

## Der Fall des Halbjahres: Thrombozytose bei essenzieller Thrombozythämie (ET)

Xtra Vol. 16.1 | 2012 | Nr. 5

Der Fall des Halbjahres zeigt Ihnen wieder ein Fallbeispiel aus dem XE-5000 Case Manager. Der erste Teil erläutert Ihnen die Hintergründe des Case Managers, während Sie im zweiten Teil die Originaldaten aus der Anzeige des XE-5000 Case Managers vorgestellt bekommen – übersetzt ins Deutsche.

### Teil I: Der XE-5000 Case Manager

Neuere Hämatologiegeräte liefern eine Vielzahl an neuen Analysenparametern. Behandelnde Ärzte kostet es daher manchmal einiges an Aufwand, sich in der Datenflut zurecht zu finden und die für den jeweiligen Patientenfall relevanten Parameter sofort richtig zu selektieren und zu interpretieren. Hinzu kommt, dass die Bedeutung mancher neuer Parameter für die Diagnose und ggf. auch für die Therapieüberwachung vielleicht noch gar nicht hinreichend bekannt ist. Sowohl ein gutes Zusammenspiel als auch eine klare Kommunikation zwischen dem Labor und der Klinik werden daher immer bedeutender. Fast immer ist das Ziel eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik; zum einen, weil viele Erkrankungen eine schnelle therapeutische Reaktion erfordern, aber andererseits spielt auch der ökonomische Aspekt eine Rolle.

Der Sysmex XE-5000 Case Manager verkörpert ein völlig neues Konzept, indem er eine herausragende analytische Messtechnologie erstmals mit fallbezogenen klinischen Informationen verknüpft. Einzelne Analysenergebnisse werden dabei nicht isoliert betrachtet, sondern im Zusammenhang mit anderen Hämatologieparametern mit Hilfe eines ausgeklügelten Regelwerkes ausgewertet. Tritt eine für ein Krankheitsbild spezifische Konstellation hämatologischer Parameter bei einer Blutprobe auf, wird der Anwender durch eine Bildschirmmeldung benachrichtigt und kann sich anhand eines hierzu passenden Beispielfalles genauer informieren. Der angezeigte Beispielfall und die dazugehörigen Informationen dienen daher dem Laborarzt und dem Kliniker als eine Art diagnostisches Hilfswerkzeug, das den Kliniker bei der Beurteilung der Laborergebnisse und der Diagnosefindung aktiv unterstützen kann. Es erleichtert die Aufgabe, komplexe Befundkonstellationen zu berücksichtigen und sich zusätzlich mit der diagnostischen Aussage neuer hämatologischer Parameter (z. B. dem Anteil unreifer Thrombozyten, IPF) vertraut zu machen. So ist das Labor in der Lage, dem Kliniker schnelle und – auch ohne weitere Hintergrundinformationen – entscheidende Hinweise zu geben, welche Erkrankung womöglich schon anhand des Blutbildes vermutet werden könnte.

# Thrombozytose bei essenzieller Thrombozythämie (ET)

## Fallbeispiel 6

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-  
erkrankung

1

**Achtung!**  
Hierbei handelt es sich nur  
um ein Beispiel, das keine realen  
Patientendaten darstellt.

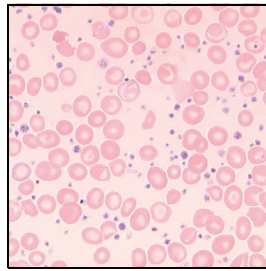
Alle Fälle wurden von der  
Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

# Zusammenfassung

## Verdacht auf Thrombozytose bei essenzieller Thrombozythämie (ET)

### Bei diesem hämatologischen Befund ...

- Keine Daten aus einer klinischen Vorgeschichte des Patienten
- Extreme Thrombozytose
- Erhöhte oder normale unreife Thrombozytenfraktion in absoluten Zahlen
- Normale unreife Thrombozytenfraktion in Prozent (IPF%)
- Keine mikrozytären Erythrozyten (RBC) oder Fragmentozyten
- Normaler Hämatokritwert
- Leicht erhöhte Leukozytenzahl



1 Thrombozytose

### .... ist wichtig zu untersuchen

Handelt es sich um eine reaktive Thrombozytose infolge einer myeloproliferativen Erkrankung oder um eine Pseudothrombozytose durch Vorhandensein von Bakterien, mikrozytären Erythrozyten oder Fragmentozyten?

