

## Der Fall des Halbjahres: Thrombozytose bei Polyzythämia Vera

Xtra Vol. 17.2 | 2013 | Nr. 04

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 Themenblatts stellt Ihnen den kompletten Fall »Thrombozytose bei Polyzythämia Vera« vor, 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 Hauptzell-Linien 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*

# Thrombozytose bei Polycythaemia vera mit Eisenmangel

## Fallbeispiel 11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-  
erkrankung

Erläuterung

Weiterführende  
Informationen

1

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

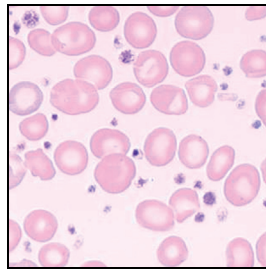
Alle Fälle wurden von der  
Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

# Zusammenfassung

## Verdacht auf Thrombozytose aufgrund von Polycythaemia vera mit Eisenmangel

### Bei diesem Befund ...

- Extreme Thrombozytose
- Erythrozytose
- Hämoglobin (HGB), Hämatokrit (HKT) normal oder reduziert
- MCV oder MCH reduziert
- Leukozyten normal oder leicht erhöht ...



1 Thrombozytose und hypochrome Erythrozyten

### ... ist es wichtig zu untersuchen

Handelt es sich um einen bekannten Fall von Polycythaemia vera (PV) und einen Patienten, der bereits in Behandlung ist? Oder handelt es sich um eine reaktive oder eine myeloproliferative Erkrankung? Oder handelt es sich möglicherweise um eine Pseudo-Thrombozytose, z.B. extreme Mikrozytose oder Bakterien?

### Hintergrund

Eine extrem erhöhte Thrombozytenzahl in Verbindung mit einer erhöhten Erythrozytenzahl, einer leicht erhöhten Leukozytenzahl und reduziertem MCV- und MCH-Wert zeigt an, dass hyperplastisches Knochenmark mit unzureichender Eisenzufuhr vorliegt, möglicherweise verursacht durch erhöhten Eisenbedarf wegen beschleunigter Erythrozytenbildung.

# 11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

2

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

11

Zusammenfassung

Beispiel 1/2

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

## Fallgeschichte

Bei diesem 65 Jahre alten männlichen Patienten wurde vor drei Jahren eine Polycythaemia vera (PV) diagnostiziert. Er kommt einmal im Monat zur Untersuchung in die hämatologische Klinik. Bisher bestand die Behandlung aus regelmäßigem Aderlass, um die Erythrozytenmasse und den Hämatokritwert (HKT) auf unter 0,45 L/L zu senken. Wegen des hohen Hyperviskositätrisikos, das als Nebenerscheinung eines erhöhten HKT auftritt und ein anerkannter Grund für Thrombose bei PV ist, wurde Aspirin<sup>®</sup> verschrieben, um das Risiko einer Thrombose zu verringern. Bei diesem Besuch in der Klinik wäre zu erwarten gewesen, dass ein Aderlass hätte vorgenommen werden müssen. Während die Erythrozytenzahl und die Thrombozytenzahl erhöht waren, war der HKT jedoch überraschenderweise nicht höher als 0,45 L/L.

## Diagnostische Situation

Die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung zeigten eine Thrombozytenzahl von  $1,049 \times 10^9/L$  mit erhöhter Plättchenverteilungsbreite (PDW), aber normalem durchschnittlichen Thrombozytenvolumen (MPV), eine Erythrozytenzahl von  $6,41 \times 10^{12}/L$  und einen HKT von 0,41 L/L. Der MCV lag bei 63,7 fL. Es wurde außerdem eine Leukozytose mit  $18,3 \times 10^9/L$  und einer absoluten Granulozytenzahl von  $15,2 \times 10^9/L$  festgestellt.

## Fragestellung

Ein Patient mit PV leidet unter einer myeloproliferativen Störung, von der mindestens eine Zellpopulation betroffen ist. Bei diesem Patienten werden beständig zu viele Erythrozyten und Thrombozyten gebildet. Die hohen Zellzahlen können zu einer erhöhten Viskosität des Bluts führen, wodurch für den Patienten das Risiko besteht, eine Ischämie zu entwickeln. Aus diesem Grund wird er regelmäßig einer Aderlassbehandlung unterzogen. Da heute der normale HKT zeigt, dass die Viskosität nicht erhöht ist, stellt sich die Frage, ob der Aderlass wirklich notwendig ist. Was ist der Grund für den niedrigen HKT?

## Problemlösung

Parameter von unreifen Blutzellenvorstufen, wie beispielsweise unreife Granulozyten (IG), unreife Retikulozyten (IRF) oder unreife Thrombozyten (IPF), können wertvolle Informationen über die hämatopoetische Aktivität im Knochenmark liefern. Zudem könnte die Auswertung des RET-H<sub>e</sub>-Werts (Hämoglobingehalt der Retikulozyten) zeigen, ob für die Erythrozytenbildung ausreichend Eisen vorhanden ist oder ob im Knochenmark Eisenmangel herrscht und so die Mikrozytose erklärt werden kann. Die Parameter sind Teil der normalen automatisierten Blutanalyse, und die Ergebnisse stehen in weniger als einer Minute zur Verfügung.

