

Pseudothrombozytopenie – Pseudothrombozytose

Pseudothrombocytopenia – pseudothrombocytosis

E. Späth-Schwalbe, H. Heimpel

Abteilung Innere Medizin III, Medizinische Klinik, Universitätsklinik Ulm

Zusammenfassung:

Heute gebräuchliche Geräte zur automatischen Blutzellzählung erkennen und unterscheiden Blutzellen aufgrund ihrer Größe. Partikel, deren Größe im üblichen Bereich von Blutzellen liegt, Blutzellen mit einer Größe außerhalb des typischen Bereichs der jeweiligen Zellart sowie Zellaggregate können zu Bestimmungsfehlern führen, die unerkannt erhebliche klinische Konsequenzen nach sich ziehen können.

Anhand von Kasuistiken werden häufigere (Pseudothrombozytopenie) und seltene (Pseudothrombozytose) Artefakte bei der automatisierten Thrombozytenzählung dargestellt. Einfache Maßnahmen wie lichtmikroskopische Betrachtung eines Blutausstriches, oder Wechsel des Antikoagulanz zur Blutabnahme bei niedriger Plättchenzahl in der maschinellen Zählung, helfen Fehlbestimmungen zu identifizieren und zu vermeiden.

Schlüsselwörter:

Thrombozytenzählung, Pseudothrombozytopenie – Pseudothrombozytose – Zytoplasmafragmente

Summary:

Electronic blood cell counters recognize and discriminate blood cells according to their size. Spurious cell counts by electronic counting machines may derive from particles with a size in the range of normal blood cells, from blood cells of abnormal size and from cell agglutination. Unawareness of spurious cell counts may have serious consequences.

Here, by means of case reports, we discuss rare (spurious elevated platelet count) and not so rare (pseudothrombocytopenia) laboratory artifacts occurring with automated blood cell counts. Simple methods, like examination of a stained blood smear or using another anticoagulant instead of EDTA in the case of an unexpected, very low platelet count, may help to recognize and avoid erroneous blood cell counts by automated cell counters.

Keywords:

Platelet count – pseudothrombocytopenia – pseudothrombocytosis – spurious platelet count – cytoplasmatic fragments

Einleitung

Die Thrombozytenzahl wird heute überwiegend mit Hilfe automatisierter Partikelzählgeräte bestimmt. Die Zählung beruht entweder auf der Messung von elektrischen Widerstandsveränderungen (Impedanz-Prinzip), die von Teilchen beim Durchgang durch eine kleine Kapillaröffnung hervorgerufen werden (z.B. Geräte der Firmen Coulter und Sysmex), oder der dabei verursachten Streuung eines gebündelten Licht- oder Laserstrahls (z.B. Geräte der Firmen Ortho und Technicon). Die Widerstandsänderung bzw. die Lichtstreuung ist hierbei proportional zur Partikelgröße. Hierauf basiert die Ermittlung von Größen, Verteilungskurven und die Unterscheidung einzelner Blutzellen, z.B. von Thrombozyten und Erythrozyten. Die genannten

Methoden sind hinsichtlich Schnelligkeit und Meßgenauigkeit den Zählkammermethoden weit überlegen, können aber in einigen Fällen zu vollkommen falschen Werten führen (1). Die Bestimmung falsch niedriger Werte durch Thrombozytenaggregation in vitro bezeichnet man als Pseudothrombozytopenie, die Bestimmung falsch hoher Werte durch die Präsenz von Partikeln, die ähnlich groß wie Thrombozyten sind, als Pseudothrombozytose. Diese von Patientenvariablen abhängigen Analysefehler können unerkannt zu unnötigen diagnostischen Maßnahmen und falschen Therapieentscheidungen führen. Obwohl beide Phänomene schon mehrfach beschrieben wurden, zeigt die Erfahrung, daß sie nicht selten längere Zeit nicht erkannt werden. Wir möchten deswegen die Problematik

Enzygnost® Hepatitis-B-Teste / Behring ELISA-Prozessoren II/III

Perfektion in Vollendung



Das vollkommene Analysenteam von Behring! Hepatitis-B-Reagenzien und ELISA-Prozessoren.

Das Analysenteam bietet:

- Die vollständige Hepatitis-B-Palette, Enzygnost® HB_s Ag monoclonal, Anti-HB_s micro, Anti-HBc monoclonal, Anti-HBc IgM, HBe, Anti-HBe in bewährter Behring Qualität und höchster Präzision.
- Flexibilität in der Anpassung an das Labor durch unterschiedliche Analyzer für alle Serienlängen.
- Enorme Sicherheitsvorteile durch Barcode-Identifizierung von Mikrotitrationsplatten, Einzelriegeln und Reagenzien.
- Vereinfachtes Handling durch weitgehende Automatisierung und geringe Zahl an Arbeitsschritten.

BD 096330

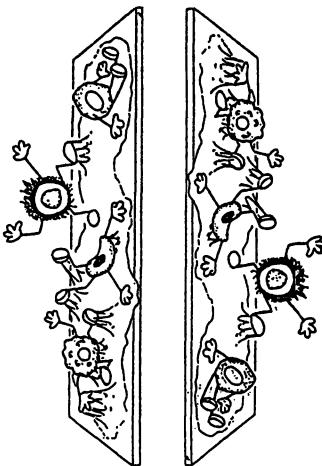
Behringwerke AG
Postfach 11 40, 3550 Marburg/Lahn

Behringwerke AG
Med. Information und Verkauf
Postfach 1212
6237 Liederbach 1



Adhäsions- objektträger

Zur Verankerung lebender Zellen ohne Verlust von Antigenität und Funktionalität.



