

Der Fall des Halbjahres: Refraktäre Zytopenie mit multi- lineärer Dysplasie (MDS Typ RCMD)

Xtra Vol. 14.2 | 2010 | Nr. 2

Der Fall des Halbjahres zeigt Ihnen wieder ein Fallbeispiel aus dem XE-5000 Case Manager. Der erste Teil erläutert Ihnen die Hintergründe des Case Managers, während Sie im zweiten Teil die Originaldaten aus der Anzeige des XE-5000 Case Managers vorgestellt bekommen – übersetzt ins Deutsche.

Teil I: Der XE-5000 Case Manager

Neuere Hämatologiegeräte liefern eine Vielzahl an neuen Analysenparametern. Behandelnde Ärzte kostet es daher manchmal einiges an Aufwand, sich mit der Datenflut zurecht zu finden und die für den jeweiligen Patientenfall relevanten Parameter sofort richtig zu selektieren und zu interpretieren. Hinzu kommt, dass die Bedeutung mancher neuer Parameter für die Diagnose und ggf. auch für die Therapieüberwachung vielleicht noch gar nicht hinreichend bekannt ist. Sowohl ein gutes Zusammenspiel als auch eine klare Kommunikation zwischen dem Labor und der Klinik werden daher immer bedeutender. Fast immer ist das Ziel eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik; zum einen, weil viele Erkrankungen eine schnelle therapeutische Reaktion erfordern, aber andererseits spielt auch der ökonomische Aspekt eine Rolle.

Der Sysmex XE-5000 Case Manager verkörpert ein völlig neues Konzept, indem er eine herausragende analytische Messtechnologie erstmals mit fallbezogenen klinischen Informationen verknüpft. Einzelne Analysenergebnisse werden dabei nicht isoliert betrachtet, sondern im Zusammenhang mit anderen Hämatologieparametern mit Hilfe eines ausgeklügelten Regelwerkes ausgewertet. Tritt eine für ein Krankheitsbild spezifische Konstellation hämatologischer Parameter bei einer Blutprobe auf, wird der Anwender durch eine Bildschirmmeldung benachrichtigt und kann sich anhand eines hierzu passenden Beispielfalles genauer informieren. Der angezeigte Beispielfall und die dazugehörigen Informationen dienen daher dem Laborarzt und dem Kliniker als eine Art diagnostisches Hilfswerkzeug, das den Kliniker bei der Beurteilung der Laborergebnisse und der Diagnosefindung aktiv unterstützen kann. Es erleichtert die Aufgabe, komplexe Befundkonstellationen zu berücksichtigen und sich zusätzlich mit der diagnostischen Aussage neuer hämatologischer Parameter (z. B. dem Anteil unreifer Thrombozyten, IPF) vertraut zu machen. So ist das Labor in der Lage, dem Kliniker schnelle und – auch ohne weitere Hintergrundinformationen – entscheidende Hinweise zu geben, welche Erkrankung womöglich schon anhand des Blutbildes vermutet werden könnte.

Um den Datenaustausch zu vereinfachen, stehen dem Kliniker auch auf Station durch verschiedene Module (z. B. den Sysmex EXPERTviewer) Möglichkeiten zur Verfügung, direkten Einblick in diese Daten zu erhalten.

In der Routine wird Ihnen am XE-5000 Case Manager ein Beispielfall nur angezeigt, wenn eine bestimmte Parameterkonstellation auftritt und es eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit gibt, dass das Krankheitsbild des gemessenen Patienten mit dem Beispielfall vergleichbar ist. Damit liegt der Fokus der Meldungen nicht auf der Sensitivität, sondern bewusst auf der Spezifität. Jede Befundkonstellation, die in Form einer Regel in der Software hinterlegt ist, wurde evaluiert und getestet.

Teil 2 dieses Themenblattes stellt Ihnen den kompletten Fall »Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (MDS Typ RCMD)«, der in der Software des XE-5000 Case Managers hinterlegt ist, mit allen dort enthaltenen Informationen vor.

Jeder Fall zeigt eine kurze »Zusammenfassung« (Summary), in der die wichtigsten Befundauffälligkeiten, die Problematik und die Hintergründe in knapper Form dargestellt werden. Danach wird ein »Beispielfall« (Example Case) aus der Praxis aufgegriffen und erläutert. Im Kapitel »Aus dem Labor« (From the Laboratory) finden Sie die wichtigsten Analyseergebnisse des Falles, die zum Teil einem Normalbefund gegenüber gestellt sind, um Sie mit der Technologie noch vertrauter zu machen. Ebenso finden Sie zu jedem Fall Informationen zur »Grunderkrankung« (Underlying Disease) sowie eine »Erläuterung« (Explanation) zu den neuen Parametern, die in diesem Fall entscheidend waren. Zum Abschluss jeder Fallbeschreibung gibt es im Kapitel »Weiterführende Informationen« (Additional Information) eine Zusammenstellung an Literaturquellen zu diesem Thema.

In der Case Manager Software 3.0 sind mittlerweile 27 Fälle, die die 3 Hauptzelllinien komplett abdecken, implementiert.

Struktur der Case Manager Fälle

- Zusammenfassung
Summary
- Fallbeispiel/
Example Case
- Aus dem Labor/
From the Laboratory
- Grunderkrankung/
Underlying Disease
- Erläuterung/
Explanation
- Weiterführende
Informationen
Additional Information

Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (myelodysplastisches Syndrom (MDS), Typ RCMD)

22

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Fallbeispiel

1

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

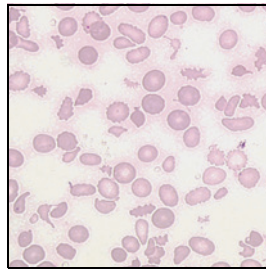
Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Zusammenfassung

Verdacht auf refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (myelodysplastisches Syndrom (MDS), Typ RCMD)

Bei diesem hämatologischen Befund...

