

XTRA | 1/2019 | Themenblatt Nr. 2

## XN-Fallbeispiel

# Schwer krank oder ein Fehler des Analysesystems?

**Datum:** März 2019  
**Thema:** Hämatologie, Präanalytik  
**Initiator:** Marketing Deutschland  
**Nummer:** V1.0

Die Ergebnisse eines 65 Jahre alten männlichen Patienten ließen einen Arzt im Sommer 2018 aufschrecken: Sein Patient wies eine plötzliche, unerklärliche Leukozytose ( $37,94 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) mit Verdacht auf anormale Lymphozyten und Blasten sowie einen außerordentlich hohen Thrombozytenwert ( $730 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) auf.

Auf Anraten des Arztes wurde der Patient als Notfall zur weiteren Abklärung ins Krankenhaus eingewiesen. Die dortigen Untersuchungen zeigten jedoch ein völlig anderes Bild. Das Blutbild war unauffällig und eine akute Erkrankung bestätigte sich nicht. Der Patient konnte somit bereits nach einem Tag wieder entlassen werden. Wie war dies möglich? Wie konnten sich die Blutbildparameter innerhalb weniger Stunden derart verändern? Hatte eine falsche Ansaugung, eine unzureichende Probenmischung oder ein Fehler am Hämatologiesystem zu diesen Werten geführt, gab es eine Probenverwechslung oder steckten andere Störeinflüsse hinter diesem Phänomen? Diese Fragen galt es im Labor zu klären.

Stark auffällige Proben werden häufig durch eine Wiederhol- bzw. Reflexmessung kontrolliert, insbesondere wenn keine Vorwerte zum Patienten vorliegen. Eine Reflexmessung zieht eine Erweiterung des Messprofils nach sich, um Ergebnisse mit alternativen Methoden zu bestätigen. Für diese Probe konnte ein Fehler am Hämatologiesystem ausgeschlossen werden, da die Ergebnisse an verschiedenen Modulen reproduzierbar waren.

Der MCV von 107,4 fL ließ vermuten, dass zwischen Probenentnahme und Messung ein großes Zeitintervall gelegen haben könnte, allerdings erklärte dies nicht den auffällig hohen Thrombozytenwert von  $730 \times 10^3/\mu\text{L}$  sowie die ebenfalls stark auffälligen Scattergramme des WDF- und WNR-Kanals.

So wurde der Fall wenig später mit der Bitte um Unterstützung bei der Ursachenforschung an die Sysmex Deutschland GmbH gesandt. Der Verdacht fiel zunächst auf Interferenzen, verursacht durch eine Kryoglobulinämie. Die Scattergramme der Blutbilder dieser Patienten zeigten sehr starke Ähnlichkeit mit dem eingesendeten Befund. (Siehe Abb. 1a und 1b im Vergleich). Die Störfaktoren zeigen sich in allen Messkanälen mit einem ähnlichen Bild, die Resultate zeigen eine ähnliche Tendenz (anormal hohe WBC- und PLT-Ergebnisse). Eine Diagnostik ohne die Kenntnis von präanalytischen Einflüssen erweist sich jedoch immer als äußerst schwierig und ein komplettes Bild ergibt sich oftmals nur aus der engen Zusammenarbeit mit Labor und Einsender.

Parameter	Wert	Einheit
WBC &D	37.94 +	$10^3/\mu\text{L}$
RBC	5.03	$10^6/\mu\text{L}$
HGB	16.2	g/dL
HCT	54.0 +	%
MCV	107.4	fL
MCH	32.2	pg
MCHC	30.0 -	g/dL
PLT	730 *	$10^3/\mu\text{L}$