- Ideal zur Untersuchung von
 - Oberflächenantigenen
 - Intrazellulären Antigenen
 - Immunzytochemischen Methoden
 - Morphologischen Eigenschaften
- Geeignet für verschiedenste Techniken
- Dauerhafte Dokumentation

Fordern Sie Ihr kostenloses Muster an:

Telefon (089) 31 88 41 48



**BIO-RAD
Laboratories GmbH**

Klinische Diagnostik
Heidemannstraße 164
D-8000 München 45
Telefon (089) 31 88 41 40
Telefax (089) 31 88 41 00

Neuausgabe

Mit diesem Buch können Sie Ihr Wissen über Bluthochdruck auf den neuesten Stand bringen. Es vermittelt in sehr verständlicher und übersichtlicher Weise den aktuellen Wissensstand über Definition, Ursachen, Verlauf, Komplikationen und Behandlungsmöglichkeiten der Hypertonie. Eine bebilderte Darstellung der derzeit empfohlenen Ernährung bei Hypertonie bildet einen wichtigen Teil des Buches.

Das Besondere an diesem Buch für Patienten ist jedoch die um-

*Wie
behandle
ich meinen
Bluthochdruck*

Von Ingrid Mühlhäuser, Ulrike Dijurgeit und Peter T. Sawicki

fassende Beschreibung der modernen medikamentösen Behandlung des Bluthochdrucks, die dem Patienten eine verständliche Übersicht vermittelt. Kapitel über Sport und Stress bei Bluthochdruck, Schwangerschaft und Bluthochdruck und Bluthochdruck bei älteren Menschen vervollständigen das Buch. *Wie behandle ich meinen Bluthochdruck* ist in höchstem Maße auch informativ für Arzthelferinnen, Krankenschwestern/Pfleger, Studenten und Ärzte.

Bestellcoupon:

Bitte senden Sie mir ... Expl. *Wie behandle ich meinen Bluthochdruck*, 2. Auflage 1992, 110 Seiten, 24,80 DM, ISBN 3-87409-052-3.

Name:

Straße:

PLZ/Ort:

Datum/Unterschrift:

Wie behandle ich meinen Bluthochdruck
Blutdruckmessung, Ernährung, Medikamente



Von Ingrid Mühlhäuser, Ulrike Dijurgeit und Peter T. Sawicki
HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT, DÜSSELDORF
Abteilung für Sportmedizin und Ernährung
(Prof. Dr. Michael Berger)
2. Auflage
Verlag Kirchheim, Mainz



der Pseudothrombozytopenie und Pseudothrombozytose in besonderen Fallbeispielen beschreiben.

Material und Methoden

Blut (2,7 ml) wurde in EDTA-beschichtete Röhrchen (1,6 mg EDTA/ml; Fa. Sarstedt, Nümbrecht) abgenommen. Außerdem wurde bei Verdacht auf Pseudothrombozytopenie Blut in ein Röhrchen mit Heparin abgenommen (4 ml auf 40 IE Heparin).

Die automatisierte Blutzellzählung erfolgte mit dem Coulter STKS.

Bei beiden Patienten mit Pseudothrombozytopenie wurde diese Diagnose aufgrund der Anamnese mit fehlender Blutungsneigung vermutet und deshalb die Plättchenzahl sofort nach Abnahme und 6 Stunden später mit dem Coulter-Zählgerät in derselben Probe bestimmt. Die Blutproben mit EDTA als Antikoagulanz wurden von diesen Patienten nach der ersten Messung bei Raumtemperatur gelagert und erst kurz vor der zweiten Messung aufgeschüttelt. Neben der Blutabnahme in EDTA-Röhrchen erfolgte gleichzeitig eine Abnahme mit Heparin als Antikoagulanz.

Die Blutplättchenzahl wurde bei Verdacht auf falsch erhöhte gemessene Plättchenwerte nach der Zählkammermethode mit dem Phasenkontrastmikroskop mit Grünfilter kontrolliert (2). Hierzu wurde mit EDTA antikoaguliertes Vollblut mit Plaxan® (Fa. Heiland, Hamburg) im Verhältnis 1:100 gemischt und 10 min auf einem Schüttelgerät inkubiert. Die Zellzählung erfolgte dann in einer Neubauer-Kammer nachdem darin die Suspension 15 min sedimentierte.

Die Blutausstriche wurden nach „panoptischer“ Färbung nach May-Grünwald-Giemsa (Pappenheim) (2) beurteilt. Neben der morphologischen Beurteilung (Plättchenaggregate, bzw. Zytoplasmabranke) erfolgte auch jeweils eine Schätzung der Plättchenzahl. 1 Plättchen pro Gesichtsfeld entspricht bei normaler Ausstrichdichte bei 1000facher Vergrößerung (Okular 10, Objektiv 100 Ölmersion und Verwendung eines Mikroskops mit üblichem Gesichtsfeld) einer peripheren Thrombozytenzahl von etwa 20 Giga/L (G/L) (3).