### Hintergrund

Die Feststellung einer deutlich erhöhten Thrombozytenzahl (PLT) in Verbindung mit einer absoluten Erhöhung der IPF# bei normaler IPF% in Abwesenheit von Fragmentozyten oder mikrozytären RBC deutet auf eine unkontrolliert gesteigerte Thrombozytenproduktion des Knochenmarkes hin.

# 6

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

# Fallbeispiel

2

Achtung!  
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

# Fallbeispiel

# 6

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-  
erkrankung

## Fallgeschichte

Eine 60jährige Patientin wurde mit einer plötzlichen schweren Lungenembolie auf die Intensivstation eingewiesen. Bei der Untersuchung wurde eine Splenomegalie festgestellt.

## Diagnostische Situation

Einziges auffälliges Ergebnis der hämatologischen Untersuchung war ein Thrombozytenwert von  $1.650 \times 10^9/L$ . Die übrigen Werte des Blutbildes waren mit Ausnahme eines leicht erhöhten Leukozytenwertes (WBC) unauffällig.

## Fragestellung

Handelt es sich bei dieser extremen Thrombozytose um eine reaktive Thrombozytose infolge einer myeloproliferativen Erkrankung wie z. B. chronische myeloische Leukämie (CML), Polycythaemia vera (PV) oder essenzielle Thrombozythämie (ET)? Oder handelt es sich um eine Pseudothrombozytose verursacht durch mikrozytäre RBC oder Fragmentozyten?

## Problemlösung

Die Werte der Fragmentozyten (FRC) und unreifen Thrombozyten (IPF) können durch Zählung aus einer Blutprobe im Rahmen der Blutbildanalyse (CBC) ermittelt werden. Die Analyse erfolgt vollautomatisch, Ergebnisse stehen in weniger als einer Minute zur Verfügung. Da der MCV-Wert (mittleres korpuskuläres Volumen) innerhalb des Referenzbereichs liegt und keine Fragmentozyten (FRC) nachgewiesen werden, handelt es sich nicht um einen falsch-hohen Thrombozytenwert aufgrund mikrozytärer RBC oder Fragmentozyten. Die Kombination aus extremer Thrombozytose ( $>1.000 \times 10^9/L$ ) und einer erhöhten oder normalen unreifen Thrombozytenfraktion (absoluter IPF-Wert, IPF#) in Verbindung mit offenkundig erhöhten Leukozyten (WBC) und normalen Hämatokritwerten (HCT) erhärtet die Verdachtsdiagnose auf myeloproliferative Erkrankung, ET.

## Ergebnisse

Neben der auffälligen Thrombozytose wiesen die Blutbildparameter der Patientin einen erhöhten absoluten IPF-Wert von  $66 \times 10^9/L$  auf, normale Werte für Fragmentozyten (0,14 %), MCV (95 fL), WBC ( $10.8 \times 10^9/L$ ), HCT (0,35 L/L) sowie eine normale Ferritinkonzentration (315 ng/mL). Im peripheren Blutausstrich der Patientin zeigte sich eine signifikante Thrombozytose mit zahlreichen Riesenthrombozyten und einigen Megakaryozytfragmenten.

