

Der Fall des Halbjahres: Monozytose bei chronisch myelomonozytischer Leukämie mit Dysgranulopoese

Xtra Schweiz | Herbst 2013 | Nr. 05

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 mit 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, zum anderen, weil der ökonomische Aspekt auch eine Rolle spielt.

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 und 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.

Um den Datenaustausch zu vereinfachen, stehen dem Kliniker auch auf der Station durch verschiedene Module (z. B. den Sysmex EXPERTviewer), Möglichkeiten zur Verfügung, direkten Einblick in diese Daten zu erhalten.

In der Routine wird Ihnen am XE-5000 Case Manager ein Beispielfall nur angezeigt, wenn eine bestimmte Parameterkonstellation auftritt und es eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit gibt, dass das Krankheitsbild des gemessenen Patienten mit dem Beispielfall vergleichbar ist. Damit liegt der Fokus der Meldungen nicht auf der Sensitivität, sondern bewusst auf der Spezifität. Jede Befundkonstellation, die in Form einer Regel in der Software hinterlegt ist, wurde evaluiert und getestet.

Teil 2 dieses Themenblatts stellt Ihnen den kompletten Fall »Monozytose bei chronisch myelomonozytischer Leukämie mit Dysgranulopoese« vor, der in der Software des XE-5000 Case Managers hinterlegt ist, mit allen dort enthaltenen Informationen.

Jeder Fall zeigt eine kurze »Zusammenfassung« (Summary), in der die wichtigsten Befundauffälligkeiten, die Problematik und die Hintergründe in knapper Form dargestellt werden. Danach wird ein »Beispielfall« (Example Case) aus der Praxis aufgegriffen und erläutert. Im Kapitel »Aus dem Labor« (From the Laboratory) finden Sie die wichtigsten Analyseergebnisse des Falles, die zum Teil einem Normalbefund gegenüber gestellt sind, um Sie mit der Technologie noch vertrauter zu machen. Ebenso finden Sie zu jedem Fall Informationen zur »Grunderkrankung« (Underlying Disease) sowie eine »Erläuterung« (Explanation) zu den neuen Parametern, die in diesem Fall entscheidend waren. Zum Abschluss jeder Fallbeschreibung gibt es im Kapitel »Weiterführende Informationen« (Additional Information) eine Zusammenstellung an Literaturquellen zu diesem Thema.

In der Case Manager Software 3.0 sind mittlerweile 27 Fälle, die die 3 Hauptzelllinien komplett abdecken, implementiert.

Struktur der Case Manager Fälle

- Zusammenfassung/
Summary
- Fallbeispiel/
Example Case
- Aus dem Labor/
From the Laboratory
- Grunderkrankung/
Underlying Disease
- Erläuterung/
Explanation
- Weiterführende
Informationen/
Additional Information

Monozytose bei chronischer myelomonozytischer Leukämie mit Dysgranulopoese (myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien, Typ CMML)

26

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Fallbeispiel

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

Verdachtsdiagnose Monozytose bei chronischer myelomonozytischer Leukämie mit Dysgranulopoese (myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien, Typ CMML)

Bei diesem Befund ...

- Absolute Monozytose
- Neutrophile Dysplasie
- Verhältnis neutrophile Granulozyten zu Monozyten erniedrigt
- Keine auffällig erhöhte Anzahl unreifer Granulozyten (IG)

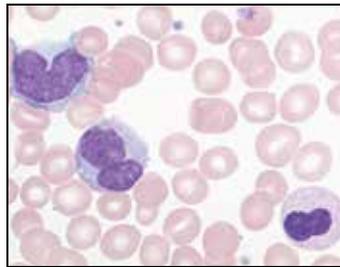
... ist wichtig zu untersuchen

Handelt es sich um eine durch Infektion oder Entzündung hervorgerufene reaktive Monozytose oder ist die Monozytose Zeichen einer malignen hämatologischen Grunderkrankung?

Liegt eine maligne Grunderkrankung vor: lassen sich die diversen myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien unterscheiden?

