



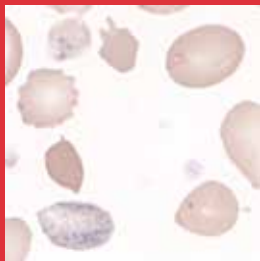
Irregularly contracted cells

Einige Laboratorien unterscheiden zwischen runden Sphärozyten und «irregularly contracted cells». Diese sind wie Sphärozyten: klein, dunkelrot und weisen keine zentrale Aufhellung auf. Ihre Konturen sind jedoch nicht rund, sondern unregelmässig. Zum Teil finden sich auch kleine Ausstülpungen. Diese Ausstülpungen können in der Spezialfärbung als «Heinz-Körper» identifiziert werden (oxidativ denaturiertes Hämoglobin welches zur Aggregatbildung führt).

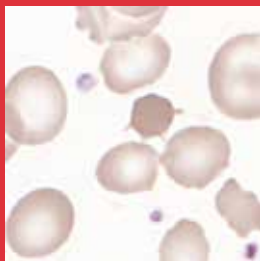
Dementsprechend sind häufige Ursachen für die Bildung von «irregularly contracted cells»:

- Hämolyse durch G6P-DH-Mangel
- Exposition mit oxidierenden Medikamenten oder Chemikalien
- Hämoglobinopathien (z.B. Hb-C, instabile Hämoglobine)

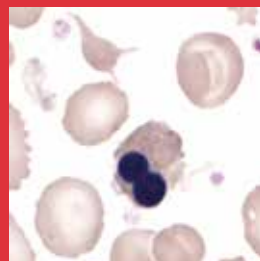
Bei der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie kann das ausgeprägt bunte Bild der vorliegenden Aniso-Poikilozytose und die Anwesenheit «irregularly contracted cells» ein wichtiger Hinweis zum Ausschluss einer hereditären Sphärozytose sein. CDA Patienten werden nicht selten zuerst als hereditäre Sphärozytose missdiagnostiziert.



a) Irregularly contracted cell



b) Akantho-Sphärozyt



c) Doppelkerner Erythroblast

Einleitung

Bei den kongenitalen dyserythropoetischen Anämien (CDA Typ I, II und III) handelt es sich um seltene, angeborene Störungen im Aufbau der Erythrozyten (in der Schweiz, Österreich und Deutschland derzeit rund 120 Patienten aus 98 Familien). Diese führt zur Bildung von atypischen, mehrkernigen Erythroblasten im Knochenmark und einer auffälligen Aniso- und Poikilozytose im peripheren Blutbild. Die Erythropoese ist ineffektiv, d.h. ein Grossteil der erythropoetischen Zellen geht bereits im Knochenmark zu Grunde. Daraus resultiert eine Anämie, ein Ikterus (Hyperbilirubinämie) mit erhöhtem Risiko für die Bildung von Gallensteinen sowie eine sekundäre Hämochromatose. Spleno- und Hepatomegalien treten häufig auf.

Die Erkrankung wird in der Regel bereits bei Neugeborenen manifest, bei mildem Verlauf kann die Diagnosestellung aber bis ins Erwachsenenalter verzögert sein. Unser aktuelles Ringversuchspräparat MQZH 2015-2, stammt von einer Patientin mit bekannter CDA Typ I nach Splenektomie.

Pathophysiologie

Je nach Typ der CDA findet man unterschiedliche Gendefekte. Bei der CDA I findet sich ein Defekt auf Chromosom 15 (15q1-q3, *CDAN1*), man versteht die genaue Funktion dieses Gens aber noch nicht. Der Defekt führt im Knochenmark zu einer gesteigerten und ineffektiven Erythropoese mit Reifungsverzögerung auf Stufe der polychromatischen Erythroblasten und Bildung von doppelkernigen (seltener mehrkernigen) Erythroblasten. Durch frühzeitigen Abbau von Erythrozyten im Knochenmark und Milz fällt vermehrt Hämoglobin zum Abbau an (Bilirubinämie, Akkumulation von Eisen). Infektionen wie z.B. Parvovirus B19 können bei CDA-Patienten eine aplastische Krise (dekompensierte Hämolyse) auslösen.

