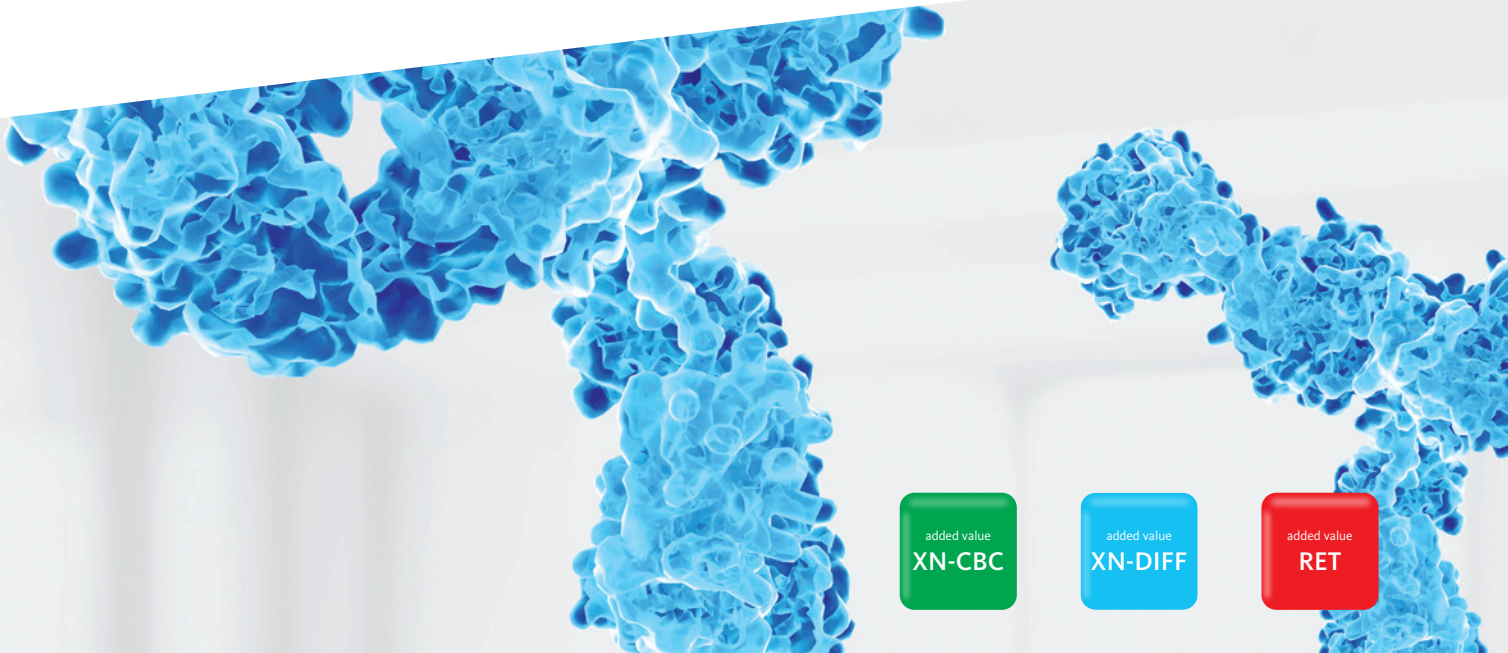


Befundbeispiel der XN-Serie



Nr. 8: Systemischer Lupus erythematodes (SLE) unter Immunsuppressionstherapie

1. Klinischer Fall

Eine 39-jährige Frau mit diagnostizierter Grunderkrankung suchte wegen Fieber und schlechtem Allgemeinzustand ihren Arzt auf. Sie litt unter Abgeschlagenheit und schweren Gelenkschmerzen. Zur Abklärung ihres Zustands wurde ein Differenzialblutbild angefordert.

2. Ergebnisse

Die Daten beschreiben den Fall eines bekannten systemischen Lupus erythematodes unter Immunsuppressionstherapie.

Der prominenteste Befund war eine mikrozytäre, hypochrome Anämie (HGB 7,9 g/dL): → MicroR erhöht (27,2%), MCV erniedrigt (71,4 fL); HYPO-H_e erhöht (36,0%), MCH erniedrigt (21,4 pg). Daneben fanden sich eine erniedrigte Erythrozytenzahl ($3,7 \times 10^6/\mu\text{L}$), eine Anisozytose – RDW-CV erhöht (18,0%), sowie ein erniedrigter RET-H_e-Wert (18 pg) in Verbindung mit einem negativen Delta-H_e-Wert (-0,3 pg).