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

# Fallbeispiel

11

Zusammenfassung

Beispiel 2/2

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

## Ergebnisse

Die verminderten MCV-, MCH- und RET-H<sub>e</sub>-Werte zeigen, dass bei der Erythrozytenbildung nicht genug Hämoglobin produziert wird, und sind ein deutliches Anzeichen für einen zugrunde liegenden Eisenmangel (ID). Ein Ferritinwert von 15 µg/L bestätigte den Eisenmangel. (Dies wird bei einer sekundären Polyzythämie normalerweise nicht erkannt, weil der Ferritingehalt dann in der Regel bei einem normalen bis leicht erhöhten Wert liegt.) Die Differential-Leukozytenzahl zeigte eine Neutrophilie mit leichter Erhöhung der Zahl der unreifen Granulozyten und minimaler Aktivität im IMI-Kanal (Kanal für Informationen über unreife myeloische Zellen). Die niedrige IG-Zahl schließt aus, dass andere myeloproliferative Erkrankungen, wie z.B. CML, vorliegen. Zusammen ergeben diese Befunde, dass der Patient neben seiner Polycythaemia vera mit myeloproliferativem Syndrom höchstwahrscheinlich an einer Eisenmangelanämie leidet. Der periphere Blutausstrich zeigt eine Mischung aus normochromen und hypochromen Erythrozyten mit einer Thrombozytose (Abb. 1).

## Ausgang

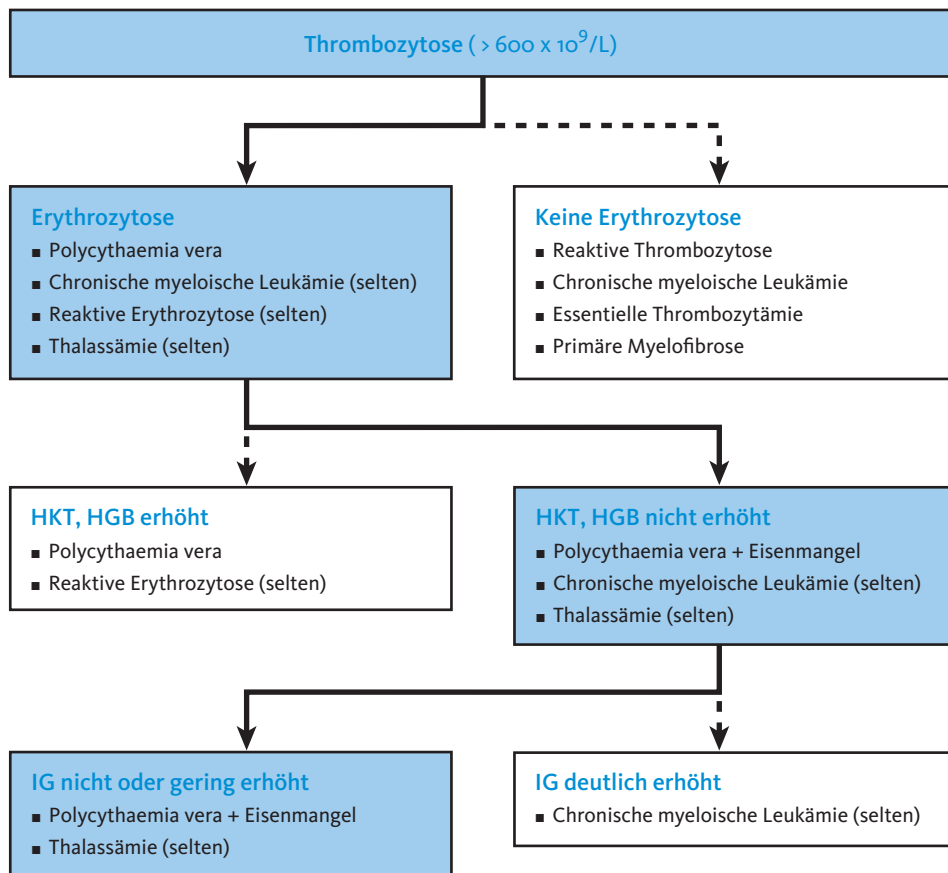
Wegen der wiederholten Aderlassbehandlungen hat dieser Patient, der unter Polycythaemia vera leidet, einen Eisenmangel entwickelt. Trotz des niedrigen RET-H<sub>e</sub>-Werts wurde entschieden, den Patienten nicht mit Eisen zu behandeln, da dies die Erythropoese beschleunigen könnte; der HKT kann sehr schnell ansteigen und thromboembolische Ereignisse hervorrufen. Es wurde beschlossen, die Aderlassbehandlung auszusetzen, um zu sehen, ob sich die Eisenspeicher auf natürliche Weise auffüllen. Nach 3 Monaten lag der RET-H<sub>e</sub>-Wert wieder bei normalen 28 pg. Nach 5 Monaten waren der HGB-Wert auf 160 g/L (9,94 mmol/L) und der HKT auf 0,51 angestiegen, so dass die Aderlassbehandlung wieder aufgenommen wurde. Danach musste sich der Patient nur noch ungefähr alle drei Monate dem Aderlass unterziehen. Er wurde mit Busulfan behandelt, um die erhöhte Thrombozytenzahl unter Kontrolle zu bringen.