## Resultat

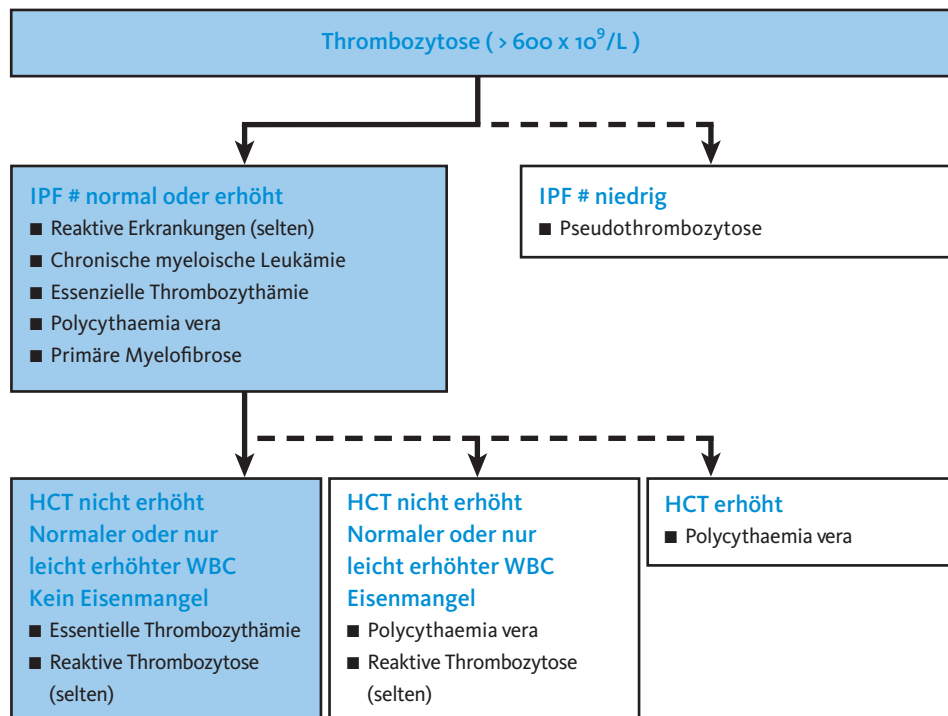
Die Diagnose Essenzielle Thrombozythämie bestätigte sich, verschärft durch das mehrfache Auftreten thrombotischer Ereignisse. Die endgültige Diagnose erfolgte mittels Knochenmarkuntersuchung. Hierbei zeigte sich als einziger abnormer Befund eine hyperaktive Megakaryozytopoese, das Philadelphia-Chromosom sowie das BCR-ABL-Fusionsgen wurden nicht nachgewiesen, so dass eine chronische myeloische Leukämie (CML) ausgeschlossen werden konnte. Bei der Molekularanalyse zeigte sich, dass die Patientin JAK2-positiv ist (Mutation des Janus-Kinase-2-Gens).

3

Achtung!  
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der  
Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

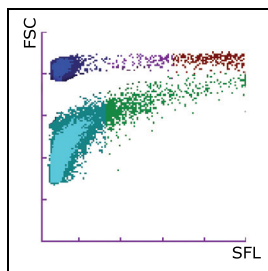
# Differenzialdiagnose



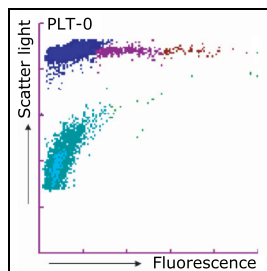
# Laborergebnisse

Die Patientin zeigte eine auffällige Thrombozytose mit einem Thrombozytenwert von  $1.650 \times 10^9/L$ , einem erhöhten IPF-Wert von  $66 \times 10^9/L$ , einem fast normalen WBC-Wert von  $10,8 \times 10^9/L$  und normale Werte im Hinblick auf Fragmentozyten (0,14 %), MCV (95 fL) und HCT (0,35 L/L). Die Ferritinkonzentration (315 ng/mL) war normal, ein konkomitierender Eisenmangel wurde daher ausgeschlossen. Der Ausschluss von Eisenmangel ist wichtig, da dieser eine zugrundeliegende Polycythaemia vera verschleiern könnte.