Die erniedrigte Erythrozytenzahl, die Anisozytose und der negative Delta-H_e-Wert führten zum Ausschluss einer Thalassämie. Dies wurde auch durch den Urrechaga-Index (MicroR – HYPO-H_e – RDW-CV) bestätigt: Bei der Patientin ergab sich ein Indexwert von -26,8, wobei erst Werte oberhalb von -5,1 den Verdacht einer Thalassämie nahegelegt hätten. Der Delta-H_e-Wert war negativ aber nahe null, was darauf hinweist, dass der Hämoglobingehalt der reifen Erythrozyten (RBC-H_e) ebenfalls gering war. Daher lag die Vermutung nahe, dass die beobachtete mikrozytäre, hypochrome Anämie durch ein chronisches Entzündungsgeschehen hervorgerufen wurde, das den Boden für einen funktionellen Eisenmangel bildete.

Eine Verminderung der absoluten Monozyten- und Lymphozytenkonzentration kann ebenfalls bei einer aplastischen Anämie beobachtet werden, allerdings nicht in Verbindung mit einer normalen bis erhöhten Anzahl der neutrophilen Granulozyten und einer normalen Thrombozytenkonzentration. Daneben ist die relative Lymphozytenkonzentration bei aplastischer Anämie häufig erhöht, wodurch diese Diagnose ebenfalls ausgeschlossen werden konnte. Vielmehr wurden die Monozytopenie und die Lymphopenie durch die Glukokortikoid-Behandlung der Patientin hervorgerufen. Eine refraktäre Anämie vom Typ eines myelodysplastischen Syndroms war ebenso unwahrscheinlich, da eine isolierte Anämie (d. h. eine Anämie ohne Leukopenie oder Thrombozytopenie) nur in 5 % der Fälle einer refraktären Anämie beobachtet wird. Zudem sind die refraktären Anämien mehrheitlich normochrom, und bei der vorgestellten Patientin lag keine Dysplasie vor (NEUT-SSC normal). Der schlechte Allgemeinzustand der Patientin ging auf eine Erhöhung der antinukleären Antikörper im Verlauf eines akuten Schubs der Erkrankung zurück.

A: Numerische Patientendaten

WBC-Parameter	Daten	RBC-Parameter	Daten	RBC-Flag(s)
WBC (10 ⁹ /L)	6,05	RBC (10 ¹² /L)	3,70	Anämie
NEUT# (10 ⁹ /L)	5,41	HGB (g/L)	79	
LYMPH# (10 ⁹ /L)	0,53	HCT (L/L)	0,264	
MONO# (10 ⁹ /L)	0,10	MCV (fL)	71,4	
EO# (10 ⁹ /L)	0,00	MCH (pg)	21,4	
BASO# (10 ⁹ /L)	0,01	MCHC (g/L)	299	
IG# (10 ⁹ /L)	0,03	RDW-SD (fL)	45,2	
HFLC# (10 ⁹ /L) [§]	0,01	RDW-CV (%)	18,0	
NEUT%	89,3	NRBC# (10 ⁹ /L)	0,00	
LYMPH%	8,8	NRBC%	0,0	
MONO%	1,7	MicroR (%) [§]	27,2	
EO%	0,0	MacroR (%) [§]	3,1	
BASO%	0,2	HYPO-H _e (%) [§]	36,0	
IG%	0,5	HYPER-H _e (%) [§]	0,2	
HFLC% [§]	0,2	RET# (10 ⁹ /L)	24,8	
NEUT-SSC (ch) [§]	152,2	RET%	0,67	
NE-SFL (ch) [§]	49,1	IRF (%)	18,0	
		RET-H _e (pg)	18,0	
		Delta-H _e (pg) [§]	-0,3	
		FRC# (10 ¹² /L) [§]	*	
		FRC% [§]	*	

WBC-Flag(s)
Lymphopenie

PLT-Parameter	Daten
PLT-I (10 ⁹ /L)	382
PLT-F (10 ⁹ /L)	n.a.
PDW (fL)	9,5
MPV (fL)	9,3
P-LCR (%)	20,1
PCT (L/L)	0,0035
IPF# (10 ⁹ /L) [§]	n.a.
IPF (%)	n.a.