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

# Differenzialdiagnose



11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

5

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

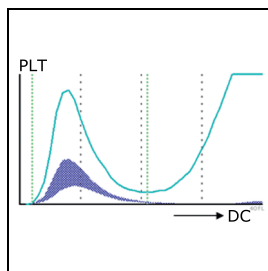
Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

# Laborergebnisse

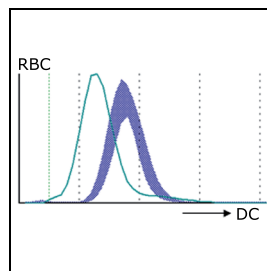
Der Patient zeigte eine extreme Thrombozytose mit  $1,049 \times 10^9$  Thrombozyten/L bei gleichzeitiger ähnlich schwerer Erythrozytose von  $6,41 \times 10^{12}$  Erythrozyten/L. Die Geschwindigkeit der Thrombozytenbildung war erhöht, was durch die absolute Zahl der unreifen Thrombozyten (IPF) von  $66 \times 10^9/L$  bestätigt wurde.

Trotz der schweren Erythrozytose litt der Patient unter Anämie (HGB 108 g/L, 6,71 mmol/L) und Mikrozytose (MCV 63,7 fL) und wies einen Hämatokritwert von 0,41 L/L auf, was nahe am unteren Grenzwert des Normalbereichs ist.

Das PLT-Histogramm (2) gibt die schwere Thrombozytose (türkisfarbene Kurve) mit Werten wieder, die dreimal so hoch sind wie die normale Verteilung (dunkelblau im Diagramm). Die Größenverteilung der Thrombozyten ist etwas breiter als normal bei Gegenwart einiger großer Plättchen. Die beobachtete Mikrozytose wird in dem RBC-Histogramm (3) durch die Verschiebung der Kurve nach links gegenüber der Verteilung einer normalen Erythrozytenpopulation deutlich.

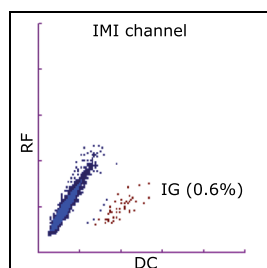
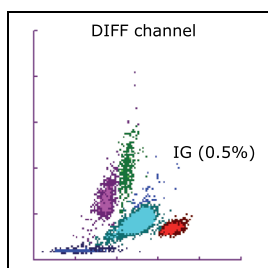


2 PLT-Histogramm



3 RBC-Histogramm

Bei diesem Patienten wurde eine leichte Leukozytose (Leukozytenzahl  $18,3 \times 10^9/L$ ) bei Vorhandensein einiger unreifer Granulozyten (IG 0,5%) festgestellt, was im Analysegerät sowohl im DIFF-Kanal als auch im IMI-Kanal deutlich wird (4).



4 IG-Zahl (DIFF-Scattergramm, links) und IMI-Gesamtzahl (IMI-Scattergramm, rechts) des Patienten

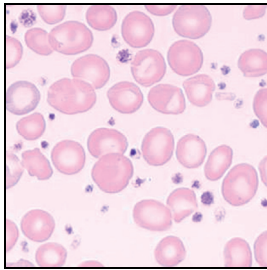
**Achtung!**  
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

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

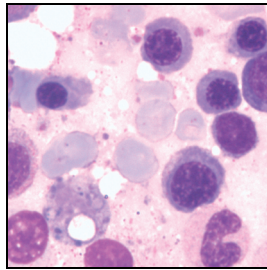


# Laborergebnisse

Die mikroskopische Untersuchung des peripheren Blutausstrichs und des Knochenmark-aspiratausstrichs bestätigen den Befund mit dem Analysegerät. Der periphere Blutausstrich zeigte eine deutliche Thrombozytose und einige Riesenthrombozyten (5). Das Knochenmark erwies sich als hyperzellulär mit einem deutlichen Anstieg der Erythrozyten- (6) und Thrombozytenbildung. Das Verhältnis myeloider Zellen zu erythroiden Zellen war auf 1:1,5 reduziert (normales M:E-Verhältnis 3:1).



5 Mischung aus normochromen und hypochromen Erythrozyten bei Thrombozytose und Thrombozyten unterschiedlicher Größe



6 Knochenmark mit vorherrschender Erythrozytenbildung

# 11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse 2/2

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

7

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

## Myeloproliferative Neoplasie (MPN)

Myeloproliferative Neoplasien sind Bluterkrankungen, die von entarteten, sich übermäßig vermehrenden hämatopoetischen Stammzellen (Knochenmarkzellen) ausgehen. Die Inzidenzrate liegt bei 6 bis 10 Neuerkrankungen p. a. pro 100.000 Einwohner. Charakteristisches Kennzeichen dieser proliferativen Störungen ist stets eine übermäßige Zellproduktion des Knochenmarkes. Splenomegalie und Hepatomegalie sind klinische Manifestationen, die auftreten, wenn diese überproduzierten Blutzellen sequestriert und in den peripheren Blutkreislauf ausgeschleust werden.