- Es liegt noch keine Patientenakte vor
- Anämie
- Ineffektive Retikulozytenproduktion
- Dysplasie der neutrophilen Granulozyten
- Dysplasie der Erythrozyten
- Anwesenheit kernhaltiger Erythrozyten



1 Peripherer Blutausstrich eines RCMD-Patienten mit dysplastischen (fragmentähnlichen) Erythrozyten

... ist zu berücksichtigen:

Warum ist der Patient anämisch? Anämie mit erhöhtem oder normalem MCV kann viele Gründe haben und manche Erkrankungen bleiben oft unbemerkt, wenn lediglich ein kleines Blutbild erstellt wird. Bei Patienten mit Anämie unklarer Genese darf sich der Diagnoseprozess nicht auf das kleine Blutbild beschränken, damit seltene, jedoch wichtige Erkrankungen wie myelodysplastische Syndrome (MDS) und andere erkannt werden können. Das Differenzialblutbild kann weitere wichtige Informationen liefern.

Hintergrund

Eine normozytäre oder makrozytäre Anämie mit unzureichender Erythrozytenproduktion im Knochenmark – der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) ist niedriger als normal – zeigt eine unzureichende Erythropoese an. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Anzeichen für eine Zelldysplasie geboten, beispielsweise bei verringerter Granularität der Neutrophilen oder Anwesenheit dysplastischer Erythrozyten, die wie fragmentierte Erythrozyten (FRC) aussehen. Anzeichen von Dysplasie können auf MDS hindeuten. Die Anwesenheit von sowohl dysplastischen Granulozyten als auch dysplastischen Erythrozyten gibt Anlass zum Verdacht, dass der Patient an refraktärer Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) leidet.

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Fallbeispiel

22

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Fallgeschichte

Eine 62-jährige Patientin klagte über allgemeine Müdigkeit und Gewichtsverlust. Das kleine Blutbild ergab eine Panzytopenie.

Diagnostische Situation

Die Patientin wies erniedrigte Werte für Erythrozyten (RBC), $3,17 \times 10^{12}/L$, Hämoglobin (HGB), 83 g/L (5,2 mmol/L), und Hämatokrit (HCT), 0,25 L/L, auf. Auch die Leukozytenzahl (WBC) von $2,53 \times 10^9/L$ war verringert und die Thrombozytenzahl (PLT) von $11 \times 10^9/L$ spiegelte eine schwere Thrombozytopenie wider. Die numerischen Werte des Differenzialblutbilds waren unauffällig.

Fragestellung

Werden nur die oben genannten Parameter betrachtet, erhält man keine Informationen über die Ursache der Anämie. Ein Algorithmus zur Untersuchung einer normo- oder makrozytären Anämie ist unter „Differenzialdiagnose“ dargestellt. Auch wenn in vielen Fällen eine „triviale“ Erklärung gefunden wird, können myelodysplastische Syndrome, die häufig einige Zeit lang unbemerkt bleiben, weil sie keine spezifischen klinischen Symptome aufweisen und keine schlüssigen Ergebnisse in der ersten hämatologischen Blutuntersuchung (kleines Blutbild) ergeben, eine selten vorkommende Ursache für die Beschwerden sein.

Problemlösung

Weitere Informationen ergaben sich durch die Berücksichtigung zusätzlicher Parameter: Das Differenzialblutbild beinhaltet bereits die Anzahl der kernhaltigen Erythrozyten (NRBC = Nucleated Red Blood Cell, auch Erythroblasten genannt), welche z. B. bei bestimmten Formen von MDS vorhanden sind. Die Dysplasie der neutrophilen Leukozyten spiegelt sich in einer verminderten Granularität dieser Zellen wider, die eine geringere seitliche Lichtstreuung verursacht. Das seitliche Streulicht der Neutrophilen wird mit Hilfe des Parameters NEUT-X gemessen, der bei MDS häufig vermindert ist. Darüber hinaus wurde eine Retikulozytenzählung durchgeführt, um Informationen zu erhalten über die erythropoetische Aktivität des Knochenmarks und über die An- oder Abwesenheit von Erythrozyten, die fragmentierten roten Blutkörperchen ähnlich sind (die in diesem Kanal erkannt werden können).

Ergebnisse

Die Granularität der Neutrophilen war bei dieser Patientin verringert (NEUT-X = 117,9). Die Monozytenzahl war mit $0,42 \times 10^9/L$ normal, was gegen eine CMML spricht. Die Erythrozytenproduktion war mit einem RPI von nur 0,2 vermindert, jedoch lag eine NRBC-Zahl von 13,5/100 Leukozyten vor und es waren 12,8 % „fragmentierte rote Blutkörperchen“ vorhanden. Diese Zeichen deuten alle zusammen auf das Vorliegen eines MDS hin. (Bei den „fragmentierten roten Blutkörperchen“ bei MDS handelt es sich in Wirklichkeit um dysplastische Erythrozyten, die ähnlich aussehen wie Erythrozytenfragmente.)

Ausgang

Infolge der oben genannten Ergebnisse wurde bei der Patientin eine Knochenmarkuntersuchung (Histologie und Zytologie) durchgeführt, welche die Diagnose RCMD (Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie) ergab.