[§] Forschungsparameter
* Wert nicht bestimmbar
n.a. Nicht analysiert

B: Scattergramme

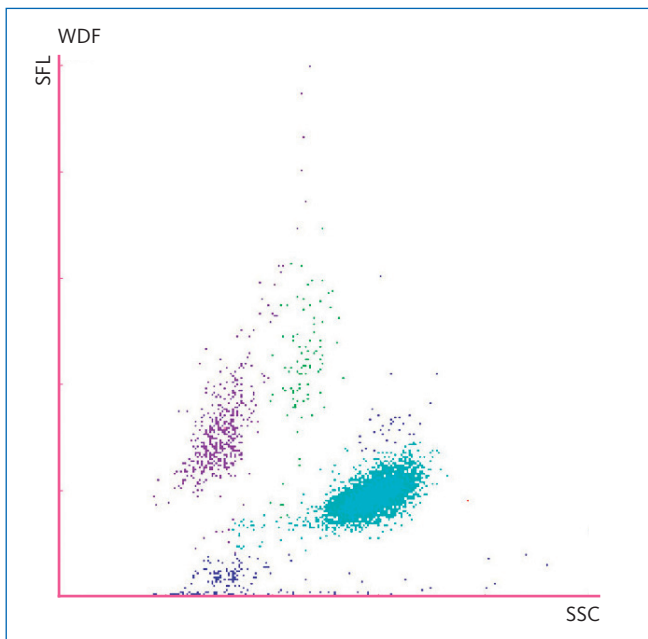


Abbildung 1: WDF-Scattergramm

Das WDF-Scattergramm zeigt eine unauffällige Leukozytenzahl mit erheblicher relativer Granulozytose, während Monozyten und Lymphozyten stark vermindert sind. (Die Warnhinweise, die eine Erhöhung oder Erniedrigung eines Messwertes markieren, sind anwenderspezifisch. In diesem Fall wird durch den numerischen Wert von Lymph $0,53 \cdot 10^6/L$ nur auf die Lymphopenie hingewiesen).

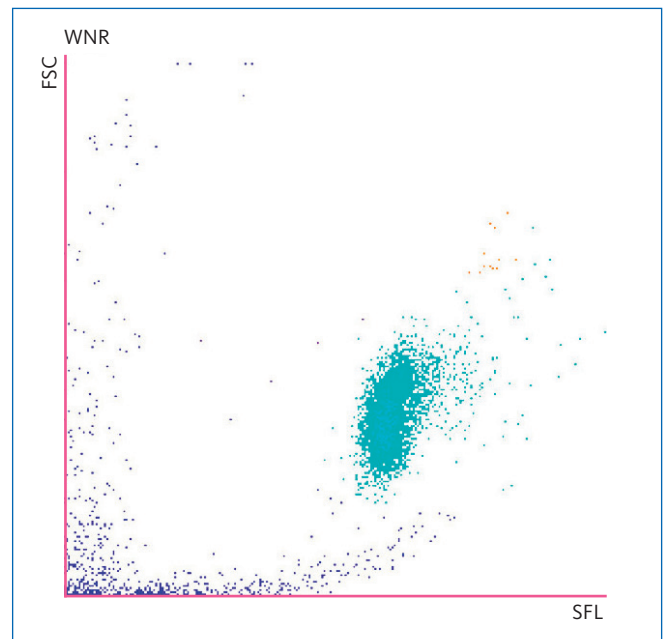


Abbildung 2: WNR-Scattergramm

Auch das WNR-Scattergramm ist unauffällig. Es wurden 0,1% Basophile gezählt. NRBC wurden nicht detektiert.