Tabelle 1: Patientenwerte CBC

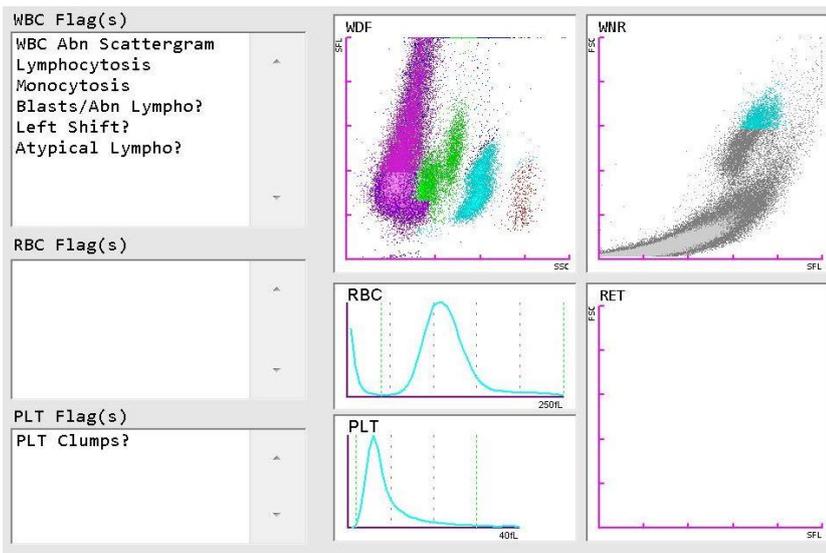


Abb. 1a: Patientenprobe mit auffälligen Scattergrammen in allen Messkanälen (links)

Kryoglobuline sind Immunglobuline (Antikörper), die bei Kälte (< 37° C) unlöslich werden und bei Wärme wieder in Lösung gehen. Es wird zwischen 3 verschiedenen Typen von Kryoglobulinen unterschieden: Typ 1, Typ 2 oder Typ 3. In den meisten Fällen liegt der Kryoglobulinämie eine chronische Hepatitis C zugrunde. Aber auch ein Morbus Waldenström, ein multiples Myelom, rheumatoide Arthritis, oder andere Infektionen z.B. mit Epstein-Barr-Virus, Toxoplasma gondii, Borrelien, Treponema pallidum (Syphiliserreger) oder Cytomegalievirus können u.a. dahinterstehen.

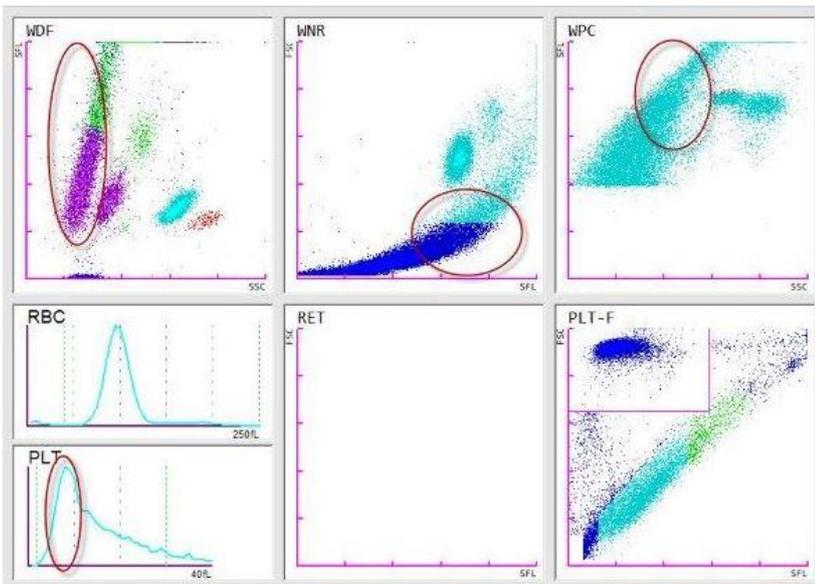
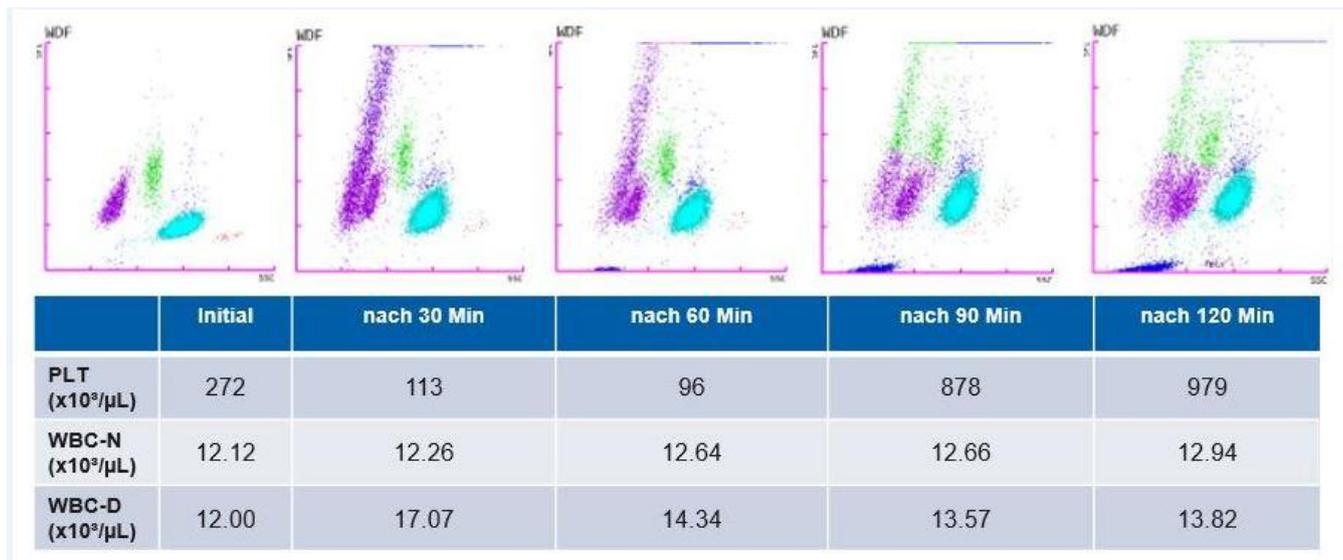