3

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Differenzialdiagnose

22

Zusammenfassung

Beispiel

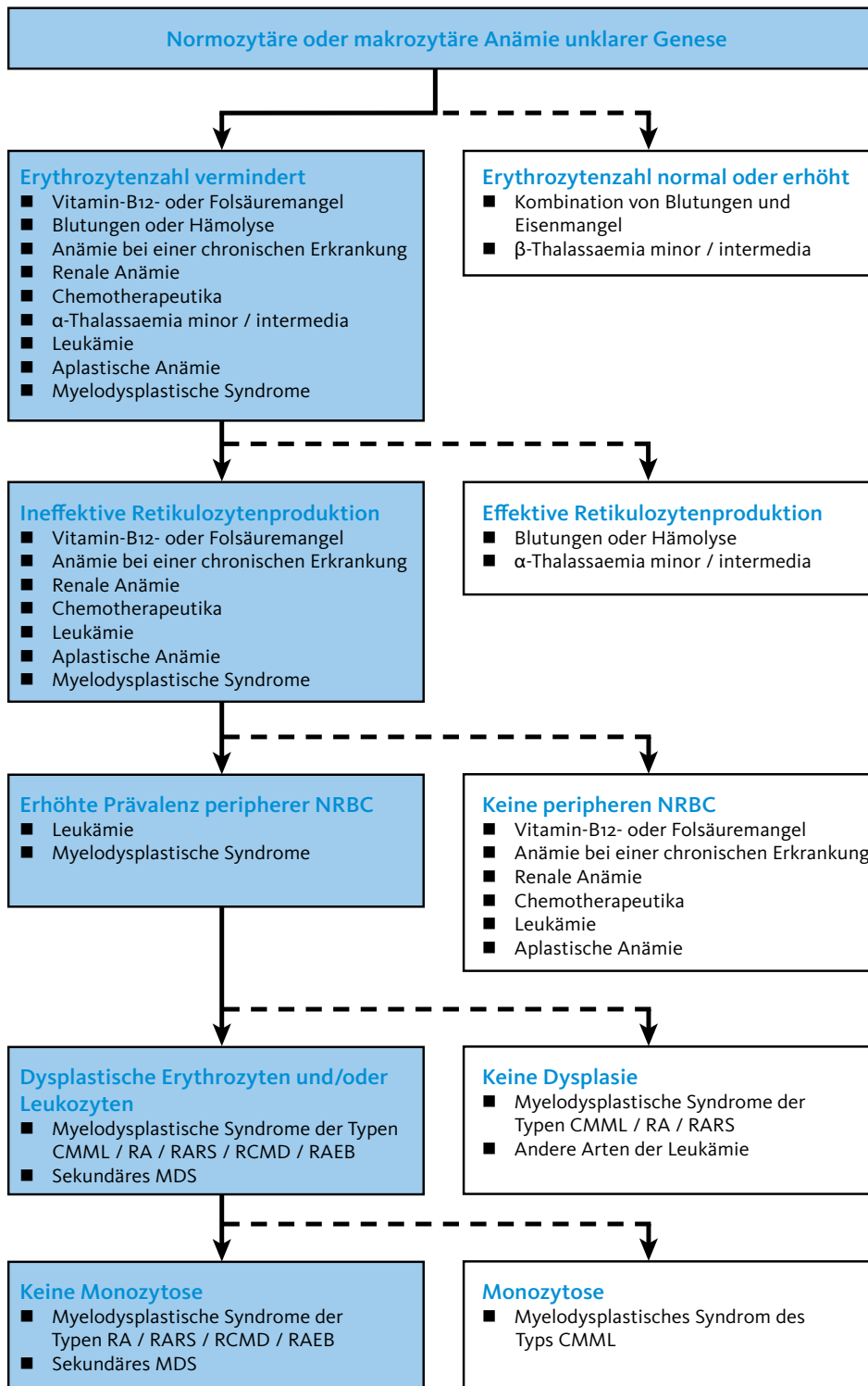
Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-
erkrankung

Erläuterung

Weiterführende
Informationen



4

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Aus dem Labor

22

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse 1/3

Grund-erkrankung

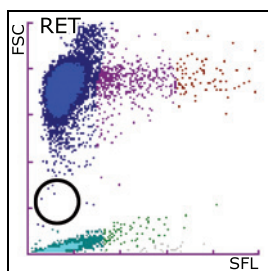
Erläuterung

Weiterführende Informationen

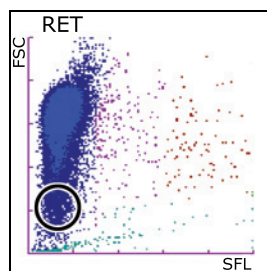
Für diesen Fall liegen folgende wichtige hämatologische Messergebnisse vor:

WBC:	2,35 x 10 ⁹ /L
HGB:	82 g/L (5,6 mmol/L)
HCT:	0,25 L/L
RBC:	3,17 x 10 ¹² /L
MCV:	80 fL
RDW-CV:	15,1%
PLT:	11 x 10 ⁹ /L
NEUT#:	0,86 x 10 ⁹ /L
MONO#:	0,42 x 10 ⁹ /L
NRBC:	0,34 x 10 ⁹ /L (13,5 NRBC/100 WBC)
RPI:	0,2
NEUT-X (ch):	117,9
FRC:	12,8 %

Das kleine Blutbild zeigt insgesamt eine normozytäre Anämie, jedoch mit einer großen Schwankungsbreite der Erythrozytengröße, die in der erhöhten Erythrozytenverteilungsbreite RDW-CV zum Ausdruck kommt. Es liegt auch eine leichte Neutropenie vor. Der RPI ist niedrig, was eine verringerte Erythropoese bei der Patientin belegt, die sich auch in den niedrigen Werten für HGB, HCT und RBC widerspiegelt. Eine sehr wichtige Beobachtung ist die hohe Zahl fragmentierter Erythrozyten. Diese Zellen werden im RET-Scattergramm nachgewiesen (Abb. 2a und 2b). Der Kreis zeigt schematisch, wo fragmentierte Erythrozyten im RET-Scattergramm angezeigt werden.



2a RET-Scattergramm eines Gesunden ohne fragmentierte Erythrozyten



2b Der Patient weist eine erhöhte Zahl fragmentierter Erythrozyten (12,8 %) auf.

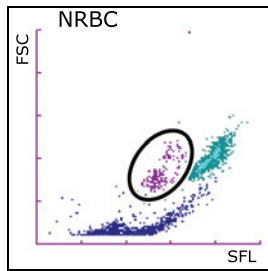
Im peripheren Blut sind NRBC vorhanden, ein Indikator für Dyserythropoese. Die Ellipse zeigt schematisch, wo NRBC im Scattergramm (3) angezeigt werden. Bei dieser Patientin sind NRBC im peripheren Blut vorhanden.

5

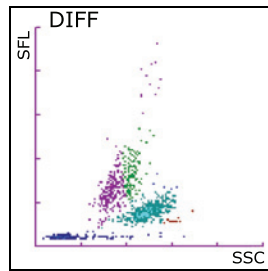
Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Aus dem Labor



3 Scattergramm des NRBC-Kanals: bei der Patientin sind NRBC vorhanden.



4 Scattergramm des DIFF-Kanals: Der türkisfarbene Cluster stellt neutrophile Granulozyten dar. Im Vergleich zum Normalzustand ist die Position des Clusters nach links verschoben, was auf eine reduzierte Granularität (verringertes NEUT-X) der Neutrophilen hindeutet. Dies ist ein weiteres Merkmal, das häufig bei MDS zu beobachten ist.