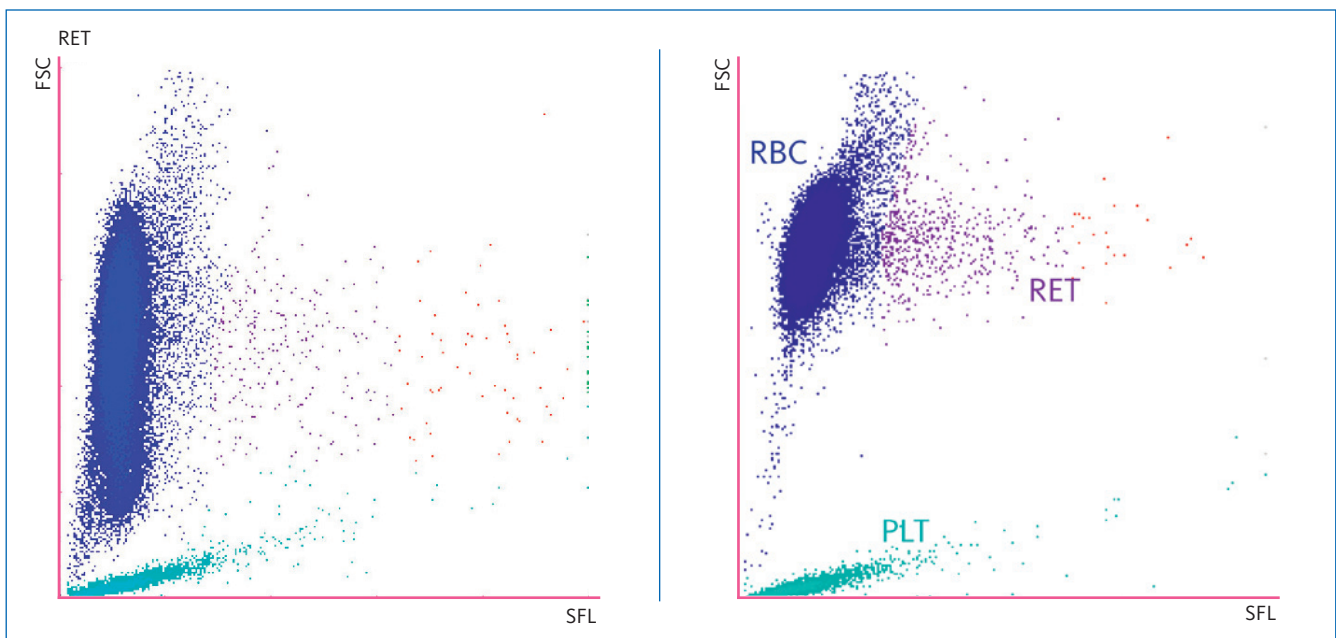


Abbildung 3: RET-Scattergramm der Patientin (Patient (links) im Vergleich zu einem unauffälligen Befund, rechts)

Die Retikulozytenmessung liefert eine Vielzahl an Informationen. In diesem Fall enthüllt sie eine stark verminderte Retikulozytenzahl und auffällig wenige Erythrozyten reichen in den Bereich erhöhter Fluoreszenzsignalstärke hinein.

Die RBC-Wolke hat zusätzlich ein deutlich niedrigeres mittleres Vorwärtssteulichtsignal, das Retikulozyten-Hämoglobin Äquivalent $RET-H_e$, in diesem Beispiel $18,0 \text{ pg}$, ist dadurch erheblich niedriger als normal. Der Anteil hypochromer Erythrozyten ($HYPO-H_e$) ist mit 38% sehr stark erhöht. Der Delta- H_e ($RET-H_e - RBC-H_e$) ist negativ – nahe 0. Daraus kann der Rückschluss gezogen werden, dass der Mangel an Funktionseisen schon seit längerem bestand.

Weiterführende Informationen zur Retikulozytenmessung

Die Retikulozyten werden von den reifen Erythrozyten durch die Fluoreszenzintensität unterschieden und können zusätzlich in drei Reifestufen unterteilt werden: **LFR, MFR, HFR** (low-, medium- und high-fluorescence reticulocytes) und IRF (immature reticulocyte fraction = MFR + LFR).

Neben der Fluoreszenz 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 (RET-H_e – RBC-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 aktuell eingeschränkt ist und somit das zur Verfügung stehende Eisen für die Aufrechterhaltung eines gesunden Hämoglobinspiegels nicht ausreicht.

Der Parameter **HYPO-H_e** bezeichnet den prozentualen Anteil der Erythrozyten mit einem HGB-Gehalt <17 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.

Um bei einer Anämie eine Aussage über die Effektivität der Erythropoese treffen zu können, kann der RPI (Retikulozytenproduktionsindex) genutzt werden. Bei einer Anämie verlängert sich die Ausreifung der Retikulozyten im peripheren Blut, so dass normale oder erhöhte Retikulozytenkonzentrationen nicht unbedingt für eine effektive Erythropoese sprechen müssen. In diesem Fall beträgt der RPI 0,2. Bei einer Anämie spricht ein Wert <2 für eine hypoproduktive Erythropoese. Ein Wert von 0,2 zeigt eine stark verminderte Erythrozyten-Neubildung.