Abb. 1b: Probe eines Patienten mit bekannter Kryoglobulinämie - auffällige XN-Scattergramme in allen Messkanälen

Aus diesem Grund erfolgten parallel Recherchen im Labor: Die erste Blutabnahme erfolgte während des ersten Hausbesuches des Arztes, der die Probe einige Zeit später ungekühlt ins Labor brachte. Dadurch kam ein völlig

anderer Verdacht auf: Konnte es sein, dass die Probe durch die sommerlich hohen Temperaturen von über 36°C beim Probentransport so stark beeinflusst wurden, dass sich ein stark verändertes Bild ergab?

Sysmex startete daraufhin ein Experiment: Eine frische Blutprobe wurde initial mit unauffälligen Werten gemessen. Danach legte eine Sysmex Mitarbeiterin die Probe in ein einfaches Kästchen in den Kofferraum ihres Autos mit einer Autoinnentemperatur von circa 50° C. Alle 30 Minuten wurde nun das Blutbild am Hämatologiesystem gemessen. Bereits nach 30 Minuten konnte ein Anstieg der Leukozyten verzeichnet werden. Der Thrombozytenwert fiel zunächst ab, bevor er deutlich in die Höhe ging. Die Scattergramme zeigten dieselben Phänomene wie die des vermeintlich kranken Patienten. Die Veränderungen werden in Abbildung 2 gezeigt.



**Abb. 2:** Veränderungen der Scattergramme, sowie der PLT- und WBC-Werte einer negativen Patientenprobe, bei Lagerung im Auto mit erhöhter Temperatur in Zeitabschnitten von 30, 60, 90 und 120 Minuten nach initialer Messung.

Parallel führte auch das Labor dieses Experiment durch und konnte – abhängig von der Temperatur – ebenfalls starke Veränderungen des Blutbildes mit abnormalen Ergebnissen verzeichnen.