Um den Krankheitsverlauf vorhersagen zu können und eine für den individuellen Patienten geeignete Therapie einzuleiten, wird diese facettenreiche Gruppe chronischer Bluterkrankungen je nach Zelllinie in eine Reihe Subgruppen unterteilt. Die aktuelle WHO-Klassifikation der myeloproliferativen Neoplasien (Rev. 2008) unterscheidet acht eigenständige Entitäten:

WHO-Klassifikation 2008
Chronische myeloische Leukämie (CML) [Philadelphia-Chromosom-positiv]
Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL)
Polycythaemia vera (PV)
Primäre Myelofibrose (PMF)
Essenzielle Thrombozythämie (ET)
Chronische eosinophile Leukämie, nicht weiter spezifiziert (CEL, NOS)
Mastozytose (verschiedene Formen)
Myeloproliferative Neoplasie, nicht klassifizierbar (MPN, U)

**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

## Polycythaemia vera (PV)

Aufgrund des gleichzeitigen Anstiegs der Zellen aus mehreren Zelllinien liegt es nahe, dass die Überproduktion der Zellen von einem Defekt einer frühen Vorläuferzelle herrührt. Dies ist der Fall bei myeloproliferativen Störungen, bei denen möglicherweise ein Zelltypus vorherrscht, z.B. Erythrozyten bei PV; häufig kann jedoch auch ein Anstieg anderer Zelllinien beobachtet werden. Bei PV liegt die Erythrozytenmasse (RCM, HKT) im Durchschnitt 25% über dem Normalbereich. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 55–60 Jahren, wobei die Krankheit auch im frühen Erwachsenenalter und selten in der Kindheit ausbrechen kann. Es werden drei PV-Phasen beobachtet:

1. Prä-polyzythämische Phase mit lediglich leichter Erythrozytose
2. Offene polyzythämische Phase mit erheblich erhöhter Erythrozytenmasse
3. Post-polyzythämische Myelofibrosenphase mit Zellzahlverminderungen, Knochenmarkfibrose, extramedullärer Hämatopoese und Hypersplenie.

Der Übergang zu einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder akuter Leukämie, normalerweise akuter myeloischer Leukämie, aber gelegentlich auch akuter lymphoblastischer Leukämie, tritt bei 1–13% der Patienten auf. Bei Patienten, die mit myelodepressiven Substanzen behandelt werden, ist das Risiko einer leukämischen Transformation größer als bei Patienten, die nur eine Aderlassbehandlung erhalten.

Wird eine erhöhte Erythrozytenzahl entdeckt, muss man zwischen sekundärer Polyzythämie und idiopathischer Erythrozytose unterscheiden. Die sekundäre Polyzythämie wird durch einen definierten, normalerweise pathologischen Prozess verursacht; unter diesen Umständen sind die Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen jedoch nicht erhöht. Die Erythrozytose ist idiopathisch, wenn weder PV noch sekundäre Polyzythämie diagnostiziert werden kann. Unlängst wurde festgestellt, dass bei 95% der Patienten mit PV eine Mutation der JAK2-Kinase (V617F) vorliegt, insbesondere dann, wenn zum Nachweis ein Verfahren eingesetzt wird, das auf einer Polymerasekettenreaktion beruht. Bei Patienten ohne V617F-Mutation werden verschiedene JAK2-Mutationen (Exon 12 betreffend) festgestellt. Das Vorhandensein dieser Mutationen hat Auswirkungen auf die Diagnose und somit die Untersuchung der PV (Tabelle 1).

Wird eine erhöhte Thrombozytenzahl (PLT) festgestellt, müssen zunächst Zustände ausgeschlossen werden, die in Verbindung mit einer reaktiven Thrombozytose stehen. Derartige Zustände können offensichtlich oder okkult sein und Eisenmangelanämie, Asplenie nach operativer Entfernung der Milz oder funktionelle Asplenie, Trauma einschl. Operation, akute Blutung sowie verschiedene infektiöse und entzündliche Prozesse umfassen. Wird die Ursache einer reaktiven Thrombozytose nicht gleich erkannt, kann ein erhöhter Spiegel des C-reaktiven Proteins oder ein erhöhter ESR- oder Fibrinogenspiegel den Nachweis eines okkulten entzündlichen Prozesses erbringen. Anschließend ist es wichtig, eine klonale Thrombozytose auszuschließen, die zu einer der anderen MPN gehört (CML, ET, Myelofibrose).

11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 2/5

Erläuterung

Weiterführende Informationen

9

**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

## Polycythaemia vera (PV)

Diagnose der PV	
Hauptkriterien	
1.	Stark erhöhter Hämoglobinwert (>185 g/L bei Männern, >165 g/L bei Frauen) oder andere Anzeichen eines erhöhten Erythrozytenvolumens*
2.	Vorhandensein einer JAK2-V617F- oder einer anderen funktionell ähnlichen Mutation (z.B. JAK2-Exon-12-Mutation)
Untergeordnete Kriterien	
1.	Hyperzellularität mit Wachstum aller drei Zelllinien nach Knochenmarkbiopsie
2.	Erythropoetinspiegel im Serum unter Referenzbereich
3.	Endogene erythroide Koloniebildung in vitro

\* Erythrozytenmasse 25% höher als normal, Hämoglobin oder Hämatokrit >99. Perzentil, Hämoglobin >170 g/L bei Männern und 150 g/L bei Frauen kann auch ausreichend sein, wenn es wenigstens 20 g/L über dem Ausgangswert liegt und nicht der Korrektur eines Eisenmangels zuzuschreiben ist.