Weiterführende Informationen zu MicroR/MacroR

Erythrozyten (RBC) und Thrombozyten (PLT) werden im RBC/PLT-Kanal mittels des DC-Widerstandsmessprinzips gezählt (DC = Gleichstrom). Dabei kommt die hydrodynamische Fokussierung zum Einsatz, sodass nur Einzelzellen den Detektor passieren und die resultierende RBC-Größenverteilung nahezu eine Gaußsche Verteilung aufweist. Die Werte der Parameter MicroR und MacroR werden aus beiden Enden des RBC-Histogramms ermittelt. Die RBC-Histogramme von Proben mit mikrozytären RBC sind nach links verlagert und zeigen aufgrund der Zunahme kleiner RBC häufig eine Schulter auf der linken Seite. Bei Proben mit makrozytären RBC zeigen die Histogramme rechts eine längere Flanke. Durch die Anwendung zweier verschiedener Diskriminatoren im unteren und oberen Bereich des Histogramms kann eine mikrozytäre und eine makrozytäre RBC-Population bestimmt werden, die resultierenden Parameter (MicroR und MacroR) geben diese Populationen als prozentualen Anteil aller Erythrozyten an.

Ob die Mikrozytose des Patienten nur die Folge der Grundkrankheit darstellt (funktionaler Eisenmangel) oder ob zusätzlich ein realer Eisenmangel vorliegt, ist wegen des fehlenden Ferritin-Wertes unklar.

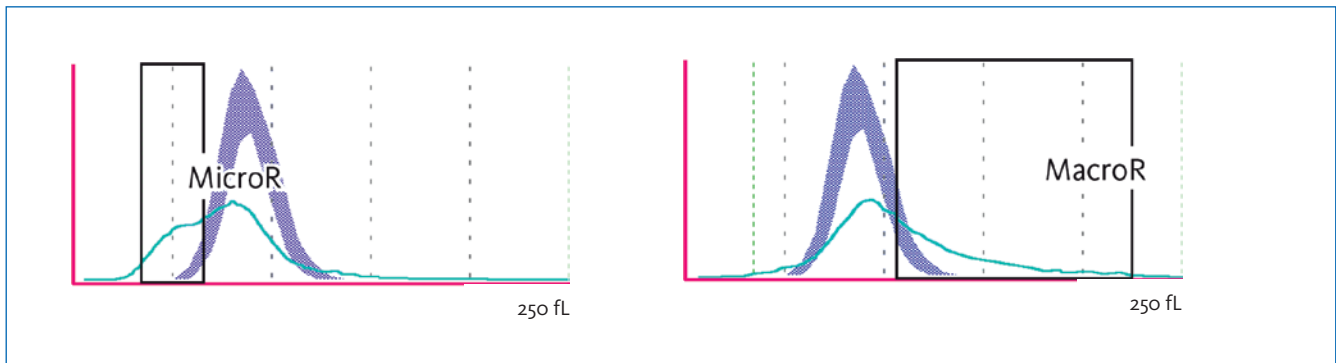


Abbildung 4: RBC-Histogramm mit mikrozytischen RBC (MikroR) und makrozytischen RBC (MakroR).

Die Parameter HYPO- H_e , HYPER- H_e , MicroR, MakroR, und Delta- H_e , werden an allen XN-Analysesystemen ab Software Version 00.21 als diagnostische Parameter ausgegeben, für Systeme der XN-L Serie ist dies mit der aktuellen Software ebenfalls möglich. (Für die Parameter HYPO- H_e , HYPER- H_e sowie Delta- H_e muss auf dem System die Applikation RET installiert sein.)

3. Grunderkrankung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung unbekannter Ätiologie, die sich an Haut, Gelenken, Nieren, Lunge, Nervensystem, Serosa und/oder anderen Körperorganen manifestieren kann. Immunologische Auffälligkeiten, und dabei insbesondere die Produktion einer Reihe antinukleärer Antikörper, sind ein weiteres führendes Merkmal der Erkrankung.

Der klinische Verlauf des SLE ist variabel und kann durch Remissionsphasen sowie chronische oder akute Schübe gekennzeichnet sein. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, vornehmlich im dritten und vierten Lebensjahrzehnt. Patienten mit SLE leiden unter diversen Symptomen und Beschwerden, wobei ein entzündliches Geschehen nahezu jedes Organ betreffen kann. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik bei SLE-Patienten ist folgende Ausprägung am häufigsten anzutreffen: eine Kombination aus persistierenden Hautkomplikationen (Hautläsionen, Hautausschlag, Erythem über Nase und Wangen, Ulzera), Symptomen des Stütz- und Bewegungsapparats (Arthritis) und einer leichten hämatologischen und serologischen Beteiligung. Bei manchen Patienten hingegen können auch hämatologische, renale oder zentralnervöse Manifestationen dominieren. Die häufigsten Symptome sind Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, Gewichtsveränderungen und Fieber – vor allem in der aktiven Phase der Erkrankung. Jeder zweite Betroffene ist anfällig für Infektionen.

