ICIS* ist ein neuer und zellbasierter Score, der die Erkennung und das Monitoring einer bakteriellen Infektion unterstützt. Der Score besteht aus fünf verschiedenen diagnostischen Parametern des großen Blutbildes und der Retikulozytenanalyse. Er kann einen Wert von 0-20 zeigen. Gemäß Studien sind ICIS* Werte größer 5 mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für bakterielle Infektionen assoziiert, spiegeln den Schweregrad einer bakteriellen Infektion und ermöglichen prognostische Aussagen zum Krankheitsverlauf. Neben dem Delta-He und der Anzahl der Neutrophilen werden die Blutbildparameter IG # (unreife Granulozyten), NEUT-RI (früher NEUT-SFL) sowie der Anteil hochfluoreszierender Lymphozyten (AS-Lymp oder HFLC) genutzt – Parameter, die den Aktivierungsstatus der Zellen erfassen und somit Aussagen zum Immunstatus ermöglichen.

5 Parameter des ICIS*:

Delta-He (pg)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indirekter Hepcidinmarker ▪ Rückschluss auf die Eisenverfügbarkeit ▪ Referenzbereich 1,2 - 3,6 pg / 77 - 223 amol pg
Neutrophile #	<ul style="list-style-type: none"> ▪ absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten ▪ bakterielle Infektionen sind assoziiert mit erhöhten Werten
IG #	<ul style="list-style-type: none"> ▪ absolute Anzahl unreifer Granulozyten ▪ Promyelozyten, Metamyelozyten, Myelozyten) ▪ assoziiert mit dem Schweregrad bakterieller Infektion ▪ Referenzbereich 0,01 - 0,07 10⁹/L, 0,2 - 1,0 %
NEUT-RI (FI)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlere Fluoreszenzintensität reifer (segmentkerniger) Neutrophiler ▪ Marker der metabolischen Aktivität von Neutrophilen ▪ Anstieg von NEUT-RI spiegelt als früher Marker der Immunantwort die Produktion pro-Inflammatorischer Zytokine ▪ Referenzbereich 42,0 - 50,6 FI (Fluoreszenz Intensität)
AS-Lymp #*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absolute Anzahl antikörper-produzierender Lymphozyten ▪ Differenzierte B-Lymphozyten, Plasmazellen (adaptive Immunantwort) ▪ oder T-Zell unabhängige B-Lymphozyten in der akuten Phase (IGM Antikörper) der angeborenen Immunantwort ▪ Referenzbereich 0,0 - 0,0 x 10⁹/L (0 %)

Literatur

- [1] **Weimann K. et al. (2015):** Intensive Care Infection Score--A new approach to distinguish between infectious and noninfectious processes in intensive care and medicosurgical patients. J. Int Med. Res. 43(3):435-51.
- [2] **Nierhaus A. et al. (2012):** Use of a Weighted, Automated Analysis of the Differential Blood Count to Differentiate Sepsis from Non-Infectious Systemic Inflammation: The Intensive Care Infection Score (ICIS). Inflamm. Allergy Drug Targets 11(2):109-15.
- [3] **Urrechaga E et al. (2013):** Int J Lab Hematol; 35:(2): 144: Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability.
- [4] **Mast A et al. (2008):** Am J Hematol; 83:(4): 307: Reticulocyte hemoglobin content.
- [5] **Weimann et al. (2016):** Delta-He, Ret-He and a New Diagnostic Plot for Differential Diagnosis and Therapy Monitoring of Patients Suffering from Various Disease-Specific Types of Anemia.
- [6] **Zimmermann M et al. (2021):** Clin Lab; 67(8) :1918: Delta-Hemoglobin Equivalent and Granularity Index as Cell-Derived Biomarkers for the Detection of Bacterial Infections.
- [7] **L van Pelt et al. (2022):** Reference intervals for Sysmex XN hematological parameters as assessed in the Dutch Lifelines cohort. Clin Chem Lab Med. 2;60(6):907.

Weitere Informationen sowie eine komplette Literaturliste zu unseren Parametern finden Sie im Bereich Akademie auf unserer Webseite unter **www.sysmex.de/akademie**

Disclaimer

* RUO ICIS – nur für Forschungszwecke

Der Hersteller hat keinen Zweck der In-vitro-Diagnostik festgelegt. Daher ist eine interne Validierung in den Einrichtungen erforderlich, bevor Informationen verwendet werden, um eine Diagnose zu stellen oder über die therapeutische Behandlung zu entscheiden.

Erweiterte Blutbildparameter: Optionale Anwendung - je nach Softwarestand. Eine malignen Grunderkrankung muss für die Bewertung einiger Paramater im Rahmen der Infektionsdiagnostik ausgeschlossen werden.

Kontakt

- **Sysmex Deutschland GmbH** · Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Germany ·
Telefon +49 40 534102-0 · Fax +49 40 5232302 · xtra@sysmex.de · www.sysmex.de/xtra
- **Sysmex Suisse AG** · Tödistrasse 50 · 8810 Horgen · Telefon +41 44 718 38 38 · xtra@sysmex.ch ·
www.sysmex.ch/xtra
- **Sysmex Austria GmbH** · Lienfeldergasse 31-33 · 1160 Wien · Telefon + 43 1 486 16 31 ·
Telefax: + 43 1 486 16 31 25 · xtra@sysmex.at · www.sysmex.at/xtra