Tabelle 1 Diagnosekriterien für Polycythaemia vera - Die Diagnose stellt sich, wenn entweder beide Hauptkriterien und eines der untergeordneten Kriterien erfüllt sind oder das erste Hauptkriterium zusammen mit zwei untergeordneten Kriterien erfüllt ist.

Diagnose einer Post-PV-Myelofibrose	
Erforderliche Kriterien	
1.	Dokumentation einer früheren Diagnose einer PV nach WHO-Definition
2.	Knochenmarkfibrose Grad 2–3 (auf einer Skala von 0–3) oder 3–4 (auf einer Skala von 0–4)
Zusätzliche Kriterien	
1.	Anämie oder dauernder Verlust des Bedarfs einer zytoreduktiven Behandlung gegen Erythrozytose
2.	Leukoerythroblastischer peripherer Blutausschlag
3.	Voranschreitende Splenomegalie (entweder >5 cm ab Ausgangswert oder neu erkennbar)
4.	Entwicklung mehrerer der folgenden Symptome: >10% Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärliches Fieber >37,5°C

Tabelle 2 Diagnosekriterien für Post-PV-Myelofibrose - Die Diagnose stellt sich, wenn die erforderlichen Kriterien und zwei der zusätzlichen Kriterien erfüllt sind.

11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 3/5

Erläuterung

Weiterführende Informationen

10

**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

## Eisenmangelanämie (IDA) und funktioneller Eisenmangel (FID)

Eisenmangel ist die weltweit am meisten verbreitete Ernährungsstörung und die häufigste Ursache der Anämie. Die Anzahl betroffener Personen wird unterschiedlich eingeschätzt, jedoch sind die Zahlen alarmierend. Laut der globalen Anämie-Datenbank der WHO (1993–2005) sind Schätzungen zufolge 1,6 Milliarden Personen anämisch, was ca. 25% der Weltbevölkerung entspricht. Die Hauptursache ist Eisenmangel, was in Entwicklungsländern häufig durch parasitische Infektionen, insbesondere durch Malaria- und Hakenwurminfektionen, noch verstärkt wird. Es ist ein verbreiteter Irrtum, dass Eisenmangel nur Entwicklungsländer betrifft. Eisenmangel ist im Gegenteil der einzige Ernährungsmangel, der auch in praktisch allen Industrienationen signifikant verbreitet ist, besonders bei Vorschulkindern, Frauen im gebärfähigen Alter (unabhängig davon, ob sie schwanger sind oder nicht) und älteren Personen. Beispielsweise ergab die National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2000), dass in den USA 7% der Kinder zwischen 12 und 24 Monaten unter Eisenmangel und 2% unter Eisenmangelanämie litten. Bei nicht-schwangeren Frauen zwischen 12 und 49 lag die Prävalenz bei 12% für Eisenmangel und bei 3% für Eisenmangelanämie. Laut Definition der WHO liegt bei Anämie der Hämoglobinwert unter 130 g/L bei Männern über 15 Jahre, unter 120 g/L bei nicht-schwangeren Frauen über 15 Jahre und unter 110 g/L bei schwangeren Frauen.

Der Eisenhaushalt wird durch die Geschwindigkeit der Erythrozytenbildung und die Größe der Eisenspeicher geregelt. Bei Eisenmangel bewirkt das Ungleichgewicht zwischen dem Eisenbedarf des erythroiden Knochenmarks und der Eisenversorgung eine Reduzierung der Hämoglobinisierung der Erythrozyten. Mit modernen automatisierten Zellzählgeräten können Veränderungen in roten Blutzellen gemessen werden, die als Begleiterscheinungen eines Eisenmangels auftreten: vermindertes mittleres Zellhämoglobin (MCH), d.h. Hypochromie, erhöhter Anteil hypochromer Erythrozyten, vermindertes Retikulozytenhämoglobin sowie vermindertes mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV), d.h. Mikrozytose. Unter den herkömmlichen Erythrozytenparametern ist MCH wahrscheinlich der zuverlässigste Wert, da er am wenigsten vom Alter der Blutprobe und den wechselnden in unterschiedlichen Hämatologieanalysegeräten eingesetzten Technologien beeinflusst wird. Sowohl Mikrozytose als auch Hypochromie sind empfindliche Indikatoren eines Eisenmangels bei Nichtvorhandensein einer chronischen Erkrankung oder eines koexistenten Vitamin-B12- oder Folatmangels. Eine deutlich erhöhte Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) kann einen koexistenten Vitamin-B12- oder Folatmangel anzeigen. Mikrozytose und Hypochromie sind auch bei vielen Hämoglobinopathien, wie z.B. Thalassämie, vorhanden, obwohl ein verminderter MCV-Wert häufig in keinem Verhältnis zum Grad der Anämie im Vergleich zur Eisenmangelanämie (IDA) steht. Die Serummarker bei Eisenmangel sind ein niedriger Ferritinwert, ein erhöhter Transferrinwert, eine erhöhte totale Eisenbindungskapazität (TEBK) und ein erhöhter löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR). Mit Ausnahme des sTfR-Werts sind diese Tests bei Vorhandensein einer Entzündung nicht sehr zuverlässig. Mehrere Studien haben gezeigt, dass der sTfR/log-Ferritin-Index allein eine ausgezeichnete Unterscheidung zu den anderen Tests darstellt, insbesondere bei chronischen Erkrankungen. Der Index ist direkt proportional zum Grad des Eisenspeicherschwunds. Die erwähnten diagnostischen Probleme haben zur Entwicklung von Labortests geführt, mit denen man die Verfügbarkeit von funktionellem Eisen am Ort der Hämoglobinsynthese im roten Blutkörperchen messen kann. Über den Anteil an hypochromen Erythrozyten (%Hypo-H<sub>2</sub>) kann der erythropoetische Eisenstatus bestimmt werden. Da die Lebensdauer der Erythrozyten ca. 120 Tage beträgt, ist der %Hypo-H<sub>2</sub>-Wert ein später Indikator der eisenbegrenzten Erythrozytenbildung. Dagegen ist der