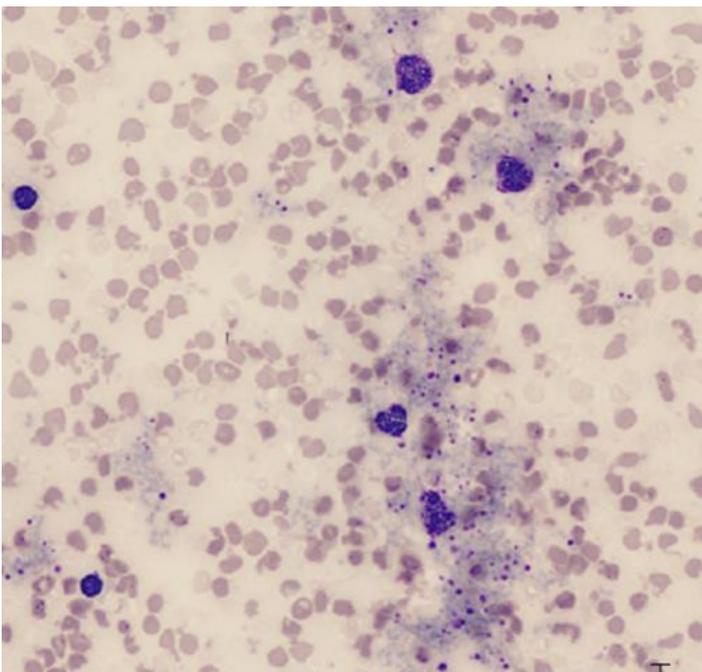
Ursächlich für diese Ergebnisse sind hitzebedingte Veränderungen der Eiweiße im Blut. Diese denaturieren bei sehr hohen Temperaturen und zeigen sich in vielen Messkanälen als Interferenz, die nicht immer zugeordnet werden können, jedoch die Werte auffällig stark beeinflussen und ernste Erkrankungen vortäuschen können. Vor allem dann, wenn die Folgediagnostik (z.B. die Beurteilung im Ausstrich) ausbleibt oder der Hinweis des Labors auf eine gealterte Probe seitens des Einsenders ignoriert wird.

Die Tabelle 2 zeigt, welche Temperaturen im Inneren des Autos bei entsprechender Außentemperatur herrschen können. Zusätzlich muss die Sonneneinstrahlung beachtet werden, wenn Blutproben ungeschützt der Sonne ausgesetzt sind.

Außentemperatur	5 Minuten	10 Minuten	30 Minuten	60 Minuten
20° C	24° C	27° C	36° C	46° C
22° C	26° C	29° C	38° C	48° C
24° C	28° C	31° C	40° C	50° C
26° C	30° C	33° C	42° C	52° C
28° C	32° C	35° C	44° C	54° C
30° C	34° C	37° C	46° C	56° C
32° C	36° C	39° C	48° C	58° C
34° C	38° C	41° C	50° C	60° C
36° C	40° C	43° C	52° C	62° C

**Tabelle 2:** Autoinnentemperatur nach 5, 10, 30 und 60 min; modifiziert; entwickelt von Dr. Andrew Grundstein, University of Georgia, US

Durch diese Kenntnisse lassen sich nun auch die Parallelen zur Kryoglobulinämie zu erklären, denn diese verursachen ebenfalls durch Bildung von Immunglobulin-Komplexen starke Interferenzen, die kaum von denen denaturierter Eiweiße zu unterscheiden sind.



**Abb. 3:** Bildausschnitt eines gefärbten Blutausstriches von einer erhitzten Blutprobe; aufgenommen mit dem Digital Imaging System DI-60

Dieses Fallbeispiel, von dem uns im Sommer 2018 mehrere Fälle gemeldet wurden, verdeutlicht sehr gut, dass für eine sorgfältige Präanalytik – von der Probenentnahme bis zur Messung – verschiedenste Faktoren wichtig sind. Sicherlich haben auch zeitweilige Temperaturerhöhungen, die schon erreicht werden, wenn an sonnigen Tagen die Proben für wenige Minuten auf der sonnigen Fensterbank stehen, Auswirkungen auf die Messergebnisse, die sich später jedoch nicht mehr nachvollziehen lassen. Es ist daher wichtig, Einsender nicht nur auf eine korrekte Probenabnahme zu schulen, sondern auch auf die korrekte Lagerung der Proben bis zum Transport hinzuweisen.

Der Patient in diesem Fall war am Ende sicherlich froh, dass sich der Verdacht auf eine ernsthafte Erkrankung nicht bestätigen ließ. Dennoch hätte der Krankenhausaufenthalt durch eine gute Präanalytik verhindert werden können.

*Wir danken dem Labor MED LaborUnion/Reichshof-Wehnrath für die freundliche Mitarbeit und Bereitstellung der Analyseergebnisse.*

*Haben Sie in Ihrem Labor ebenfalls eine Probe mit Auffälligkeiten gehabt, die sich später als Interferenz auf eine unzureichende Präanalytik zurückführen ließ? Dann senden Sie uns gerne Ihr Fallbeispiel per E-Mail an [xtra@sysmex.de](mailto:xtra@sysmex.de).*