Bei den meisten Patienten führt eine Splenektomie zu einer Verringerung der Anämie (typischerweise bei der CDA II). Seltener ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Die chronische Hämolyse und allfällige Bluttransfusionen können zu einer Akkumulation von Eisen in den Organen, mit der Gefahr einer Organschädigung, führen (sekundäre Hämochromatose).

Laborbefunde

Knochenmark

- Hyperzellulär mit erythropoietischer Hyperplasie
- Vermehrt doppelkernige (selten mehrkernige) polychromatische Erythroblasten und Karyorrhexisformen

Peripheres Blutbild

Anämie (Hämoglobin zwischen 80-110 g/l)

Normochrom, anfänglich normo-, später meist makrozytär (MCV 100-120 fl)

Erythrozytenmorphologie

- Anisozytose (RDW erhöht)
- Schwere Poikilozytose (unterschiedlich geformte Erythrozyten, häufig > 50 %)
- Sphärozyten und «irregularly contracted cells»
- Makrozyten mit unregelmässigen Konturen
- Basophile Punktierung der Erythrozyten
- Cabot-Ringe
- Evt. wenige doppelkernige Erythroblasten
- Bei Post-Splenektomiestatus: Howell-Jolly-Körper, Targetzellen, Akanthozyten, Karyorrhexisformen, Erythroblasten

Retikulozyten

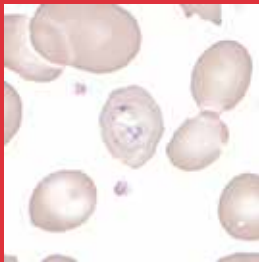
- Normale absolute und evt. erhöhte relative Retikulozytenzahlen
- Aber hyporegenerativer Retikulozytenproduktionsindex (RPI < 2.0)

Weitere Parameter

- Hämolyseparameter:
Tiefes bis fehlendes Haptoglobin, indirekte Bilirubinerhöhung
- Serum-Säure-Test (Bei CDA Typ I und III negativ, bei CDA Typ II positiv)
- Zunahme des Ferritins, gesteigerte Transferrinsättigung



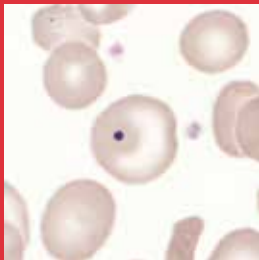
Fotos aus Ringversuch 2015-02



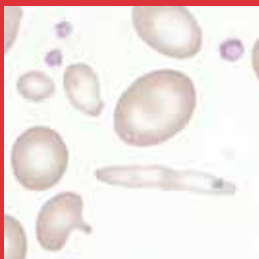
d) Cabot-Ring



e) Basophile Punktierung



f) Howell-Jolly-Körperchen



g) Poikilozytose

Automatisiertes Blutbild

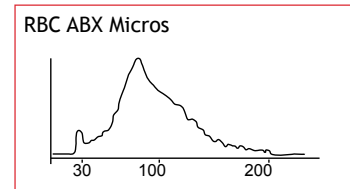
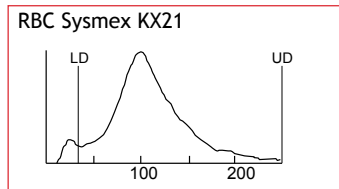
Die EDTA-Probe der Patientin wurde auf einem grösseren Automaten (ADVIA) und auf zwei Hämatologie Kleingeräten (Sysmex KX21 und ABX Micros CRP 200) gemessen. Diese Kleingeräte werden typischerweise im Praxislabor eingesetzt. Sind die Geräte in der Lage, die kleinen Erythrozyten von Thrombozyten zu unterscheiden?

Die Kleingeräte können Zellen nur aufgrund ihrer Grösse unterscheiden. In der Regel funktioniert dieses Verfahren sehr gut. Kommt es bei der Messung zu ungewöhnlichen Kurvenverläufen, geben die Geräte zusätzliche Warnhinweise (Flags) aus. Zusammen mit den Histogrammen (Kurven) ermöglichen diese Flags eine Abschätzung, ob die gemessenen Werte plausibel sind. Ist dies nicht der Fall, kann eine Weitersendung der Probe an ein externes Labor nötig sein. Grössere Automaten, wie der ADVIA, messen z.B. die Thrombozytenwerte mit einer anderen Messmethode.