Bei Verdacht auf falsch erhöhte Plättchenzahlen aufgrund von Zytoplasmabranke wurden neben der Pappenheimfärbung auch PAS-Färbungen der Blutausstriche angefertigt (4). Eine positive PAS-Färbung weist auf die Anwesenheit von Glykogen hin. Während Plättchen Glykogen enthalten (5), enthalten Zytoplasmabranke von myeloischen Blasen kein Glykogen (6). Dieses Färbeverhalten kann man deshalb zur Differenzierung zwischen Zytoplasmabranke und Thrombozyten bei myeloischen Leukämien heranziehen.

Ergebnisse

Kasuistiken – Pseudothrombozytopenie:

I A) Eine 52jährige Patientin wurde vom Hausarzt wegen wiederholt erniedrigten Thrombozytenzahlen in unsre-

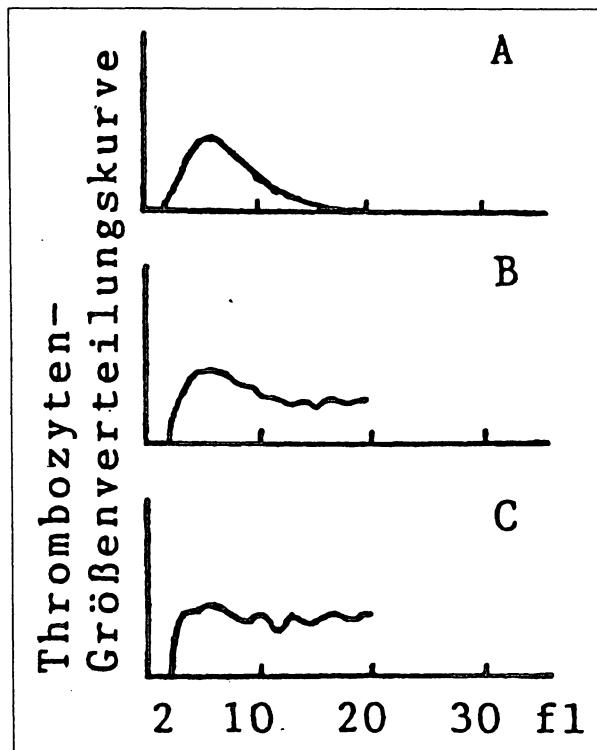


Abbildung 1: A) Normale Thrombozyten-Größenverteilungskurve. Auf der Abszisse ist die Partikelgröße in femto-liter (fl) aufgetragen. Auf der Ordinate ist die relative Häufigkeit der jeweiligen Partikelgröße an der Gesamtmenge der gezählten Partikel aufgetragen. Das Zählfenster liegt zwischen 2 und 20 fl. B) Thrombozyten-Größenverteilungskurve bei einem Patienten mit Thrombozytenaggregaten. Typischerweise liegt die Kurve bei 20 fl noch deutlich oberhalb der Abszisse. C) „Thrombozyten“-Größenverteilungskurve bei einem Patienten mit Sichelzelltalassämie. Dieser Patient hat keine Thrombozytenaggregate, jedoch sind in seiner Blutprobe viele Erythrozytenfragmente und Mikroformen, deren Größe z.T. unter 20 fl liegt, weshalb sie fälschlicherweise die Thrombozytenverteilungskurve verändern.

hämatoLOGISCHE Ambulanz überwiesen. Die frühere Anamnese war unauffällig; insbesondere hatte die Patientin keine erhöhte Blutungsneigung. Der körperliche Untersuchungsbefund war ebenfalls unauffällig. Im Coulter-Blutbild hatte die Patientin 15 min nach der Blutabnahme im EDTA-Blut eine Thrombozytenzahl von 214 G/L, im Heparinblut 245 G/L. Sechs Stunden später war die Thrombozytenzahl in derselben EDTA-Blutprobe 35 G/L, hierbei zeigte sich eine auffällige Thrombozyten-Größenverteilungskurve (Abb 1b). Im gefärbten Blutausstrich fanden sich zu diesem Zeitpunkt viele Thrombozytenaggregate. Bei den übrigen Laborparametern fiel lediglich ein erhöhtes IgM (1060 mg/dl) auf.

I B) Bei dem 54jährigen Patienten wurde eine Thrombozytopenie mit Werten zwischen 27 und 40 G/L festgestellt. Der Patient hatte nie Blutungszeichen. Wegen Verdacht auf Immunthrombozytopenie erfolgte eine Kortikoidthera-

pie. Bei der ersten Kontrollmessung eine Woche nach Behandlungsbeginn fand sich eine Thrombozytenzahl von 200 G/L, worauf die Kortikoiddosis rasch reduziert wurde. Drei Wochen später wurden bei der nächsten Thrombozytenzählung nur noch 41 G/L bestimmt. Unter der Diagnose eines Rezidivs der Immunthrombozytopenie wurde der Patient zur Entscheidung über die weitere Therapie in unserer hämatologischen Ambulanz vorgestellt. Die frühere Anamnese und der körperliche Befund waren unauffällig. Im Coulter-Blutbild hatte der Patient 15 min nach Blutabnahme (EDTA) 162 G/L Thrombozyten, in derselben Blutprobe 6 Stunden später 33 G/L. Im Heparinblut wurden 192 G/L Thrombozyten gezählt. Im Blutausstrich fanden sich Thrombozytenaggregate. Die übrigen Laborbefunde waren unauffällig.