# 11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 4/5

Erläuterung

Weiterführende Informationen

11

**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

## Eisenmangelanämie (IDA) und funktioneller Eisenmangel (FID)

RET-H<sub>e</sub>-Wert, welcher ein Maß für den Hämoglobinanteil in den Retikulozyten ist, die im peripheren Kreislauf nur 1 bis 2 Tage existieren, ein früher und empfindlicher Indikator der eisenrestriktiven Erythrozytenbildung und ein direktes Maß für die Eisenverfügbarkeit. Der Delta-Wert (Delta-H<sub>e</sub>) ist ein Maß für den Unterschied zwischen der Hämoglobinisierung von Retikulozyten und der Hämoglobinisierung von reifen Erythrozyten. Ein negativer Delta-Wert zeigt an, dass die Hämoglobinisierung der Retikulozyten im Vergleich zur Hämoglobinisierung der reifen Erythrozytenpopulation eingeschränkt ist und dass die für die Erythrozytenbildung zur Verfügung stehende Eisenmenge aktuell für die Aufrechterhaltung eines gesunden Hämoglobinspiegels nicht ausreicht.

Bei chronischen Erkrankungen ist die Eisenabgabe in den Kreislauf durch die Kolonenterozyten und die Makrophagen heruntergeregelt. Infolgedessen bleibt das mit Ferritin gemessene Speichereisen hoch, wohingegen die Menge an Eisen, die den Ort der Hämatopoese im Knochenmark tatsächlich erreicht, gering ist. Bei anämischen Patienten ist es daher wichtig, zwischen einem klassischen Eisenmangel (nicht vorhandene Eisenspeicher) und einem funktionellen Eisenmangel (die Eisenspeicher sind voll, aber das Eisen kann nicht abgegeben und für die Erythrozytenbildung bereitgestellt werden) zu unterscheiden. Dazu kann ein Algorithmus von Thomas et al. verwendet werden (Thomas-Plot). Die für diesen Algorithmus notwendigen Messungen sind der RET-H<sub>e</sub>-Wert, der sTfR/log-Ferritin-Index und der Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP).

# 11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 5/5

Erläuterung

Weiterführende Informationen

12

**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

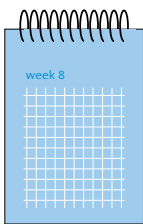
# Erläuterung

## Hämoglobingehalt von Retikulozyten, RET-H<sub>e</sub> und Delta-H<sub>e</sub>-Wert\*

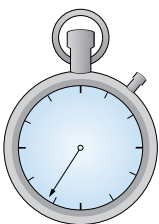
Eisenmangel stellt ein großes weltweites Gesundheitsproblem dar, das sowohl Entwicklungsländer als auch Industrienationen betrifft. Die Hauptgründe für diese Ernährungsstörung sind unzureichende Eisenzufuhr, Malabsorption von Eisen, erhöhter Eisenbedarf, Blutverlust oder funktioneller Eisenmangel (Zustand, bei dem die Eisenspeicher voll sind, das Eisen aber nicht für die Erythrozytenbildung bereitgestellt werden kann).

Der XE-5000 misst die Parameter RET-H<sub>e</sub> und Delta-H<sub>e</sub>, die von den im Retikulozytenkanal gemessenen Signalen abgeleitet werden. Da diese Signale eng mit dem Hämoglobingehalt in den Retikulozyten zusammenhängen, können sie zur Bestimmung der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration in Retikulozyten herangezogen werden. Der RET-H<sub>e</sub>-Wert ist ein Maß für den Status der Hämoglobinisierung von Retikulozyten, angegeben in pg oder fmol. Der Delta-H<sub>e</sub>-Wert wird ebenfalls in pg oder fmol angegeben. Er ist ein empfindlicher Indikator für Veränderungen im Hämoglobinunterschied zwischen Retikulozyten und Erythrozyten (D-H<sub>e</sub>, Unterschied zwischen RBC-H<sub>e</sub> und RET-H<sub>e</sub>).