Die wichtigsten hämatologischen Manifestationen bei SLE sind Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und das Antiphospholipidsyndrom. Viele Patienten zeigen eine leichte Anämie, meistens als Folge einer chronischen Erkrankung. Die hämolytische Anämie ist selten, kann aber sehr schwer verlaufen. Eine Leukopenie ist häufig vorhanden und hilfreich bei der Diagnosestellung, wenngleich sie erst bei einer schweren Form ($< 2.000/\mu\text{L}$) symptomatisch wird. Bei 25–50% der Patienten ist eine milde Thrombozytopenie zu beobachten (100.000 bis 150.000/ μL), während Thrombozytenkonzentrationen von weniger als 50.000/ μL nur bei 10% auftreten. Der Befund einer Thrombozytose ist beim SLE selten.

Die klinische Vielgestaltigkeit des systemischen Lupus erythematoses und das Fehlen eindeutiger Merkmale und spezifischer Tests erschweren dem Arzt die Diagnose. Die Tests auf antinukleäre Antikörper besitzen trotz Sensitivität und einem bei 97% der SLE-Patienten positiven Ergebnis nur eine geringe Spezifität. Erschwerend kommt hinzu, dass mitunter auch nur wenige klinische Merkmale eines SLE vorliegen können, die zudem anderen Autoimmun-, Infektions- oder Bluterkrankungen ähnlich sind. Angesichts der vielen Manifestationen sind auch die in die Differenzialdiagnose des SLE einzubeziehenden möglichen Erkrankungen entsprechend breit gestreut. So ist der systemische Lupus erythematoses von rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose, Vaskulitis, Fibromyalgie, Infektionen mit dem Zytomegalievirus und dem Epstein-Barr-Virus, Multipler Sklerose, malignen Erkrankungen (Leukämie, MDS und Lymphom) sowie der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura abzugrenzen.

Literatur

- [1] **Urrechaga E et al.** (2011): *The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and β -thalassemia screening.* *Am J Clin Pathol.* 135:374 – 379.
- [2] **Le Roux G et al.** (2010): *Routine diagnostic procedures of myelodysplastic syndromes: value of a structural blood cell parameter (NEUT-X) determined by the Sysmex XE-2100™.* *Int J Lab Hematol.* 2010 32(6–1):e237 – 243.
- [3] **Lisnevskaja L et al.** (2014): *Systemic lupus erythematosus.* *Lancet: early online publication.*
- [4] *Themenblatt: Retikulozytenhämoglobin und hypochrome Erythrozyten – Parameter zur Bestimmung des Eisenstatus.*

Viele weitere Informationen, sowie weiterführende Literatur finden Sie im Wissenszentrum Hämatologie auf unserer Webseite:
<http://www.sysmex.de/akademie/wissenszentrum/haematologie.html>

Eine komplette Literaturliste finden Sie unter folgendem Link:
<http://www.sysmex.de/akademie/literatur/literaturliste.html>

Wir bedanken uns bei Herrn. Dr. Thomas Binder (Ulm) für fachliche Unterstützung!

Änderungen des Designs sowie Spezifikationsänderungen basierend auf fortschreitender Produktentwicklung behalten wir uns vor. Solche Änderungen werden bei Neuauflagenerscheinungen bestätigt und anhand des neuen Ausstellungsdatums verifiziert.

Sysmex Deutschland GmbH

Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Deutschland · Telefon +49 40 534102-0 · Fax +49 40 5232302 · info@sysmex.de · www.sysmex.de

Sysmex Austria GmbH

Odoakergasse 34–36, 1160 Wien, Österreich · Telefon +43 1 4861631 · Fax +43 1 486163125 · office@sysmex.at · www.sysmex.at

Sysmex Suisse AG

Tödistrasse 50, 8810 Horgen, Schweiz · Telefon +41 44 718 38 38 · Fax +41 44 718 38 39 · info@sysmex.ch · www.sysmex.ch

Die für Ihre Region zuständige Sysmex Niederlassung finden Sie unter www.sysmex-europe.com/contacts