Das kleine Blutbild und die Ergebnisse des Differenzialblutbildes mit Anwesenheit fragmentierter Erythrozyten und niedrigem NEUT-X-Wert haben gemäß den Labor-Richtlinien dazu geführt, dass ein Blutausstrich angefertigt wurde.

Bei der Untersuchung wurden die Erythrozyten als normochrom und normozytär eingestuft, jedoch mit ausgeprägter Anisozytose, Poikilozytose sowie Akanthozyten und dysplastischen Erythrozyten (Abb. 1). Die kleinen Akanthozyten wurden vom Gerät aufgrund der Zellgröße als Erythrozytenfragmente gezählt, sind in Wirklichkeit jedoch keine solchen. Das Vorliegen von NRBC wurde auch im Blutausstrich bestätigt. Die Neutrophilen zeigten dysplastische Merkmale mit recht ausgeprägter Hypogranularität, was zu dem niedrigen NEUT-X-Wert im Differenzialblutbild passt.

22

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse 2/3

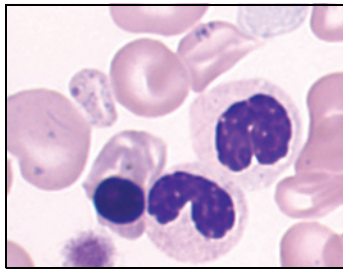
Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

6

Aus dem Labor



5 Peripherer Blutausstrich der Patientin

Das periphere Blut der Patientin wies Anisozytose, basophile Tüpfelung und dysplastische NRBC (5) auf. Die Neutrophilen wiesen bilobuläre Kerne auf, die runder als normal waren, das Chromatin war verdichteter, und sie waren wie Hanteln oder Erdnüsse geformt. Diese erworbene bzw. Pseudo-Pelger-Huët-Anomalie ist bei MDS häufig festzustellen. Die erworbene Pelger-Huët-Anomalie kann auch bei Virusinfektionen oder nach Chemotherapie auftreten. Die angeborene Pelger-Huët-Anomalie hat keine klinische Bedeutung.

Anhand dieser Ergebnisse und der einer Knochenmarkbiopsie wurde die Diagnose eines MDS gestellt. Sowohl rote als auch weiße Blutkörperchen wiesen Anomalien auf. Nach der WHO-Klassifikation entspricht diese Erkrankung einer RCMD.

22

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse 3/3

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Fallbeispiel

7

Grunderkrankung

Myelodysplastische Syndrome (MDS), sekundäre MDS und myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN)

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Myelodysplastische Syndrome (MDS), historisch auch als „Präleukämie“ bezeichnet, stellen eine heterogene Gruppe klonaler hämatologischer Erkrankungen dar, die durch hyperproliferative, jedoch unwirksame Hämatopoese gekennzeichnet sind. Dies führt zu Zytopenien, Dysplasie in einer oder mehreren Zelllinien und einem erhöhten Risiko der Progression zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML). MDS stellt eine Gruppe von Erkrankungen dar, bei denen die pluripotenten Stammzellen geschädigt sind; deshalb können alle Zelllinien betroffen sein. Die klinischen Manifestationen umfassen in der Regel Anämie und/oder Thrombozytopenie, die häufig regelmäßige Bluttransfusionen erforderlich machen. Letztendlich besteht das Endergebnis im Versagen des Knochenmarks und Tod aufgrund von Blutungen oder Infektionen oder, wie bei etwa 30–40 % der Patienten, in AML.

Die Ätiologie von MDS ist weitgehend unbekannt. 90% der Fälle treten spontan als „primäre MDS“ auf und nur 10% als „sekundäre MDS“ als eine Komplikation von Chemotherapie, Bestrahlung oder einer anderen genotoxischen Exposition.

Zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs und Planung der geeigneten Behandlung eines Patienten lässt sich dieses vielfältige Konglomerat von Erkrankungen je nach den beteiligten Linien in eine Reihe von Untergruppen einteilen.

Es wurden mehrere Ansätze verfolgt:

Verfasser der Klassifikation	Veröffentlicht /überarbeitet
Französisch-amerikanisch-britische Gruppe (FAB-Gruppe)	1976 /1982
WHO	3. Ausgabe 1999–2001 / 4. Ausgabe 2008

Einige Krankheiten, die früher als Teil der MDS-Gruppe galten, wurden nach den WHO-Kriterien neu eingestuft. Zum Beispiel wurde der MDS-Typ der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) mit einer proliferativen monozytären Zelllinie in die Gruppe MDS/MPN übertragen. Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen der FAB- und WHO-Klassifikation bestand in der Senkung des Blasten-Cut-Off-Wertes, bei dem die Erkrankung als akute Leukämie anstelle von MDS zu betrachten ist. Dadurch ist die ehemalige Kategorie „Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation“ (RAEB-T) überflüssig geworden.

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

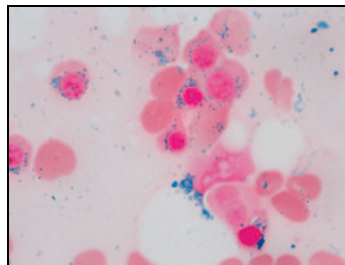
Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Grunderkrankung

Myelodysplastische Syndrome (MDS), sekundäre MDS und myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN)

Die jüngste überarbeitete Fassung (2008) der WHO-Klassifikation wird nachfolgend umrissen.