Erythrozyten Histogramm (RBC)

Die Histogramme der beiden Kleingeräte zeigen, wieviele Partikel mit einem bestimmten Volumen gezählt werden.

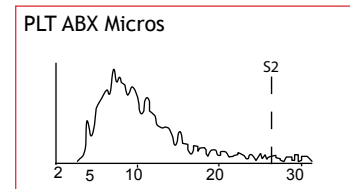
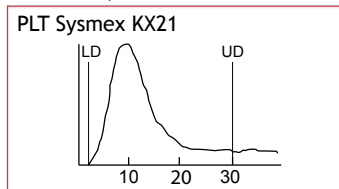
- Beim Sysmex KX21 werden die Grenzen (Diskriminatoren) anhand der Form der Kurve variabel gesetzt. Hier liegt der untere Diskriminator (LD) bei 30 fl, der obere bei 250 fl (UD).
- Der Messbereich, welcher den Erythrozyten zugewiesen wird, liegt beim ABX Micros immer fix zwischen 30 und 300 fl.



Thrombozyten Histogramm (PLT)

Die Thrombozytenmessung erfolgt im gleichen Messkanal wie die der Erythrozyten. Das Thrombozytenhistogramm stellt einen vergrösserten Ausschnitt aus dem 0-30 fl Bereich des Erythrozytenhistogramms dar.

- Beim Sysmex KX21 werden die Diskriminatoren (LD und UD) variabel zwischen 1 fl und 40 fl gesetzt.
- Beim ABX Micros werden Partikel von 2 fl bis zu einer variablen oberen Grenze als Thrombozyten gezählt. Im Histogramm der Probe H3B sieht man die variable obere Grenze (Diskriminator S2) bei etwa 28 fl.



Diskussion

Die sehr kleinen Erythrozytenformen konnten bei den zwei Kleingeräten nicht von normalen Thrombozyten unterscheiden werden. Dies führte bei beiden zu einer falsch hohen Thrombozytenmessung. Die Geräte haben jedoch das Messproblem erkannt:

- Der Sysmex KX21 erkennt eine auffällig hohe Partikelzahl beim unteren Ec-Diskriminator (LD). Er setzt deshalb den Warnhinweis «RL*» (Verdacht auf Riesenplättchen, Mikro-Erythrozyten, Thrombozytenaggregate) bei allen Parametern des roten Blutbildes und bei den Thrombozyten.
- Der ABX Micros erkennt, dass mehr Partikel als normal zwischen 18-25 fl liegen. Er zeigt den Warnhinweis «PLT Flags : SCH» an (Schistozyten (Ec-Fragmente) oder Thrombozytenaggregate, Thrombozytenresultat unglaubwürdig)

Deshalb ist es wichtig, die Messwerte durch das Laborpersonal zu validieren, bevor diese an den Arzt übermittelt werden.

	ADVIA	Sysmex KX21	ABX Micros	Referenzbereich
Leukozyten	6.05	6.3	6.1	4.0-10.0 G/l
Erythrozyten	2.53 ↓	2.4 ↓	2.39 ↓	f 4.2-5.4 T/l
Hämoglobin	95 ↓	93 ↓	90 ↓	f 120-160 g/l
Hämatokrit	0.27 ↓	0.27 ↓	0.26 ↓	f 0.37-0.47 l/l
MCV	108.7 ↑	111.7 ↑	107.1 ↑	81-100 fl
MCH	37.5 ↑	38.8 ↑	37.5 ↑	28.0-34.0 pg
MCHC	345	347	350	300-360 g/l
RDW CV	27.4 ↑	29.7 ↑	10.9	< 16 %
Thrombozyten	527 ↑	668 ↑	645 ↑	150-450 G/l

Impressum

Autorin Annette Steiger
Fotografie Dr. Roman Fried

Fachliche Beratung
K.Schreiber, Dr. J. Goede, Klinik für
Hämatologie, Universitätsspital Zürich