Durch die direkte Messung des mittleren Hämoglobingehalts (pg) in Erythrozytenvorstufen (Retikulozyten) können frühe Eisenmangelstadien bereits zu einem Zeitpunkt erkannt werden, zu dem andere herkömmliche biochemische Parameter keine Informationen liefern. Durch die Messung des RET-H<sub>e</sub>-Werts kann die Einbindung von Eisen im Erythrozytenhämoglobin direkt bestimmt werden, so dass auch die direkte Einschätzung der neuesten funktionellen Verfügbarkeit von Eisen für die jüngsten Erythrozyten möglich ist. Da die Lebensdauer von Retikulozyten auf ein paar Tage beschränkt ist, bietet der RET-H<sub>e</sub>-Wert eine Momentaufnahme der Eiseneinbindung in die Erythrozyten, wohingegen Parameter wie der Anteil der hypochromen Erythrozyten (%Hypo-H<sub>e</sub>) oder der MCH-Wert (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) den durchschnittlichen Wert dieses Prozesses in den letzten 8–12 Wochen (was der Lebensdauer von Erythrozyten entspricht) widerspiegeln. Das erklärt, weshalb der RET-H<sub>e</sub>-Wert besonders nützlich ist, um eine frühe Reaktion oder das Fehlen einer solchen Reaktion auf eine Behandlung mit Eisen oder Erythropoetin zu erkennen.



**%HYPO-H<sub>e</sub>/MCH**  
Gibt die Entwicklung des Hämoglobingehalts in den letzten 8–12 Wochen wieder



**RET-H<sub>e</sub>/Delta-H<sub>e</sub>**  
Gibt eine Momentaufnahme des aktuellen Hämoglobingehalts in entstehenden Erythrozyten in Echtzeit (1–7 Tage) wieder

7 Bedeutung verschiedener Parameter zur Überwachung des HGB-Gehalts in Erythrozyten

\*Research-Parameter

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

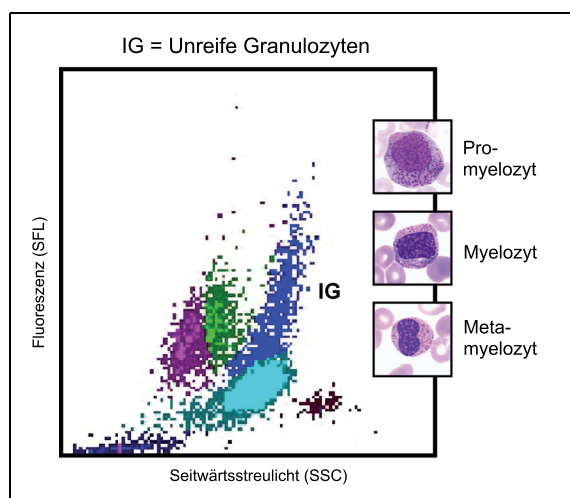
Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

# Erläuterung

## Zählung der unreifen Granulozyten (IG)

Traditionell sind unreife Granulozyten als unreife myeloische Zellen definiert, d. h. Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten. In der routinemäßigen klinischen Praxis werden diese Zellen heute schnell und mit einer sehr viel höheren Genauigkeit ausgezählt als mit manuellen mikroskopischen Methoden. Sowohl die Absolutzahl der IGs als auch die prozentualen Anteile werden erfasst. XE-5000 ermöglicht die detaillierte Analyse (8) der Neutrophilen-Cluster im DIFF-Kanal anhand der Signalintensität des Fluoreszenzsignals (RNA/DNA-Gehalt) und des Seitwärtsstreulichts (Granularität).

Myeloblasten und stabkernige Granulozyten ebenso wie reife neutrophile Granulozyten werden aufgrund ihrer individuellen und einzigartigen Kombination aus Nukleinsäuregehalt und Granularität verlässlich nicht in der IG-Zählung berücksichtigt. Myeloblasten zeichnen sich im Gegensatz zu IGs durch fehlende Granula aus und erscheinen entsprechend im Flaggingbereich „Blasten“ des DIFF-Kanals. Stabkernige Granulozyten haben dagegen einen signifikant geringeren Nukleinsäuregehalt als IGs und erscheinen daher im Flaggingbereich „Linksverschiebung“ des DIFF-Kanals.



8 Bereich der unreifen Granulozyten (blau) im DIFF-Scattergramm und morphologische Aufnahmen unreifer Granulozyten



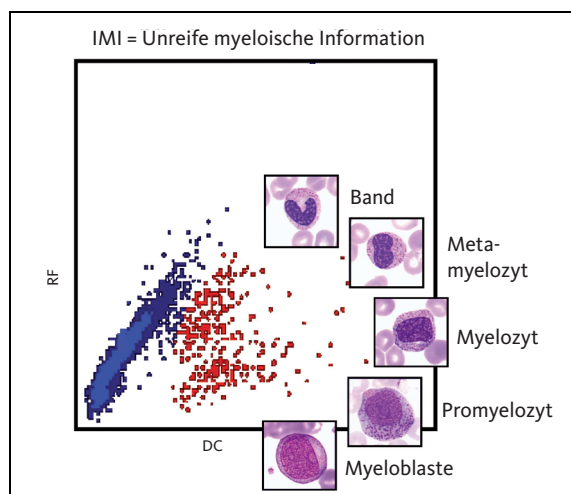
# Erläuterung

## Unreife myeloische Information (IMI\*)

Der IMI-Kanal (IMI = Immature Myeloid Information, d.h. unreife myeloische Information) detektiert gezielt Zellen, die in normalem peripheren Blut nicht vorhanden sind. Es können damit unreife Granulozyten und stabkernige neutrophile Granulozyten erkannt werden. Bei diesem Verfahren wird ein Reagenz verwendet, das den Kontrast zwischen den unreifen myeloischen Zellen (rote Punkte im IMI-Scattergramm) und anderen Zellen so überhört, dass abnormale Zellen von anderen Zellen unterschieden werden können. Die Zellseparation beruht auf Membraneigenschaften, die bei unreifen myeloischen Zellen eindeutig anders sind als bei anderen Zellen. Folglich werden verschiedene Blutzellklassen durch ein oberflächenaktives Reagenz in unterschiedlichem Ausmaß lysiert.