WHO-Klassifikation 2008
Refraktäre Zytopenien mit unilineärer Dysplasie (RCUD): <ul style="list-style-type: none"> ■ Refraktäre Anämie (RA) ■ Refraktäre Neutropenie (RN) ■ Refraktäre Thrombozytopenie (RT)
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess 1 und 2 (RAEB-1 und RAEB-2)
Myelodysplastisches Syndrom – unklassifiziert (MDS-U)
MDS mit isolierter del(5q) (Deletion im Chromosom 5, q-Zweig)
Myelodysplastisches Syndrom im Kindesalter
Refraktäre Zytopenie im Kindesalter



6 Knochenmark-Zytologie eines Patienten mit refraktärer Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten

Sekundäres MDS

Die Krebsbehandlung, sowohl Chemo- als auch Strahlentherapie, ist genotoxisch und kann somit nicht nur den Primärtumor beseitigen, sondern auch klonale Veränderungen induzieren, die zu einem sekundären Malignom führen. Am häufigsten wird dies von Alkylantien, Epipodophylotoxinen und Anthrazyklinen verursacht. Bei Patienten mit einer früheren Krebsdiagnose besteht ein überdurchschnittliches Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt ein MDS zu entwickeln. Da ein sekundäres MDS rasch fortschreitet und eine kurze Überlebenszeit besitzt, ist bei vielen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Progression zur AML eingetreten.

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Grunderkrankung

Myelodysplastische Syndrome (MDS), sekundäre MDS und myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN)

Myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN)

Einige Erkrankungen lassen sich nicht eindeutig als myelodysplastisch oder myeloproliferativ einstufen, da sie Merkmale beider Typen besitzen und sowohl dysplastische myeloische Zellen als auch erhöhte Proliferation – und potenziell erhöhte Zellzahlen – in unterschiedlichem Ausmaß aufweisen. Für diese enthält die WHO-Klassifikation der hämatologischen Tumoren eine neue Kategorie, die myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN). Da dieser Klassifikation eindeutig unterscheidbare Merkmale fehlen, handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe. Sie umfasst vier Unterkategorien:

Unterkategorie	Erkrankung
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
aCML	Atypische chronische myeloische Leukämie, <i>BCR-ABL1</i> negativ
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
MDS/MPN, U	Myelodysplastische / myeloproliferative Neoplasien, unklassifiziert (weisen bei der ersten Diagnose überlappende MDS/MPN-Merkmale auf, erfüllen jedoch nicht die Kriterien der anderen Kategorien)

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der
Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Grunderkrankung

Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)

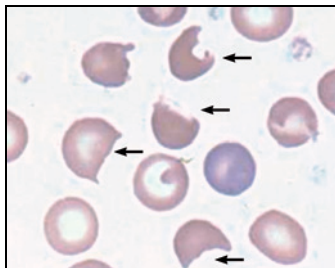
Die refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie ist ein myelodysplastisches Syndrom, bei dem mehr als eine hämatopoetische Linie von Dysplasie und einer isolierten Zytopenie oder Bizytopenie betroffen ist. Darüber hinaus ist sie durch fehlende oder sehr wenige Blasten (<1%) im peripheren Blut und weniger als 5% im Knochenmark sowie das Fehlen von Auerstäbchen gekennzeichnet. Zwar gibt es empfohlene Spiegel zur Definition einer Zytopenie für die verschiedenen Linien, diese gelten jedoch nicht ausschließlich: Selbst bei höheren Zahlen wird die Diagnose RCMD gestellt, wenn morphologische oder zytogenetische Faktoren dafür sprechen. Fälle mit 2–4% Blasten im peripheren Blut und keinen Auerstäbchen sollten als RAEB-1 eingestuft werden. Patienten mit Panzytopenie oder 1% Blasten im peripheren Blut und keinen Auerstäbchen sind als Myelodysplastisches Syndrom – unklassifiziert (MDS-U) einzustufen. Bei Vorhandensein von Auerstäbchen entspricht dies einer Diagnose von RAEB-2.

RCMD macht rund 30% der MDS-Fälle aus. Der klinische Verlauf wird von den betroffenen Linien und dem Grad der Zytopenie und Dysplasie beeinflusst und ist daher sehr variabel. Die mediane Überlebenszeit beträgt 30 Monate, jedoch haben Patienten mit komplexen zytogenetischen Anomalien eine deutlich schlechtere Prognose.

Erläuterung

Fragmentozyten (Schistozyten, FRC*)

Fragmentierte Erythrozyten (Fragmentozyten; in Abb. 7 durch Pfeile markiert) sind meistens die Folge einer mechanischen Beschädigung. Die fragmentierten Erythrozyten weisen an beiden Enden 2 hornartige und sich verjüngende Vorsprünge auf. Die Fragmentierung von Erythrozyten erfolgt in der Regel im Zusammenhang mit turbulentem Blutfluss oder durch Kontakt mit einem pathologisch veränderten Endothel, wobei letzteres meistens in Mikrogefäßen auftritt. Diese ungewöhnlichen Scherkräfte zerstören die Integrität der Erythrozyten und produzieren Zellreste, die bei Betrachtung unter dem Mikroskop wie „Helme“ und andere seltsame Formen anmuten.



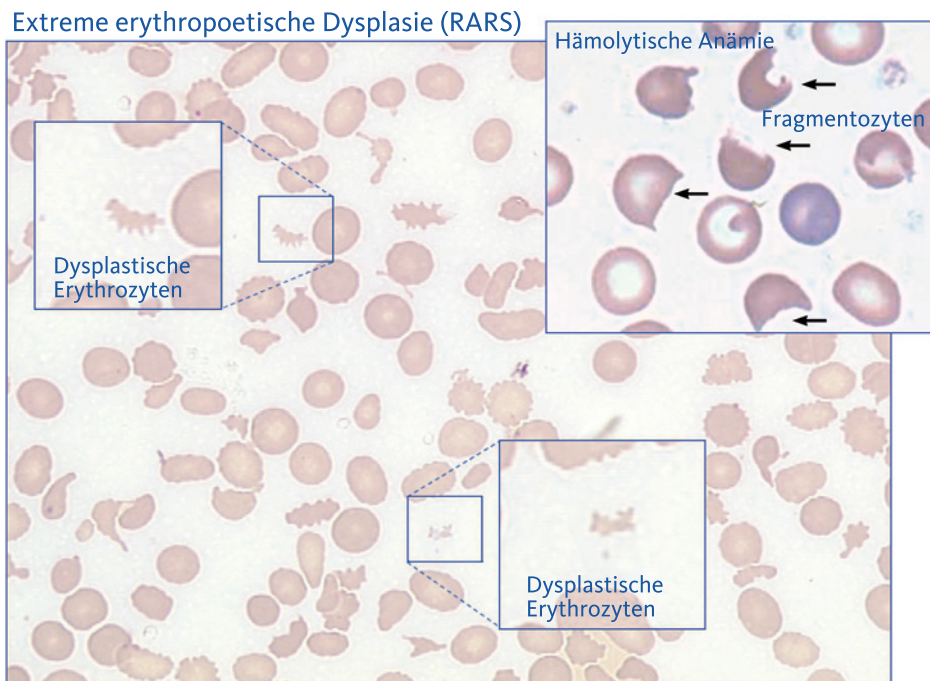
7 Fragmentierte Erythrozyten unter dem Mikroskop