Kasuistiken – Pseudothrombozytose:

II A) Die 62jährige Patientin wurde von einem auswärtigen Krankenhaus nach Diagnose einer akuten Leukämie in unsere Klinik verlegt. Bei der körperlichen Untersuchung fielen Petechien an den Unterschenkeln und Augenhintergrundblutungen auf. Im Blutbild zeigte sich eine Leukozytose von 140 G/L mit 92% myeloischen Blasten. Die Thrombozytenzahl im Coulter-Blutbild war initial 79 G/L. Aufgrund der petechialen Blutungen und der Thrombozyten-Größenverteilungskurve (Abb. 2d) bei der automatisierten Zählung wurden Zytoplasmabläschchen im Blut vermutet. Dies bestätigte sich bei der Durchsicht des Blutausstriches. In der Kammerzählung wurde eine Thrombozytenzahl von 28 G/L ermittelt. Neben der unterschiedlichen Farbe bei der Pappenheimfärbung, fielen die Zytoplasmabläschchen im Vergleich zu den Thrombozyten durch eine fehlende Granulation auf. In der PAS-Färbung bestätigte sich die ausgeprägte Thrombozytopenie. Die Zytoplasmabläschchen waren im Gegensatz zu den Thrombozyten PAS-negativ. Anhand der Morphologie der Blasen im peripheren Blut und in der Knochenmarkszytologie sowie des Färbeverhaltens in der Zytochemie wurde die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (FAB M 5a) gestellt. Die klinischen Zeichen der Blutungsneigung und das Erkennen des Artefaktes bei der automatisierten Thrombozytenzählung führten zu einer frühzeitigen Thrombozytensubstitution.

II B) Bei dem 48jährigen Patient wurde 4/90 eine Ph₁-positive chronisch-myeloische Leukämie (CML) diagnostiziert. 12/91 wurde der Patient wegen Verdacht auf einen Blasenschub stationär in einem auswärtigen Krankenhaus aufgenommen und wegen rascher Verschlechterung des Zustandes in unsere Klinik verlegt. Klinisch auffällig war bei der Aufnahmeuntersuchung neben einer Hepatosplenomegalie eine Blutung aus einer Injektionsstelle, wo am Vortag Heparin subcutan appliziert worden war. Im Blutbild hatte der Patient 115 G/L Leukozyten, davon 31% Promyelozyten und myeloische Blasen. Initial wurden 570 G/L Thrombozyten gezählt. Das Zählgerät gab eine Alarmmeldung wegen einer abnormen Verteilung der ThrombozytentgröÙe aus (Abb. 2a). In der Zählkammer betrug die Thrombozytenzahl 150 G/L. Im Blutausstrich wurde die Zahl auf 300 G/L geschätzt. Allerdings war bei diesem Patienten die Differenzierung zwischen Thrombozyten und Zytoplasmabläschchen im Blutausstrich