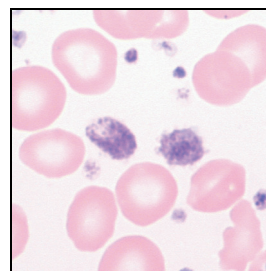
Das PLT-O Scattergramm des automatischen Analysegerätes zeigt ein auffälliges Ergebnis für die IPF-Parameter (2a), welches bei gesunden Personen weniger ausgeprägt ist (2b). Grund sind die unreifen Thrombozyten, wie im Blutausstrich (2c) ersichtlich.



2a PLT-O Scattergramm der Patientin mit ausgeprägter IPF



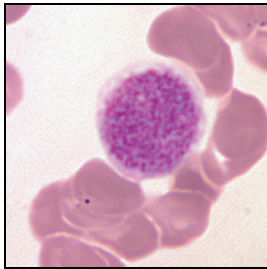
2b PLT-O Scattergramm eines gesunden Menschen



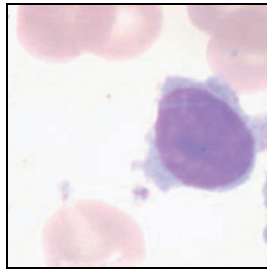
2c Unreife Thrombozyten im Blutausstrich

# Laborergebnisse

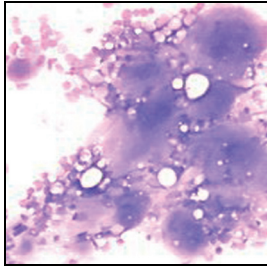
Der periphere Blutausstrich zeigt eine signifikante Thrombozytose mit zahlreichen Riesenthrombozyten (3a) und einigen Megakaryozytfragmenten (3b). Das Knochenmark war hyperzellulär mit deutlich vermehrten Megakaryozyten (3c) und Anzeichen einer Dysplasie (3d).



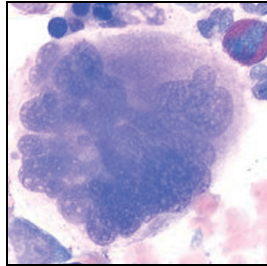
3a Unreife Riesenthrombozyten



3b Megakaryozytfragmente



3c Hyperzelluläres Knochenmark mit einem Übergewicht an Megakaryozyten



3d Riesenmegakaryozyten

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse 2/2

Grund-erkrankung

# Grunderkrankung

## Myeloproliferative Neoplasie (MPN)

Myeloproliferative Neoplasien sind Bluterkrankungen, die von entarteten, sich übermäßig vermehrenden hämatopoetischen Stammzellen (Knochenmarkzellen) ausgehen. Die Inzidenzrate liegt bei 6 bis 10 Neuerkrankungen p. a. pro 100.000 Einwohner. Charakteristisches Kennzeichen dieser proliferativen Störungen ist stets eine übermäßige Zellproduktion des Knochenmarkes. Splenomegalie und Hepatomegalie sind klinische Manifestationen, die auftreten, wenn diese überproduzierten Blutzellen sequestriert und in den peripheren Blutkreislauf ausgeschleust werden.

Um den Krankheitsverlauf vorhersagen zu können und eine für den individuellen Patienten geeignete Therapie einzuleiten, wird diese facettenreiche Gruppe chronischer Bluterkrankungen je nach Zelllinie in eine Reihe Subgruppen unterteilt. Die aktuelle WHO-Klassifikation der myeloproliferativen Neoplasien (Rev. 2008) unterscheidet acht eigenständige Entitäten:

WHO-Klassifikation 2008
Chronische myeloische Leukämie (CML) [Philadelphia-Chromosom-positiv]
Chronische Neutrophilen-Leukämie (CNL)
Polycythaemia vera (PV)
Primäre Myelofibrose (PMF)
Essenzielle Thrombozythämie (ET)
Chronische eosinophile Leukämie, nicht weiter spezifiziert (CEL, NOS)
Mastozytose (verschiedene Formen)
Myeloproliferative Neoplasie, nicht klassifizierbar (MPN, U)