Bei dysplastischen Erythrozyten (siehe vergrößertes Bild) handelt es sich um deformierte Erythrozyten, die im Knochenmark produziert werden und meistens bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) zu beobachten sind. Es ist wichtig, zwischen mechanisch fragmentierten Erythrozyten und deformierten dysplastischen Erythrozyten bei MDS zu differenzieren, was nur mikroskopisch geschehen kann.

*Forschungsparameter

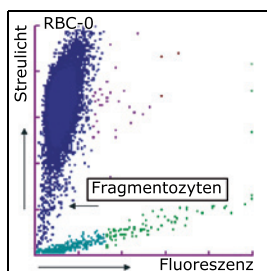
Erläuterung

Fragmentozyten (Schistozyten, FRC*)



8 Blutausschlag eines MDS-Patienten (großes Bild) und eines TTP-Patienten (kleines Bild)

Fragmentierte Erythrozyten (FRC) werden im RET-Kanal in einem eigenen Bereich detektiert, wobei sie nach Größe von Mikrozyten und durch Fluoreszenz von Thrombozyten unterschieden werden.



9 RBC-O-Scattergramm einer Blutprobe mit FRC

*Forschungsparameter

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung 2/6

Weiterführende Informationen

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

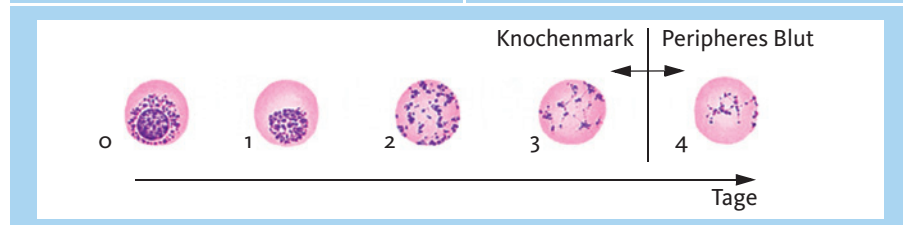
Erläuterung

Der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) reflektiert die erythropoetische Knochenmarkreaktion bei anämischen Patienten

Retikulozyten werden kontinuierlich im Knochenmark gebildet, um Erythrozyten zu ersetzen, die dem Blutkreislauf aufgrund von Alterung entzogen werden oder durch kleinere Blutungen verloren gehen (physiologischer Blutverlust). Bei normaler, unbelasteter erythropoetischer Aktivität reifen Retikulozyten im Knochenmark etwa drei Tage lang und werden dann ins periphere Blut freigesetzt, wo sie sich innerhalb eines weiteren Tages zu reifen Erythrozyten entwickeln. Das Referenzintervall für Retikulozyten (bei Hämatologie-Systemen der Sysmex XE-Serie) beträgt ca. 0,4 bis 1,4 % der Gesamt-Erythrozytenzahl.

Wenn der Hämatokrit (HCT) sinkt (z. B. durch Blutverlust oder intravaskuläre Hämolyse), reagiert gesundes Knochenmark rasch, um dies durch eine erhöhte Bildungsrate von Retikulozyten und deren Freisetzung ins periphere Blut in einem unreiferen Stadium zu kompensieren:

Hämatokrit	Tage der Retikulozytenreifung im Blut
45%	1 Tag Verschiebung
35%	1,5 Tage Verschiebung
25%	2 Tage Verschiebung
15%	2,5 Tage Verschiebung



10 Zusammenhang zwischen HCT und Reifezeit der Retikulozyten im Blut

(Für andere Hämatokritwerte wird die Reifezeit der Retikulozyten im Blut vom Sysmex Hämatologie-System automatisch interpoliert.)

Es ist daher nicht ausreichend, nur zu prüfen, ob sich die Retikulozytenzahl (RET) im Referenzintervall bewegt, wenn beurteilt werden soll, ob die Knochenmarkreaktion dem Grad des Erythrozytenverlusts angemessen ist (d. h. je niedriger der Hämatokrit, desto höher die erwartete Retikulozytenzahl).

Erläuterung

Der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) reflektiert die erythropoetische Knochenmarkreaktion bei anämischen Patienten

Aus diesem Grund wird nunmehr der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) – auch „korrigierte Retikulozytenzahl“ genannt – verwendet. Mithilfe dieses Index' wird die Angemessenheit der Knochenmarkreaktion auf Anämie bei Patienten beurteilt. Seine Verwendung ist nicht sinnvoll, wenn keine Anämie vorliegt. Der RPI ist wie folgt definiert:

$$\text{RPI} = \frac{\text{RET\%} \times \text{HCT}}{0,45 (\text{idealer HCT}) \times \text{Tage im Blut}}$$

¹¹ Definition des RPI

Beim „idealen“ Hämatokritwert von 0,45 ist der RPI identisch mit dem Prozentsatz der Retikulozyten, der bei normalen, gesunden Personen im „Idealfall“ bei ca. 1% liegt. Mit anderen Worten: Der RPI kann als prozentuale Retikulozytenzahl betrachtet werden, die auf einen Hämatokritwert von 0,45 normiert wurde. Bei einem anämischen Patienten mit angemessener Knochenmarkreaktion sollte der RPI >2,0 sein.