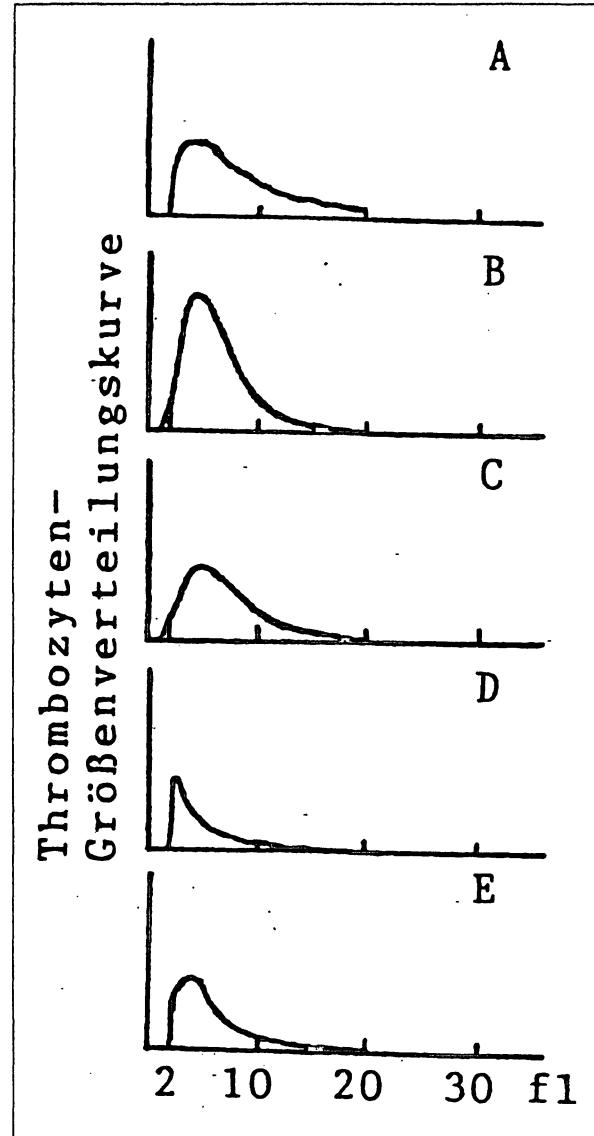


Abbildung 2: A) ThrombozytentgröÙenverteilungskurve bei einem Patienten mit Pseudothrombozytose (Kasuistik II B). Im Coulter ermittelte Thrombozytenzahl zu diesem Zeitpunkt 840 Giga/L. Typische „Linksverschiebung“ der Kurve im Vergleich zu anderen Formen von Thrombozytosen (B, C). B) ThrombozytentgröÙenverteilungskurve bei einem Patienten mit essentieller Thrombozythämie. Thrombozytenzahl zu diesem Zeitpunkt 1560 Giga/L. C) ThrombozytentgröÙenverteilungskurve bei einem Patienten mit reaktiver Thrombozytose. Thrombozytenzahl zu diesem Zeitpunkt 775 Giga/L. Normale Streuung der ThrombozytentgröÙe (vgl. Abb. 1 A). D) ThrombozytentgröÙenverteilungskurve bei einer Patientin mit falsch höher bestimter Thrombozytenzahl bei Zytoplasmabläschchen (Kasuistik II A). Mit dem Coulter ermittelte Thrombozytenzahl 73 Giga/L. In der Zählkammer gezählte Zahl 25 Giga/L. Auffällend ist die extreme „Linksverschiebung“ der Kurve. E) ThrombozytentgröÙenverteilungskurve bei einer Patientin mit Thrombozytopenie bei akuter myeloischer Leukämie. Thrombozytenzahl zu diesem Zeitpunkt 27 Giga/L. Im Blutausstrich keine Zytoplasmabläschchen.

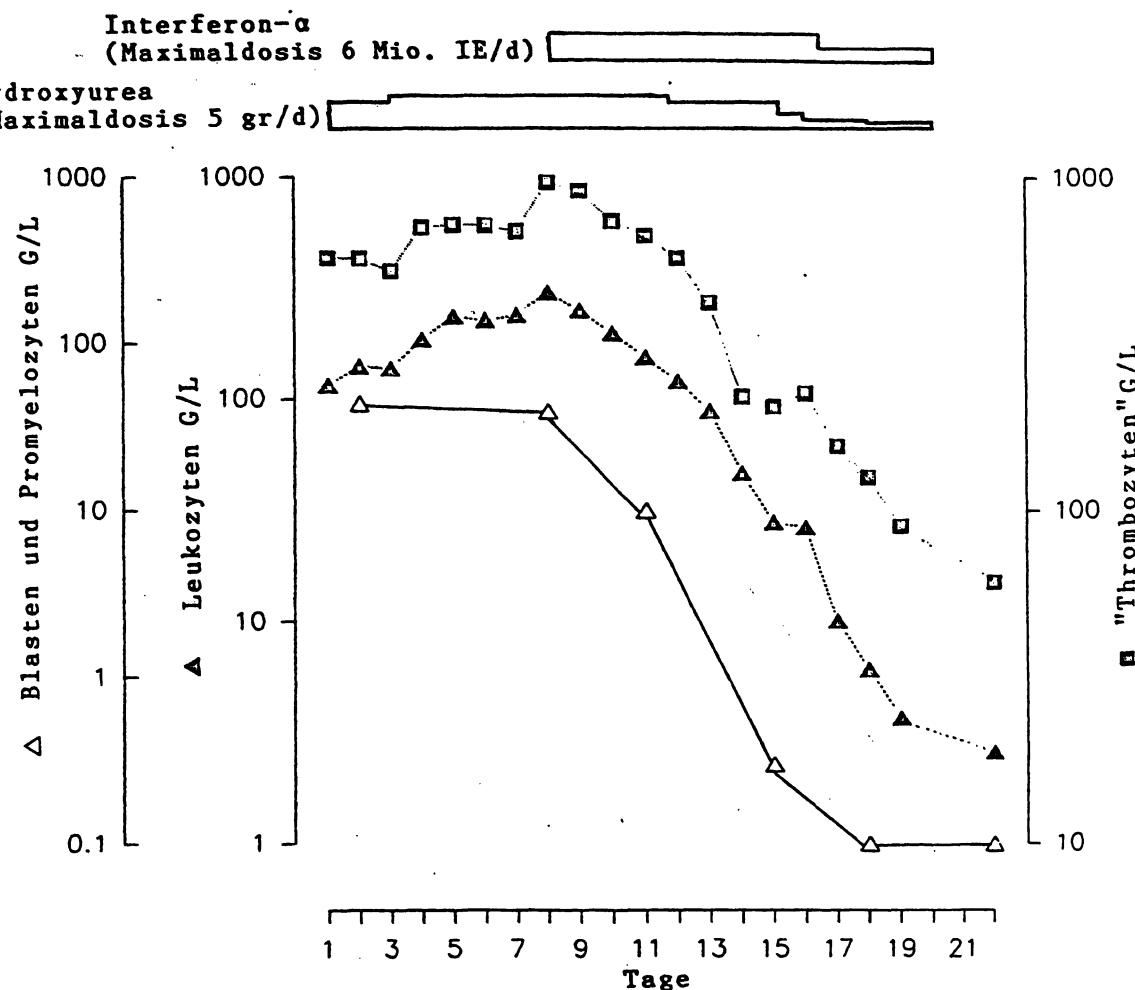


Abbildung 3: Verlauf der mit dem automatisierten Blutzellzählgerät (Coulter STKS) ermittelten „Thrombozyten“-zahl bei einem Patienten mit Pseudothrombozytose bei Blastenschub bei einer chronisch myeloischen Leukämie (Kasuistik II B). Auffallend ist der parallele Anstieg und Abfall der mit dem Blutzellzählgerät gemessenen „Thrombozyten“-zahl mit der Leukozytenzahl. In der Zählkammerzählung kontinuierlicher Abfall der Thrombozytenzahl von initial 150 G/L auf zuletzt 65 G/L. Oberhalb der Kurvenverläufe der Zellen ist die Therapie angegeben.