# 6

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 1/2

Fallbeispiel

7

**Achtung!**  
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH



# Grunderkrankung

## Essenzielle Thrombozythämie (ET)

Die essenzielle Thrombozythämie (ET) ist eine klonale Stammzellenkrankheit, die in erster Linie die Megakaryozytenproduktion betrifft. Zu den charakteristischen Merkmalen gehören ausgeprägte Knochenmarkhyperplasie mit verstärkter Neubildung von Megakaryozyten, auffällige periphere Thrombozytose ( $\geq 450 \times 10^9/L$ ) sowie Neigung zu Thrombosen und Hämorrhagie. Das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose liegt in der Regel bei 50–60 Jahren, 20 % der Patienten sind jedoch jünger als 40 Jahre. Obgleich schon seit langem als klinische Entität anerkannt, stützt man sich bei der Diagnose von ET noch immer auf den Ausschluss reaktiver und anderer myeloproliferativer Störungen. Das Risiko, dass eine ET bei nicht behandelten Patienten zu einer AML (akute myeloische Leukämie) entartet, scheint gering zu sein, liegt bei behandelten ET-Patienten jedoch höher. Da die WHO-Diagnosekriterien für ET 2008 überarbeitet wurden, die meisten Studien jedoch auf den Vorgängerklassifikationen basieren, die Entitäten einschlossen, welche nicht länger unter die ET-Klassifikation fallen, müssen alle Veröffentlichungen zu Prognosen und sonstigen klinischen Aspekten sorgfältig überprüft werden.

Wird ein erhöhter Thrombozytenwert festgestellt, sind zunächst die Grunderkrankungen auszuschließen, die mit einer reaktiven Thrombozytose assoziiert werden. Diese Erkrankungen können manifest oder okkult (maskiert) sein und Eisenmangelanämie, anatomische (nach Splenektomie) oder funktionelle Asplenie, metastasierendes Karzinom, Trauma einschließlich OP-Trauma, akute Blutung und zahlreiche infektiöse und entzündliche Prozesse einschließen. Ist eine Ursache für eine reaktive Thrombozytose nicht ohne Weiteres ersichtlich, deuten eine erhöhte CRP-Konzentration (C-reaktives Protein), eine erhöhte ESR (Erythrozytensedimentationsrate) oder ein erhöhter Fibrinogenspiegel auf okkulte entzündliche Prozesse hin. Im nächsten Schritt wäre es wichtig, eine klonale Thrombozytose auszuschließen, die mit jeder der anderen myeloproliferativen Neoplasien assoziiert wird.

WHO Diagnosekriterien für ET 2008	
1.	Anhaltend erhöhte Thrombozytenzahl $> 450 \times 10^9/L^*$
2.	Knochenmarkbiopsie: Megakaryozyten-Proliferation im Knochenmark mit erhöhter Anzahl vergrößerter Megakaryozyten. Keine erhöhte Aktivität (oder Linksverschiebung) der Granulozytopoese oder Erythrozytopoese.
3.	Nichterfüllung der WHO-Kriterien für andere myeloproliferative Neoplasien, insbesondere Polycythaemia vera (PV), Primäre Myelofibrose (PMF), <i>BCR-ABL1</i> -positive chronische myeloische Leukämie (CML) oder für myelodysplastische Syndrome.
4.	Nachweis einer <i>JAK2-V617</i> -Punktmutation oder anderer klonaler Marker oder, wenn keine solchen Marker vorliegen, fehlende Nachweise für eine reaktive Thrombozytose.

\* Als zusätzliche Absicherung gegen reaktive Thrombozytose verwendet der Case Manager noch den alten Cut-Off-Wert von  $\geq 600 \times 10^9/L$ .

# 6

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung 2/2

8

Achtung!  
Hierbei handelt es sich nur um ein Beispiel, das keine realen Patientendaten darstellt.

Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.  
© 2010 by Sysmex Europe GmbH