Die Definition des RPI lässt jedoch einige Einschränkungen dieses Konzepts erkennen: Zum Einen ist die Reifezeit der Retikulozyten im Blut in Wirklichkeit nicht so eng mit dem Hämatokritwert verbunden wie in Tabelle 10 dargestellt. Zum Anderen weisen viele gesunde Menschen Retikulozytenwerte unter 1% auf. Demzufolge wurde in einer aktuellen Studie (zu Hämatologie-Systemen der XE-Serie) ein RPI-Referenzintervall von 0,4–1,5 bei Männern und von 0,2–1,1 bei Frauen ermittelt. In der Regel gilt ein erhöhter RPI (>2,0) bei erwachsenen anämischen Patienten als Zeichen für eine angemessene Knochenmarkreaktion, wobei der Umkehrschluss (bei RPI <2,0 gilt die Knochenmarkreaktion als nicht angemessen) nicht unbedingt stimmt.

Ein guter Marker einer angemessenen Knochenmarkreaktion auf Anämie ist der Anstieg der absoluten Retikulozytenkonzentration, zusammen mit einem deutlichen Anstieg des Anteils unreifer Retikulozyten (IRF).

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

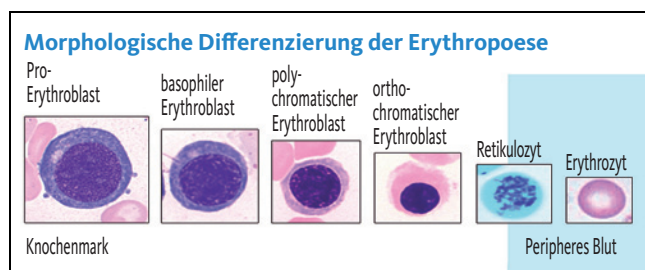
Erläuterung

Kernhaltige Erythrozyten (NRBC)

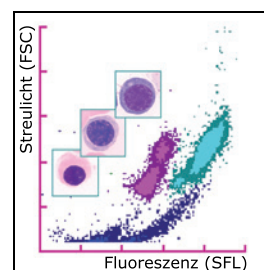
Die Identifizierung zirkulierender NRBC im peripheren Blut liefert wichtige klinische Hinweise auf:

- den physiologischen Zustand eines Neugeborenen
- Erkrankungen mit intensiver erythropoetischer Aktivität (z. B. immunhämolytische Anämie, hämolytische Krise bei angeborenen Anämien, mikroangiopathische Anämie, schwere Thalassämie oder Sichelzellenanämie, Erholung von Aplasie oder Knochenmarktransplantation)
- schwere Störungen der Hämatopoese (z. B. Infiltration durch Tumorzellen, Lymphom oder Leukämie; Fibrose und extramedulläre Hämatopoese)
- hypoxische Zustände (z. B. schwere Blutungen, Herz- und Lungenerkrankungen, fetale Asphyxie)

Im Allgemeinen können automatische Geräte zur Blutzellzählung nicht leicht zwischen kernhaltigen Erythrozyten (NRBC) und Leukozyten (WBC) unterscheiden. NRBC sind variabel und auf dem Sysmex XE-5000 in nicht vorhersagbarer Weise im Lymphozyten-Cluster oder in der Ghost-Komponente des DIFF-Kanal-Scattergramms enthalten. Dies ist auf ihre heterogene Größe (Abb. 12) und die unterschiedliche Lyse-Empfindlichkeit zurückzuführen. NRBC sind eine Ursache von Pseudo-Lymphozytose und können mit lymphoproliferativen Erkrankungen verwechselt werden. Die meisten Geräte zur Blutzellzählung generieren ein Flag für zirkulierende NRBC, wenn ein erhöhter Ghost-Bereich vorhanden ist oder eine klare Trennung zwischen Lymphozyten und dem Ghost-Bereich fehlt.



12 Morphologische Differenzierung kernhaltiger Erythrozyten



13 NRBC-Scattergramm

Das Hämatologie-System Sysmex XE-5000 verfügt über ein vollautomatisches Verfahren zur NRBC-Zählung auf Basis der nukleären Fluoreszenzmessung. Die Identifizierung und Zählung der NRBC erfolgt nach Lyse der Erythrozyten in einem separaten, eigenen Kanal. NRBC und intakte Leukozyten werden mit einem speziellen Fluoreszenzfarbstoff angefärbt.

Im zweidimensionalen Scattergramm ist die Intensität des lateralen Fluoreszenzlichts auf der x-Achse dargestellt, während die Intensität des Vorwärts-Streulichts auf der y-Achse dargestellt ist. NRBC sind als gut unterscheidbarer Zellcluster auf der linken Seite der Leukozytenpopulation zu erkennen (Abb. 13). Die NRBC-Zahl wird als Anteil pro 100 WBC und als absolute Zahl pro Volumeneinheit Blut angegeben. Bei Proben, in denen NRBC festgestellt wurden, wird ein Flag „NRBC vorhanden“ gesetzt.

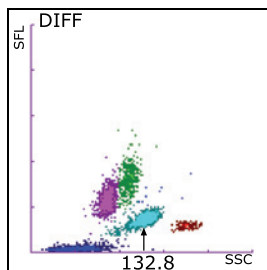
Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

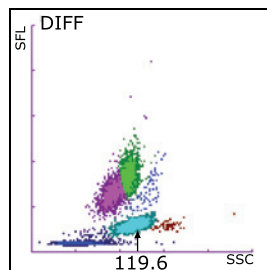
Erläuterung

Neutrophile Granulation (NEUT-X*)

Das laterale 90°-Streulicht des DIFF-Kanals liefert Informationen zur Komplexität und Dichte von Zellen, was in praktischer Hinsicht der Granularität der Zellen entspricht. Neutrophile und Eosinophile weisen das höchste Seitenstreulichtsignal aller normalen Zellpopulationen auf, insbesondere im Vergleich zu mononukleären Zellen. Der Parameter NEUT-X ist ein Maß für die Granularität der Neutrophilenpopulation. Hypogranuläre Neutrophile haben einen niedrigen NEUT-X-Wert, während ein hoher NEUT-X-Wert auf Hypergranularität hindeutet.