Man ist der Ansicht, dass das unterschiedliche Ausmaß der Zellmembranverletzung, der für die verschiedenen Zelltypen entsteht, auf die Unterschiede zwischen dem Lipidgehalt und der chemischen Zusammensetzung ihrer Zellmembranen zurückzuführen ist. Der Gesamtlipidgehalt unterscheidet sich je nach Zelltyp erheblich. Normale neutrophile Leukozyten enthalten zweimal so viel Phospholipid wie Lymphozyten. Unreife Leukozyten enthalten weniger Cholesterin und weniger Phospholipid als reife Zellen.

Das Reagenz beschädigt die Membranen der Erythrozyten und lysiert die Zellen sofort. Die Membranen der reifen Leukozyten werden ebenfalls beschädigt, und das Zytoplasma löst sich auf, bis nackte Kerne vorliegen. Auch die Membranen unreifer Leukozyten werden beschädigt, jedoch wandert das Reagenz durch Perforationen in den Membranen in die Zellen und fixiert das Zytoplasma, bevor es sich auflöst. Infolgedessen werden unreife neutrophile Leukozyten mit ihrer Membran fixiert und das Zytoplasma aufrechterhalten. Diese unreifen Granulozyten werden dann nach Volumen und Kern/Plasma Verhältnis in Stabkerne, unreife Granulozyten und Myeloblasten.



9 Unreife myeloische Bereiche im IMI-Kanal (rote Punkte) und morphologische Abbildungen von stabkernigen neutrophilen Granulozyten, unreifen Granulozyten und Myeloblasten

\*Research-Parameter

**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

### Hämoglobingehalt von Retikulozyten RET-H<sub>e</sub> - und RET-Y-Wert

1. **Miwa N., Akiba T., Kimata N., Hamaguchi Y., Arakawa Y., Tamura T., Nitta K. and Tsuchiya K.** (2010):  
Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *International Journal of Laboratory Hematology* 32:248–255.
2. **Mast A.E., Blinder M.A. and Dietzen D.J.** (2008):  
Reticulocyte hemoglobin content. Blood Research Institute, Blood Center of Wisconsin, Milwaukee, WI 53201-2178, USA. *American Journal of Hematology* 83:307.
3. **Thomas C., Kirschbaum A., Boehm D. and Thomas L.** (2006):  
The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Medical Oncology* 23:23.
4. **Brugnara C., Schiller B., Moran J.** (2006):  
Reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-H<sub>e</sub>) and assessment of iron-deficient states. *Clinical and Laboratory Haematology* 28:303.
5. **Thomas L., Franck S., Messinger M., Linssen J., Thomé M. and Thomas C.** (2005):  
Reticulocyte hemoglobin measurement – comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 43:1193.
6. **Canals C., Remacha A.F., Sardá M.P., Piazuolo J.M., Royo M.T. and Romero M.A.** (2005):  
Clinical utility of the new Sysmex XE-2100 parameter – reticulocyte hemoglobin equivalent – in the diagnosis of anemia. *Haematologica* 90:1133.
7. **Buttarelli M., Temporin V., Ceravolo R., Farina G. and Bulian P.** (2004):  
The new reticulocyte parameter (RET-Y) of the Sysmex XE-2100: its use in the diagnosis and monitoring of post treatment sideropenic anemia. *American Journal of Clinical Pathology* 121:489.

### XE-Analysegeräte: unreife Granulozyten (IG)

1. **Fernandes B. and Hamaguchi Y.** (2007):  
Automated enumeration of immature granulocytes. *American Journal of Clinical Pathology* 128:454.
2. **Field D., Taube E. and Heumann S.** (2006):  
Performance evaluation of the immature granulocyte parameter on the Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer. *Laboratory Hematology* 12:11.
3. **Nigro K.G., O’Riordan M., Molloy E.J., Walsh M.C. and Sandhaus L.M.** (2005):  
Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *American Journal of Clinical Pathology* 123:618.
4. **Briggs C., Kunka S., Fujimoto H., Hamaguchi Y., Davis B.H. and Machin S.J.** (2003):  
Evaluation of immature granulocyte counts by the XE-IG Master: upgraded software for the XE-2100 automated hematology analyzer. *Laboratory Hematology* 9:117.

11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen 1/2

16

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

5. **Ansari-Lari M.A., Kickler T.S. and Borowitz M.J.** (2003):  
Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. Am J Clin Pathol. 2003 Nov; 120(5):795-9.
6. **Briggs C., Harrison P., Grant D., Staves J., Machin S.J.** (2000):  
New quantitative parameters on a recently introduced automated blood cell counter – the XE-2100. Clinical and Laboratory Haematology 22:345.

11

Zusammenfassung

Beispiel

Differenzialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen 2/2

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