



Wann muss an eine Pseudothrombozytopenie gedacht werden?

Findet sich bei einem Patienten/ einer Patientin bei der Analytik eine tiefe Thrombozytenzahl, ohne dass eine entsprechende klinische Erklärung dafür bzw. Zeichen einer hämorrhagischen Diathese vorliegen, muss an eine Pseudothrombozytopenie durch EDTA gedacht werden.

Zusätzliche Hinweise auf grosse Thrombozytenaggregate können hier die Histogramme und Flags des Hämatologiegerätes liefern.

Einfluss der Proben temperatur auf die EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenien

Die das Phänomen auslösenden Antikörper sind häufig vom Kälteantikörpertyp. Aufgrund ihres Reaktionsoptimums von 0-4 Grad Celsius ist deren Wirkung ausgeprägter je stärker abgekühlt eine Blutprobe bei der Analyse ist.

Dieser Einflussfaktor ist je nach Labortyp stärker zu gewichten. In Arztpraxen und Ambulatorien wo die Blutproben in der Regel innerhalb kürzester Zeit nach Entnahme analysiert werden, ist der Effekt kleiner was mit ein Grund sein kann, weshalb diese Pseudothrombozytopenien im Arztpraxisbereich seltener beobachtet werden. Im Spital- oder Privatlabor mit seinen in der Regel längeren Transportwegen ist der Effekt der Probenabkühlung vor Analyse stärker.

Aufgrund dieser Tatsache ist bei der Weiterabklärung der Pseudothrombozytopenie neben Testung mit alternativen Antikoagulantien auch auf eine möglichst geringe Abkühlung der Blutprobe zu achten.

Pseudothrombozytopenie

Einleitung

Von einer Pseudothrombozytopenie spricht man, wenn die Thrombozytenmessung in vitro eine Thrombozytopenie ergibt, welche in vivo nicht vorliegt. Mögliche Ursachen für solche Fehlmessungen sind neben abnorm grossen Thrombozyten, die meist krankheitsbedingt sind, auch Thrombozytenaggregate oder die Anlagerung von Thrombozyten an Leukozyten (Thrombozyten-satellitismus). Diese letzteren zwei Phänomene haben keinen Krankheitswert. Das Risiko im klinischen Alltag besteht darin, dass die Fehlinterpretation des Thrombozytenwertes zu unnötigen weiteren Abklärungen oder Behandlungen führen kann.

Unser Ringversuchspräparat 2019-02 H3B stammt von einer 77-jährigen Patientin mit einer, als Begleitbefund festgestellten, EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie.

Ursachen für Pseudothrombozytopenien

Riesenthrombozyten

Diese haben einen Krankheitswert und treten gehäuft bei angeborenen Störungen (z.B. May-Hegglin-Anomalie), aber auch im Rahmen von myelodysplastischen Syndromen und myeloproliferativen Neoplasien auf.

Thrombozytenaggregate und Thrombozytensatellitismus

Die Verwendung von Antikoagulantien, meist EDTA, kann zur Bildung von Thrombozyteaggregaten oder selten zur rosettenförmigen Anlagerung von Thrombozyten an Leukozyten (Satellitismus, selten) führen.

Wie kommt es trotz Antikoagulans zur Thrombozytenaggregation?

Für die Messung der hämatologischen Parameter, so auch der Thrombozyten, wird normalerweise das Antikoagulans EDTA (Ethylendiaminetetraacetat) eingesetzt. EDTA bildet mit Kalziumionen als Zentralatom irreversible Komplexe. So wird die Funktion des Kalziums in der Blutgerinnung ausschaltet und die Blutprobe ungerinnbar gemacht. Bei ca 1 auf 1000 Menschen kommt es in EDTA-antikoagulierten Blutproben trotzdem zur Thrombozytenaggregation und damit zur Fehlmessung der Thrombozytenzahl in der Impedanzmessung.

Der Effekt wird am häufigsten bei Verwendung von EDTA beobachtet, seltener aber auch bei anderen in vitro-Antikoagulantien wie Citrat und Heparin. Dies kann die Weiterabklärung mittels dieser zwei alternativen Antikoagulantien erschweren.