Hintergrund

Der Nachweis einer neutrophilen Dysplasie schließt eine reaktive Erkrankung aus. Die Kombination aus neutrophiler Dysplasie und absoluter Monozytose ist ein Indikator für eine myeloproliferative/myelodysplastische Neoplasie, d. h. chronische myelomonozytische Leukämie (CMML) oder atypische chronische myeloische Leukämie (aCML). Es ist möglich, zwischen CMML und aCML zu differenzieren, indem man sich das Verhältnis von Neutrophilen zu Monozyten ansieht (Ratio NEUT# : MONO#) und das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer auffälligen Anzahl granulozytärer Vorläuferzellen untersucht wird.



1 Peripherer Blutausstrich mit zwei reifen Monozyten und einem dysplastischen neutrophilen Granulozyt mit Pelger-Huët-Kernanomalie (unten rechts)

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

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

26

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grunderkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Fallgeschichte

Patient, 73 Jahre, leidet unter allgemeiner Mattigkeit und Schwäche und ungewolltem Gewichtsverlust. Bei der Untersuchung wird eine leichte Splenomegalie festgestellt.

Diagnostische Situation

Auffälligstes Ergebnis der hämatologischen Untersuchung war eine absolute Monozytose (MONO# $3,04 \times 10^9/L$).

Fragestellung

Durch isolierte Betrachtung der klassischen Differenzialparameter kann die Ursache der absoluten Monozytose nicht identifiziert werden. Es ist wichtig, zwischen einer reaktiven Monozytose und myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen, wie z. B. chronischer myelomonozytischer Leukämie (CMML), atypischer chronischer myeloischer Leukämie (aCML) und chronischer myeloischer Leukämie (CML), unterscheiden zu können, da bei all diesen malignen Grunderkrankungen eine Monozytose vorliegen kann.

Problemlösung

Zur weiteren Abklärung wurden zusätzliche Parameter berücksichtigt. Die Neutrophile Dysplasie ist ein diagnostisches Merkmal der CMML sowie der aCML, jedoch nicht der CML. Der Neutrophilen-Parameter NEUT-X spiegelt die Granularität der Neutrophilen wider. Hypogranularität ist ein Merkmal der neutrophilen Dysplasie. Ein reduzierter NEUT-X steht damit im Einklang mit einer Dysplasie. Liegt eine Dysplasie vor, kann eine reaktive Monozytose ausgeschlossen werden. Dysplasie ist zudem kein diagnostisches Merkmal der CML. Um zwischen CMML und aCML zu differenzieren, können weitere Kriterien herangezogen werden: die relative Anzahl der Monozyten zu Neutrophilen (NEUT# : MONO#) und Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer auffälligen Anzahl von granulozytären Vorläuferzellen.

Ergebnisse

In diesem Fall war der NEUT-X erniedrigt, sodass reaktive Monozytose und CML ausgeschlossen werden konnten. Die Neutrophilenzählung ergab $8,01 \times 10^9/L$. Im Kontext einer myeloproliferativen Grunderkrankung traten die neutrophilen Granulozyten in Relation zu den Monozyten weniger deutlich hervor (NEUT# : MONO# <5). Zusammen mit einer nicht übermäßig starken Vermehrung neutrophiler Vorläuferzellen (IG% betrug 0,6 %) würde dies im Einklang mit der Diagnose chronische myelomonozytische Leukämie stehen. In diesem Fall zeigten sich weitere Dysplasie-Indikatoren in der erhöhten relativen Anzahl Fragmentozyten (2,72 %) und unreifer Thrombozyten (IPF%: 38 %).