schwierig, da sich ein Teil der Zytosplasmafragmente in der Pappenheimfärbung ähnlich wie die Thrombozyten verhielten. In der PAS-Färbung waren nicht alle Zytosplasmafragmente PAS-negativ. Vermutlich waren die Zytosplasmafragmente von Promyelozyten PAS-positiv.

Den Verlauf der Zellzahlen unter Therapie mit Hydroxyurea und Interferon-alpha zeigt Abb. 3. Während die mit der automatisierten Zählung ermittelten „Thrombozyten“-zahlen zunächst noch anstiegen, ergab die Kammerzählung einen stetigen Abfall der Thrombozytenzahl von anfangs 150 G/L auf zuletzt 65 G/L. Zuletzt fanden sich im Blutausstrich keine Zytosplasmafragmente mehr. In der Kammerzählung und im Coulter-Blutbild war die Thrombozytenzahl nicht mehr unterschiedlich.

Diskussion

Die Thrombozytenzahl im peripheren Blut wird heute meistens mit Hilfe vollautomatisierter Zählgeräte bestimmt. Hierdurch wurde die Schnelligkeit und Genauigkeit der Thrombozytenzählung erheblich verbessert. Allerdings kann die automatisierte Thrombozytenzählung in einigen Fällen zu vollkommen falschen Werten führen. Alle gegenwärtig gebräuchlichen Geräte zur automatisierten Blutzellzählung erkennen und unterscheiden Blutpartikel, unabhängig vom Meßprinzip, aufgrund ihrer Größe. Blutzellen, deren Größe nicht im üblichen Größenbereich der betreffenden Zellart liegt, Zellaggregate und Partikel, deren Größe im üblichen Bereich von Blutzellen liegt können deshalb zu Bestimmungsfehlern führen. Um möglichen

che Zählartefakte anzuzeigen geben Zellzählgeräte Warnhinweise aus.

Abgesehen von „Definitiv-Hinweisen“ bei zu hohen und zu niedrigen Thrombozytenzahlen, gibt beispielsweise der Coulter STKS bei auffälligen Thrombozytentgrößen-Verteilungskurven einen „Verdacht-Hinweis“. Beim Coulter STKS werden bei der Plättchenzählung alle Impulse im Größenbereich 2 bis 20 femto-Liter (fl) als Thrombozyten eingeordnet (genauere Beschreibung bei 7, 8). Aufgrund der Größenverteilung der registrierten Partikel in diesem Größenbereich wird vom angeschlossenen Rechner eine Verteilungskurve erstellt. In jeder Kurve müssen ein Maximalpunkt und zwei Minimalpunkte gefunden werden. Zwischen den beiden Minimalpunkten wird eine Normal-Logarithmische-Kurve angepaßt. Warnhinweise erfolgen beim Coulter STKS z.B. bei einer Verteilungsbreite der Thrombozytentgröße über 20 fl, oder wenn der Verteilungsmodalwert, d.h. der in der Verteilung am häufigsten vorkommende Meßwert nicht zwischen 3 bis 15 fl liegt.

Bei Thrombozytenaggregatbildung gibt der Coulter STKS meistens einen Warnhinweis aus. Die auffällige Verteilungskurve (Abb. 1b) ist allerdings nicht spezifisch für Plättchenaggregate, sondern wird auch beim Vorliegen von Riesenthrombozyten ausgedrückt. Auch bei Patienten mit Anomalien der Erythrozyten mit Erythrozytenfragmenten oder Mikroformen haben wir ähnliche Verteilungskurven gesehen (Abb. 1c).

Die häufigste Ursache einer Pseudothrombozytopenie ist eine EDTA-induzierte Plättchenaggregation (9). Die Häufigkeit EDTA-induzierter Plättchenaggregate wird zwischen 0,09% und 1,9% der untersuchten Blutproben angegeben (9–11). Seltener Ursachen einer Pseudothrombozytopenie sind eine sogenannte Satellitenbildung zwischen Thrombozyten und Leukozyten, hierbei lagern sich Thrombozyten *in vitro* an die Oberfläche von neutrophilen Granulozyten an und werden deshalb nicht mitgezählt (12), das Vorhandensein von Riesenplättchen (13), die Präsenz von EDTA-unabhängigen Plättchenkälteagglutininen (14), und schließlich ein Angerinnen der Blutprobe bei fehlerhafter Blutabnahme oder einer zu geringen Menge an Antikoagulanz (1).

Die Agglutination der Plättchen *in vitro* ist Temperatur- und vor allem Zeit-abhängig (15, 16). Diese Phänomene erklären die große Variabilität der Plättchenzahl bei demselben Patienten bei wiederholten Messungen. Unmittelbar nach der Blutabnahme ist die Plättchenzahl auch im EDTA-Blut in der Regel noch normal (15), dies war auch bei unseren beiden Patienten der Fall. Dieses Problem kann dazu führen, daß, wie bei unserem Patienten in Kasuistik I B, fälschlicherweise bei Behandlung der „Thrombopenie“ von einem Therapieerfolg bei Bestimmung einer normalen Thrombozytenzahl ausgegangen wird.

Bei einer EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie wird empfohlen andere Antikoagulantien wie z.B. Säure-Citrat-Dextrose, Oxalat oder Heparin zu verwenden (1, 17). Allerdings schließt auch die Verwendung dieser Antikoagulantien eine Aggregatbildung nicht aus (11, 18, 19). Die einzige sichere Methode eine *In-vitro*-Plättchenaggregation zu erkennen ist die Beurteilung eines gefärbten Blutausstrichs (1, 9, 15).

Eine Pseudothrombozytose bzw. eine falsch erhöht bestimmte Plättchenzahl ist ein viel seltener und deshalb wenig bekannter Artefakt bei der automatisierten Blutzellzählung. Ursachen für falsch erhöht bestimmte Thrombozytenwerte, die teilweise von den verwendeten Meßprinzip (z.B. laseroptische Systeme bei 20, 21) abhängen, sind Zytosplasmafragmente (22–25), Erythrozytenfragmente (26), Pappenheimer Körperchen (20), Bakteriämie (21), Howell-Jolly Körperchen und Malaria-parasiten (25), Mikrosphärozyten (27) und Kryoglobulinämie (28).

Am häufigsten wird dieser Artefakt durch Zytosplasmafragmente verursacht (22–25). Einen Hinweis auf Zytosplasmafragmente in einer Blutprobe kann bei der automatisierten Zählung die Plättchen-Größenverteilungskurve bei entsprechenden Geräten (z.B. Coulter STKS) geben, wenn diese eine ausgeprägte „Linksverschiebung“ aufweist (Abb. 2d). Der Blutausstrich erlaubt die Diagnose und eine Schätzung des Anteils von Zytosplasmafragmenten. Verschiedene Färbungen können in bestimmten Fällen (siehe Kasuistik II A) die Identifizierung von Zytosplasmafragmenten erleichtern. Die genaue Bestimmung der tatsächlichen Thrombozytenzahl sollte mit dem Phasenkontrastmikroskop in der Kammerzählung erfolgen (29). Durch die Elektronenmikroskopie läßt sich das Vorhandensein von Zytosplasmafragmenten im Blut eines Patienten beweisen, da sich ihre Ultrastruktur eindeutig von derjenigen von Thrombozyten unterscheidet (23, 24). Diese Methode ist natürlich für einen schnellen Nachweis ungeeignet.

Gehäuft wird über falsch erhöht gemessene Thrombozytenzahlen durch Zytosplasmafragmente bei Patienten mit akuten Leukämien berichtet (22–24). Die Zahl der Zytosplasmafragmente und ihr relativer Anteil an der im Zählgerät bestimmten Thrombozytenzahl kann bei einem erhöhten Zelluntergang im Rahmen der Chemotherapie ansteigen (24; Kasuistik II B mit Abb. 1). Bei ansteigenden Thrombozytenzahlen bei der automatisierten Zählung bei parallel steigenden Blastenzahlen, ebenso wie bei steigender Thrombozytenzahl bei sinkender Leukozyten- bzw. Blastenzahl im peripheren Blut während und kurz nach zytoreduktiver Therapie (Abb. 3), sollte immer an Zytosplasmafragmente im peripheren Blut gedacht werden (24).

Zusammengefaßt sollte jeder unerwartete und unplausible Thrombozytenwert durch Inspektion eines gefärbten Blutausstrichs kontrolliert werden, da auch moderne Blutzellzählgeräte nicht alle Artefakte erkennen. Auch jede unerwartete Warnmeldung bei einer automatisierten Thrombozytenzählung sollte mittels Beurteilung eines Blutausstrichs überprüft werden. Nach Diagnose eines Zählartefaktes kann insbesondere bei Vorliegen von Partikel, die fälschlicherweise von Zellzählgeräten als Thrombozyten gezählt wurden, mit Hilfe der Zählkammermethode in der Regel die genaue Thrombozytenzahl ermittelt werden.

Literatur

1. Hall, R., Malia, R. G. (1991) Automatic blood-cell analysis. Erroneous results using automated analysers. In: *Medical laboratory haematology*. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford. pp. 193-218.
2. Begemann, H., Begemann, M. (1989) Methodik - peripheres Blutbild. Die "klassischen" Zähl- und Meßverfahren. In: *Praktische Hämatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. pp. 453-481.
3. Schneider, W., Winkelmann, M. (1986) *Pseudothrombocytopenie und Immunkomplexthrombocytopenie*. Med: Welt 37, 1249-1256.
4. Schmalzl, F. (1983) Zytchemische Methoden in der Leukämiediagnostik. In: *Hämatologie und Immunhämatologie*. (Huber, H., Pastner, D., Gabl, F., eds.), Springer-Verlag, Berlin. pp. 398-412.
5. Morgenstern, E., Stark, G. (1974) Morphometric analysis of platelet ultrastructure in normal and experimental conditions. In: *Platelets*. (Ulutin, O. N., ed.), Excerpta Medica, Amsterdam. pp. 37-42.
6. Dameshek, W., Gunz, F. (1964) The pathology of the leukemic cell. In: *Leukemia*. Grune & Stratton, New York. pp. 114-165.
7. Dalton, W. T., Bollinger, P., Drewinko, B. (1980) A side by side evaluation of four platelet counting instruments. Am. J. Clin. Path. 74, 119-135.
8. Bessman, J. D. (1980) Evaluation of whole blood platelet counts and particle sizing. Am. J. Clin. Pathol. 74, 157-162.
9. Payne, B. A., Pierre, R. V. (1985) *Pseudothrombocytopenia: A laboratory artifact with potentially serious consequences*. Mayo Clin. Proc. 59, 123-125.
10. Mant, M. J., Doery, J. C. G., Gauldie, J., Sims, H. (1975) *Pseudothrombocytopenia due to platelet aggregation and degranulation in blood chelated in EDTA*. Scand. J. Hematol. 15, 161-170.
11. Garcia Suarez, J., Calero, M. A., Ricard, M. P., Krsnik, I., Rus, G. P., Perera, F., Merino, J. L. (1992) *EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in ambulatory patients: clinical characteristics and role of new automated cell-counting in its detection*. Am. J. Hematol. 39, 146-147.
12. Kjeldsberg, C. R., Swanson, J. L. (1974) *Platelet satellitism*. Blood 43, 831-837.
13. Kjeldsberg, C. R., Hershgold, E. J. (1974) *Spurious thrombocytopenia*. J. Amer. Med. Ass. 227, 628-630.
14. Watkins, S. P. Jr., Shulman, N. R. (1970) *Platelet cold agglutinins*. Blood 36, 153-158.
15. Berkman, N., Michaeli, Y., Or, R., Eldor, A. (1991) *EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: A clinical study of 18 patients and a review of the literature*. Am. J. Hematol. 36, 195-201.
16. Onder, O., Weinstein, A., Hoyer, L. W. (1980) *Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulated with chelating agents*. Blood 56, 177-182.
17. Bodermann, H. H., Thomas, L. (1992) *Blutbild - Thrombozytenzahl*. In: *Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik* (Thomas, L., ed.). Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg. pp. 640-645.
18. Lombarts, A. J. P. F., De Kieviet, W. (1988) *Recognition and prevention of pseudothrombocytopenia and concomitant pseudoleucocytosis*. Am. J. Clin. Pathol. 89, 634-639.
19. Schrezenmeier, H., Müller, H., Gunsilius, E., Steinhäuser, I., Brommer, A. E., Qui, H., Heimpel, H., Seifried, E. (1992) *Antikoagulant-induced pseudothrombocytopenia*. Ann. Hematol. 65, A119 (Supl.).
20. Morton, B. D., Orringer, E. P., LaHart, L. A., Stass, S. A. (1980) *Pappenheimer bodies: An additional cause for spurious platelet count*. Am. J. Clin. Pathol. 74, 310-311.
21. Gloster, E. S., Strauss, R. A., Jimenez, J. F., Neuberg, R. W., Berry, D. H., Turner, E. J. (1985) *Spurious elevated platelet counts associated with bacteremia*. Am. J. Hematol. 18, 329-332.
22. Stass, S. A., Holloway, M. L., Slease, R. D., Schumacher, H. R. (1977) *Spurious platelet counts in hairy cell leukemia*. Am. J. Clin. Pathol. 68, 350-351.
23. Armitage, J. O., Goeken, J. A., Feagler, J. R. (1978) *Spurious elevation of the platelet count in acute leukemia*. JAMA 239, 433-434.
24. Stass, S. A., Holloway, M. L., Peterson, V., Creegan, W. J., Gallivan, M., Schumacher, H. R. (1979) *Cytoplasmatic fragments causing spurious platelet counts in the leukemic phase of poorly differentiated lymphocytic lymphoma*. Am. J. Clin. Pathol. 71, 125-128.
25. Rowan, R. M., Allan, W., Prescott, R. J. (1972) *Evaluation of an automatic platelet counting system utilizing whole blood*. J. Clin. Pathol. 25, 218-226.
26. Bull, B. S., Schneiderman, M. A., Brecher, G. (1965) *Platelet counts with the Coulter counter*. Am. J. Clin. Pathol. 44, 678-688.
27. Akwari, A. M., Ross, D. W., Stass, S. A. (1982) *Spuriously elevated platelet counts due to microspherocytosis*. Am. J. Clin. Pathol. 77, 220-221.
28. Patel, K. J., Hughes, C. G., Parapia, L. A. (1987) *Pseudoleucocytosis and pseudothrombocytosis due to cryoglobulinaemia*. J. Clin. Pathol. 40, 120-121.
29. Bessman, D. (1982) *Prediction of platelet production during chemotherapy of acute leukemia*. Am. J. Hematol. 13, 219-227.

Autorenanschriften:

Dr. Ernst Späth-Schwalbe
Prof. Dr. Hermann Heimpel
Abteilung Innere Medizin III
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinik Ulm
Postfach 3880
7900 Ulm