14 DIFF-Scattergramm mit normalem NEUT-X-Wert



15 DIFF-Scattergramm mit erniedrigtem NEUT-X-Wert

Das seitliche Streulichtsignal der Neutrophilenpopulation stellt einen Hinweis auf die Granularität und die interne Zellstruktur dar und wird auf der x-Achse des Scattergramms aufgetragen. Fluoreszenzsignale, die dem RNA/DNA-Gehalt der Zellen entsprechen, werden auf der y-Achse aufgetragen.

Hypogranularität, die anhand eines reduzierten NEUT-X-Werts festgestellt wird, ist ein Merkmal der neutrophilen Dysplasie, die üblicherweise bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) zu beobachten ist. Es hat sich gezeigt, dass die automatische Detektion hypogranulärer Neutrophiler von großem diagnostischen Wert bei der Differenzierung zwischen MDS und reaktiven und gutartigen idiopathischen und hereditären Ursachen der Neutrophilie ist. Da gutartige Erkrankungen bei Vorliegen einer Dysplasie ausgeschlossen werden können, steht eine Neutrophilie in Verbindung mit einem niedrigen NEUT-X-Wert daher im Einklang mit einer zugrunde liegenden myeloproliferativen Erkrankung. Zu den myeloproliferativen Erkrankungen, bei denen eine Dysplasie vorliegt, zählen die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) und atypische chronische myeloische Leukämie (aCML). Diese beiden Erkrankungen können durch Betrachtung des relativen Hervortretens von Monozyten im Verhältnis zu Neutrophilen sowie unreifen Granulozyten (IG) unterschieden werden.

*Forschungsparameter

Weiterführende Informationen

Literaturhinweise

Fragmentozyten (FRC)

1. **Jiang M., Saigo K., Kumagai S., Imoto S., Kosaka Y., Matsumoto H. and Fujimoto K.** (2001):
Quantification of red blood cell fragmentation by automated haematology analyser XE-2100. *Clinical and Laboratory Haematology* 23:167-172.
2. **Saigo K., Jiang M., Tanaka C., Fujimoto K., Kobayashi A., Nozu K., Iijima K., Ryo R., Sugimoto T., Imoto S. and Kumagai S.** (2002):
Usefulness of automatic detection of fragmented red cells using a hematology analyzer for diagnosis of thrombotic microangiopathy. *Clinical and Laboratory Haematology* 24:347-351.
3. **Banno S., Ito Y., Tanaka C., Hori T., Fujimoto K., Suzuki T., Hashimoto T., Ueda R. and Mizokami M.** (2005):
Quantification of red blood cell fragmentation by the automated hematology analyzer XE-2100 in patients with living donor liver transplantation. *Clinical and Laboratory Haematology* 27:292-296.
4. **Imoto S., Murayama T., Nagai K., Hirabayashi N., Tanaka C., Misawa M., Kawasaki K., Mizuno I., Koizumi T., Kajimoto K., Takahashi T., Hara H., Kumagai S. and Saigo K.** (2005):
Usefulness of sequential automated analysis of fragmented red blood cells for the differential diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Laboratory Hematology* 11:131-136.

5. **Abe Y., Wada H., Yamada E., Noda M., Ikejiri M., Nishioka J., Kobayashi T., Matsumoto T., Masuya M., Isaji S., Usui M., Uemoto S., Katayama N. and Nobori T.** (2009):
The effectiveness of measuring for fragmented red cells using an automated hematology analyzer in patients with thrombotic microangiopathy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 15:257.

Retikulozytenproduktionsindex (RPI)

1. **Adamson J.W. and Longo D.L.** (2001):
Anemia and polycythemia. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (15th edition). Braunwald E. et al (Eds.). McGraw-Hill (New York), pp. 348–354.
2. **Hoffbrand A.V., Moss P. and Pettit J.** (2001):
Essential Haematology (Fourth Edition). Blackwell Science (Oxford).

Kernhaltige Erythrozyten (NRBC)

1. **Stachon A., Becker A., Kempf R., Holland-Letz T., Friese J. and Krieg M.** (2008):
Re-evaluation of established risk scores by measurement of nucleated red blood cells in blood of surgical intensive care patients. *Journal of Trauma* 65:666.
2. **Stachon A., Segbers E., Holland-Letz T., Kempf R., Hering S. and Krieg M.** (2007):
Nucleated red blood cells in the blood of medical intensive care patients indicate increased mortality risk: a prospective cohort study. *Critical Care* 11:R62.

22

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen 1/2

18

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Weiterführende Informationen

Literaturhinweise

3. **Stachon A., Holland-Letz T., Kempf R., Becker A., Friese J. and Krieg M.** (2006): Poor prognosis indicated by nucleated red blood cells in peripheral blood is not associated with organ failure of the liver or kidney. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 44:955.
4. **Stachon A., Holland-Letz T., Krieg M.** (2004): High in-hospital mortality of intensive care patients with nucleated red blood cells in blood. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 42:933.
5. **Wang F.S., Itose Y., Tsuji T., Hamaguchi Y., Hirai K., Sakata T.** (2003): Development and clinical application of nucleated red blood cell counting and staging on the automated haematology analyser XE-2100. *Clinical and Laboratory Haematol.* 25:17.
6. **Stachon A., Sondermann N., Imohl M. and Krieg M.** (2002): Nucleated red blood cells indicate high risk of in-hospital mortality. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 140:407.
7. **Briggs C., Harrison P., Grant D., Staves J. and Machin S.J.** (2000): New quantitative parameters on a recently introduced automated blood cell counter – the XE-2100. *Clinical and Laboratory Haematology* 22:345.

NEUT-X

1. **Linssen J., Aderhold S., Nierhaus A., Frings D., Kaltschmidt C. and Zänker K.** (2008): Automation and validation of a rapid method to assess neutrophil and monocyte activation by routine fluorescence flow cytometry in vitro. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*; 74B:295–309.
2. **Furundarena J.R., Araiz M., Uranga M., Sainz M.R., Agirre A., Trassorras M., Uresandi N., Montes M.C., and Argoitia N.** (2010): The utility of the Sysmex XE-2100 analyzer's NEUT-X and NEUT-Y parameters for detecting neutrophil dysplasia in myelodysplastic syndromes. *International Journal of Laboratory Hematology* 32:360–366.

22

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen 2/2

19

Achtung!
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH