

## Retikulozytenhämoglobin und hypochrome Erythrozyten

### Parameter zur Bestimmung des Eisenstatus

Herkömmliche biochemische Marker, wie Serumeisen, Transferrin oder Ferritin, sind für die Beurteilung des Eisenstatus während der Akut-Phase-Reaktion, z. B. bei entzündlichen Erkrankungen, aber auch in Gegenwart diverser anderer schwerer Erkrankungen, zum Teil so stark gestört, dass eine klinische Interpretation der Messergebnisse schwierig sein kann. Zudem kann trotz ausreichend gefüllter Eisenspeicher (Ferritin normal bis erhöht), die Eisenversorgung für die Erythropoese unzureichend sein, man spricht hier von einem funktionellen Eisenmangel. Ein funktioneller Eisenmangel kann entstehen, wenn zum Beispiel unter hochdosierter Therapie mit rekombinantem Erythropoetin das Speichereisen nicht schnell genug für den gesteigerten Eisenbedarf zur Verfügung steht. Oder - wenn bei chronischen Erkrankungen - das gespeicherte Eisen auf Grund einer Eisenverteilungsstörung nicht ausreichend mobilisiert werden kann.

Für die Kontrolle der Eisenverfügbarkeit der Erythropoese stehen jedoch seit einiger Zeit sehr gute Marker zur Verfügung, die an Sysmex Hämatologiesystemen im Rahmen eines Blutbildes (z.B. CBC + RET) mitgemessen werden können:

- RET-H<sub>e</sub> (Retikulozytenhämoglobin-Äquivalent) für ein zeitnahes Monitoring der Eisenverfügbarkeit für die Erythropoese
- Hypo-H<sub>e</sub> (Anteil hypochromer Erythrozyten) für ein Monitoring über die vergangenen 3 Monate
- Delta-H<sub>e</sub> (Differenz RET-H<sub>e</sub> und RBC-H<sub>e</sub>) ist ein Maß für den Unterschied zwischen der Hämoglobinisierung von Retikulozyten und der Hämoglobinisierung von reifen Erythrozyten, er ist der empfindlichste Parameter um einen akute funktionelle Eisenmangel zu detektieren.

#### RET-H<sub>e</sub> - Retikulozyten Hämoglobin Äquivalent

Der Parameter RET-H<sub>e</sub> (Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent) spiegelt den durchschnittlichen Hämoglobingehalt von Retikulozyten wider. Er ist ein nützlicher Parameter für die Diagnose und

Therapiekontrolle bei Eisenmangelanämien, weil er die aktuelle Bioverfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese anzeigt.

Besonders wichtig ist die Bestimmung von RET-H<sub>e</sub> bei Patienten mit Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD), da herkömmliche biochemische Marker für die Beurteilung des Eisenstatus, wie Serumeisen, Transferrin oder Ferritin, während der Akute-Phase-Reaktion so stark gestört sein können, dass eine klinische Interpretation der Messergebnisse schwierig oder unmöglich wird. Jeder Patient mit chronisch-entzündlicher Erkrankung, chronischer Infektion oder einer Malignität kann eine ACD entwickeln. Ebenso gehen Nierenerkrankungen häufig mit einer Anämie einher. Für Patienten der nephrologischen Abteilung oder Patienten aus Dialysezentren und -praxen kann daher der RET-H<sub>e</sub> - Wert, ggf. in Kombination mit anderen klinisch-chemischen Parametern die therapeutische Entscheidung erleichtern und den Therapieerfolg sichtbar machen. Besonders hilfreich ist hierbei das diagnostische Diagramm von Prof. Dr. med. L. Thomas [1]. [www.aerzteblatt.de/lit0905](http://www.aerzteblatt.de/lit0905)

Die Bestimmung des „Hämoglobingehalts der Retikulozyten“ bei Nierenerkrankungen wird u. a. in den „European Best Practice Guidelines (EBPG)“ [2] und den Richtlinien der „National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF KDOQI)“ empfohlen.

Patienten mit Eisenmangelanämie (IDA, iron deficiency anaemia) profitieren ebenfalls von diesem Parameter. IDA ist eine weit verbreitete, unterdiagnostizierte Krankheit, die bei einer Vielzahl unterschiedlicher Patienten gefunden werden kann. Einige Kinder können z. B. aufgrund des erhöhten Eisenbedarfs in der Wachstumsphase eine Eisenmangelanämie entwickeln. Das RET-H<sub>e</sub> stellt dabei einen frühen und kostengünstigen Marker zur Seite.

Der Referenzbereich für RET-H<sub>e</sub> liegt bei ca. 28-35 pg [~1.77-2.22 fmol].  
Bei unter 28 pg [1.77 fmol] liegt Eisenmangel vor. [3]

**Anmerkung:**

Der angegebene Referenzbereich ist ein Richtwert, der je nach Patientengruppe und Studienfokus leicht abweichend sein kann. In der Publikation „Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis“ geben Buttarello et al. einen Cut-Off für RET-H<sub>e</sub> von 30,6 pg zur Erkennung eines Eisenmangels von Hämodialysepatienten an.

## Technologie

Die Retikulozyten werden von den reifen Erythrozyten durch den Unterschied in der Fluoreszenzintensität differenziert und können somit zusätzlich in 3 Reifestufen unterteilt werden: LFR, MFR, HFR (low-, medium- und high-fluorescence reticulocytes) und IRF (immature reticulocyte fraction = MFR + LFR).

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  $RET-H_e$ , aus dem mittleren Vorwärtsstreulicht der Erythrozyten das  $RBC-H_e$ . Das  $\Delta H_e$  wird aus diesen beiden Parametern berechnet.

## Delta- $H_e$

Der Delta-Wert ( $\Delta H_e$ ) 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 somit sagt er aus, dass die für die Erythrozytenbildung zur Verfügung stehende Eisenmenge aktuell für die Aufrechterhaltung eines gesunden Hämoglobinspiegels nicht ausreicht.

## Hypo- $H_e$ (%Hypo- $H_e$ ) – Anteil hypochromer Erythrozyten

Der Parameter Hypo- $H_e$  bezeichnet den prozentualen Anteil der Erythrozyten mit einem HGB-Gehalt  $< 17\text{pg}$  und wird ebenfalls im Retikulozytenkanal ermittelt. Aufgrund der ca. 120-tägigen Lebenszeit der Erythrozyten verändert sich dieser Wert verhältnismäßig langsam. Er spiegelt die Eisenversorgung der Erythropoese über die letzten 3-4 Monate wider und ist damit ein guter Langzeitparameter.

Die beiden Parameter  $RET-H_e$  und Hypo- $H_e$  ermöglichen somit eine optimale Abstimmung zwischen Erythropoetin- und Eisengabe. Durch die bedarfsgerechte Eisensubstitution kann eine Verbesserung des Therapiemanagements und eine Kostensenkung erreicht werden.

## Technologie

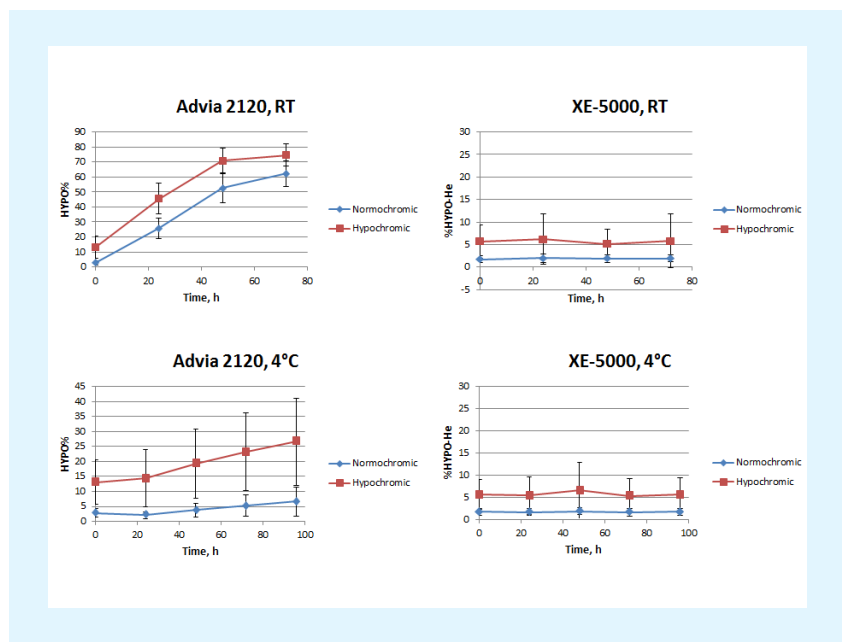
Im Retikulozytenkanal werden Retikulozyten durch ihren Fluoreszenzgehalt von Erythrozyten separiert. Zudem wird das Vorwärtsstreulicht in einem bestimmten Winkel betrachtet und daraus der Hämoglobingehalt der Zelle in  $\text{pg}$  bestimmt. Der Parameter Hypo- $H_e$  gibt dabei den prozentualen Anteil aller Erythrozyten mit einem HGB-Gehalt  $< 17\text{pg}$  an.

### %Hypo-H<sub>e</sub> im Vergleich

Die Parameter Hypo-H<sub>e</sub> (Sysmex XE-5000 oder Sysmex XN-Serie) und %Hypo (Siemens, Advia) ermöglichen eine Langzeitkontrolle des Eisenstatus der Erythropoese, da beide anzeigen, wie viele Erythrozyten einen Mangel an Hämoglobin aufweisen. Unterschiedlich ist jedoch die „Berechnung“ dieser beiden Parameter. Während der %Hypo die Hämoglobin-Konzentration als Bewertungsgrundlage heranzieht, messen Sysmex Hämatologiesysteme den Hämoglobingehalt jeder einzelnen Zelle und ermittelt den prozentualen Anteil der hypochromen Erythrozyten anhand der Menge an Erythrozyten mit einem Hämoglobingehalt von weniger als 17 pg im Verhältnis zum Anteil aller Erythrozyten.

Eine erste Studie zeigt deutlich, dass der Parameter Hypo-H<sub>e</sub> (%Hypo-H<sub>e</sub>) eine sehr gute Stabilität aufweist und selbst bei alten Bluten bzw. längerer Lagerung bei Raumtemperatur nahezu unverändert bleibt. Eine Technologie hingegen, die die HGB-Konzentration der Zelle bewertet, wird mit steigendem Probenalter den Anteil hypochromer Erythrozyten stark überschätzen.

Erklärung: Der HGB-Gehalt ist unabhängig von der Zellgröße bzw. des Zellvolumens (MCV), wohingegen die HGB-Konzentration einer Zelle naturgemäß volumenabhängig ist. Nimmt der MCV nach Blutabnahme stetig zu (alte Blutzellen quellen auf), wird die HGB-Konzentration der Zelle entsprechend fallen. Der Anteil der Zellen mit niedriger HGB-Konzentration wird dadurch stark ansteigen und falsch positive Werte können resultieren. Der Wert Hypo-H<sub>e</sub> zeigt hingegen sehr stabile Ergebnisse, da das Volumen keinen Einfluss auf die Messgröße hat.



**Abbildung 1** Graphische Darstellung der Messungen von %Hypo-H<sub>e</sub> und Hypo% nach fortschreitender Lagerung bei Raumtemperatur (RT) und Kühltemperatur 4°C

### Bewertung des Parameters Hypo-H<sub>e</sub> (%Hypo-H<sub>e</sub>)

In der Publikation „Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis“ geben Buttarello et al. [4] einen Cut-Off für Hypo-H<sub>e</sub> zur Erkennung eines Eisenmangels bei Hämodialysepatienten von 2,7% an. Eine weitere Studie von Urrechaga et al. [5] besagt aus, dass ein Wert höher als 3,5% eine Differenzialdiagnose zwischen Patienten mit IDA und Patienten mit CKD oder ACD ermöglicht. Referenzwerte für %Hypo-H<sub>e</sub> wurden angegeben mit 0,1-0,5% (m) und 0,1 – 1,1% (f) [3] bzw. 0,0 – 0,6% (f,m) [6]

### Literaturempfehlung

Assessing Iron Status in CKD Patients: New Laboratory Parameters By Eloísa Urrechaga, Luís Borque and Jesús F. Escanero: free download auf <http://www.intechopen.com/books/chronic-kidney-disease/assessing-iron-status-inckd-patients-new-laboratory-parameters>

Eine umfassende Literaturliste finden Sie auf unserer Webseite unter:

[www.sysmex.de/akademie/literatur/literaturliste.html](http://www.sysmex.de/akademie/literatur/literaturliste.html)

Weiteres Informationsmaterial finden Sie auch in unserem Wissenszentrum auf unserer Webseite:

<http://www.sysmex.de/akademie/wissenszentrum/haematologie/erweiterte-parameter/RET-He.html>

### Quellenverweis

- [1] **Dtsch Arztebl** 2005; 102:A 580–586 [Heft 9] [www.aerzteblatt.de/lit0905](http://www.aerzteblatt.de/lit0905)
- [2] *European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl. 5): 5–50.
- [3] **Thomas C, Thomas L:** Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066–1076.
- [4] **Buttarello M. et al.** Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis *Am J Clin Pathol* 2010;133:949-954
- [5] **Urrechaga et al.** (2011) Percentage of hypochromic erythrocytes as a potential marker of iron availability *Clin Chem lab Med* 2012;50(4):685-687
- [6] **Pekelharing et al** Haematology reference intervals for established and novel parameters in healthy adults *Sysmex Diagnostic Perspectives Vol 1* 01-11
- [7] **Urrechaga et al.** Clinical utility of mature erythrocyte parameters *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(11):1411-1416