Ursache für die EDTA-induzierte Pseudothrombozytopenie dürfte die Freilegung von Proteinen an der Thrombozytenoberfläche durch EDTA sein. An diese Proteine (GPIIb/IIIa-Komplex, Rezeptoren für Fibrinogen und von Willebrand Faktor) können in der Folge Antikörper binden und dadurch eine Thrombozytenaktivierung und eine Aggregation auslösen. Häufig stammen diese Antikörper aus dem Spektrum der Kälteantikörper.

Wie kann eine EDTA-induzierte Pseudothrombozytopenie festgestellt und ein korrekter Thrombozytenwert gemessen werden?

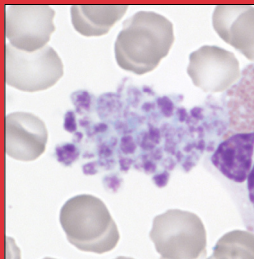
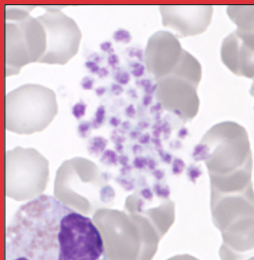
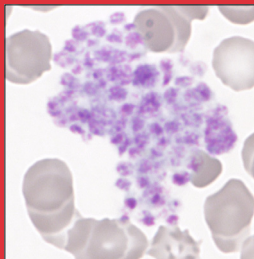
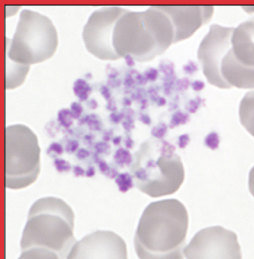
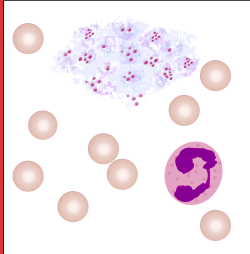
Hinweise für eine EDTA-induzierte Pseudothrombozytopenie sind:

1. Feststellung einer Thrombozytopenie bei Messung von EDTA-Blut ohne entsprechende klinische Korrelation (z.B. Zeichen einer hämorrhagischen Diathese) und nach Ausschluss von präanalytischen Fehlern wie langsame kapilläre Blutentnahme, Röhrchen-Überfüllung oder ungenügende Mischung des Röhrchens nach der Blutentnahme.
2. Auftreten von **Veränderungen des Thrombozytenhistogramms oder Flags** im Hämatogramm Mikroskopischer Nachweis von **grossen Thrombozytenaggregaten in den EDTA-Blut Ausstrichen** (häufig am oberen und unteren Ausstrichrand).
3. **Messung höherer Thrombozytenwerte in Heparin- oder Citrat-antikoagulierten Proben.**
4. **Messung höherer Thrombozytenwerte in Spezialröhrchen mit alternativem Antikoagulans** (z.B. „Thromboexact®“ von Sarstedt).
5. **Fortschreitende Verminderung der Thrombozytenzahl mit zunehmender Abkühlung der Blutprobe.** Dieser Effekt ist oft zu beobachten, da die betreffenden Antikörper häufig vom Kälteantikörpertyp sind und deshalb ein Reaktionsoptimum von 0-4 Grad Celsius auf weisen.



Thrombozytenaggregate bei EDTA-induzierter Thrombozytopenie

Auffallend grosse, häufig am oberen und unteren Ausstrichrand sowie in der Fahne liegende Aggregate.

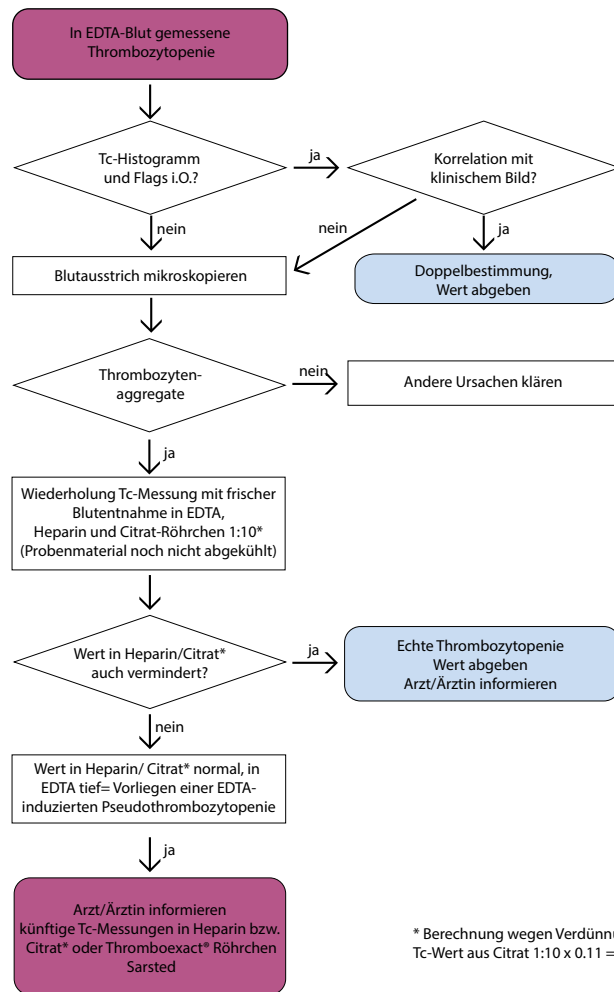


Impressum
Autorin Annette Steiger
Fotografie Dr. Roman Fried

Fachliche Beratung
C. Hviid, Dr. C. Widmer, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Dr. J. Goede, Hämatologie, Kantonsspital Winterthur

© 2019 Verein für medizinische Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Flussdiagramm zur Abklärung einer Thrombozytopenie



* Berechnung wegen Verdünnung:
Tc-Wert aus Citrat 1:10 x 0.11 = effektiver Tc Wert

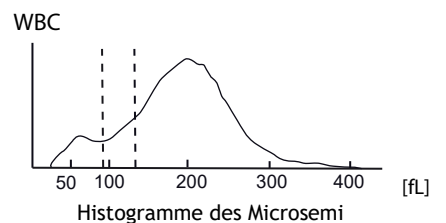
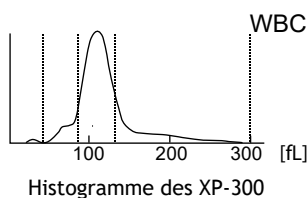
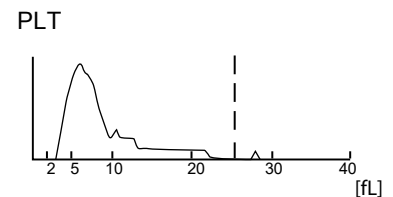
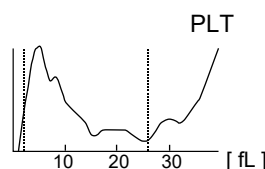
Histogramme MQ 2019-2 H3B

Bei der aktuellen Probe haben wir aus dem EDTA-Blut eine Thrombozytenkonzentration von 22 G/l gemessen, aus dem Heparin-Blut waren es 242 G/l.

Bei den 3-part Hämatologie-Automaten können Thrombozytenaggregate zu einer Erhöhung der Thrombozytenkurve auf der rechten Seite und/oder zu einer Erhöhung der WBC-Kurve auf der linken Seite führen.

Bei den von uns verwendeten Geräten gab es nur beim Sysmex XP-300 eine Veränderung im Thrombozyten-Histogramm. Das Gerät hat dazu das PL Flag angegeben, das auf Kryoglobuline oder auf Erythrozytenfragmente hinweist. Bei der Verteilungsbreite der Thrombozyten erscheint das DW-Flag, das auf eine erhebliche Anisozytose hinweist. Das MP-Flag, das eigentlich auf Thrombozytenaggregate hinweisen sollte, erschien nicht.

Beim Mythic und beim Microsemi haben wir nichts spezielles beobachtet. Das Beispiel zeigt, dass man sich nicht immer auf die Warnmeldungen verlassen kann. Entscheidend ist in solchen Fällen die medizinische Validation der Resultate.



Histogramme des XP-300

Histogramme des Microsemi