Ausgang

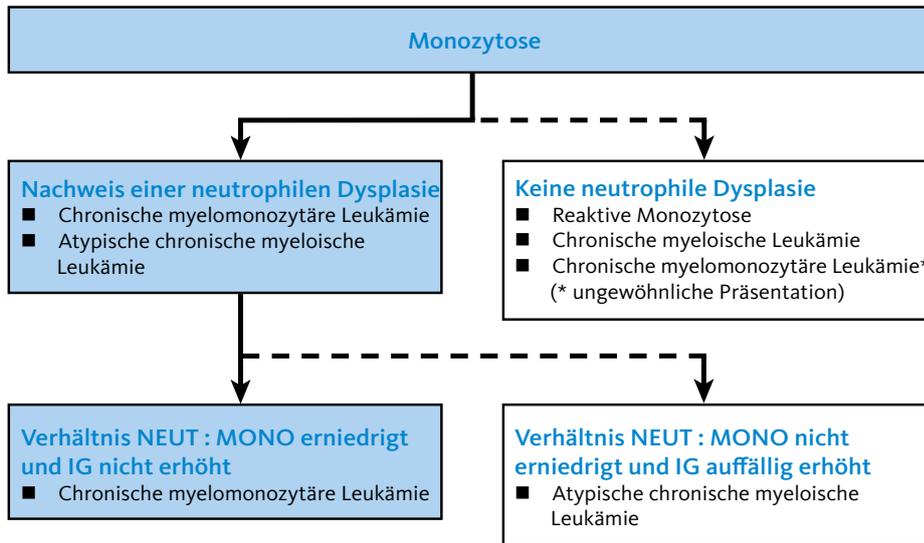
Eine Knochenmarkbiopsie wurde durchgeführt und das Knochenmark morphologisch analysiert. Die Ergebnisse deuteten auf eine CMML hin. Molekulare Untersuchungen ergaben eine klonale zytogenetische $-7/del(7q)$ -Anomalie, welche, obgleich nicht spezifisch für CMML, die Diagnose bestätigte.

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

Differentialdiagnose



26

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

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

Aus dem Labor

26

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse 1/2

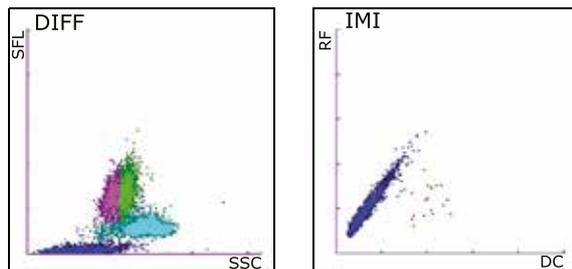
Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Blutbild (CBC) plus Differenzialblutbild ergaben eine sehr schwach ausgeprägte normozytäre und normochrome Anämie, Thrombozytopenie und eine erhöhte Leukozytenzahl. Auffälligste Anomalie war die erhöhte Monozytenzahl, einhergehend mit einem niedrigen Verhältnis von NEUT# : MONO# von 2,6. Unreife Granulozyten (IG) waren vorhanden, jedoch in geringer Anzahl. Die automatische IG-Zählung erfasst Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten und erfolgt im DIFF-Kanal (2).

Unterschiedliche Leukozytenpopulationen werden im DIFF-Scattergramm an spezifischen Stellen angezeigt (2). Die gemessene Fluoreszenzintensität wird auf der Y-Achse, das Seitwärtsstreulicht auf der X-Achse dargestellt. Die grünen Punkte repräsentieren die Monozyten, die türkisfarbenen Cluster die Neutrophilen. IGs haben eine höhere Fluoreszenzintensität als neutrophile Granulozyten. Sie werden durch blaue Punkte oberhalb der Neutrophilenpopulation dargestellt.



2 DIFF-Kanal Scattergramm

3 IMI-Kanal Scattergramm

Unreife myeloische Zellen werden auch im IMI-Kanal detektiert, so wie bei diesem Patienten vereinzelt Zellen zu sehen sind (3).

Reife Leukozyten werden durch das Reagenz vollständig lysiert und geschrumpft und befinden sich im blauen Cluster des IMI-Scattergramm (3). Unreife myeloide Zellen werden durch das Lysereagenz nicht vollständig lysiert. Damit ist die quantitative Differenzierung reifer und unreifer Zellen möglich. Die roten Punkte im Scattergramm repräsentieren die unreifen myeloischen Zellen. In einem normalen Scattergramm zeigen sich sehr wenige oder keine roten Ereignisse.

Eine weitere Auffälligkeit im Differenzialblutbild war der erniedrigte Wert für NEUT-X, der auf eine Dysplasie hindeutet. Dieser Wert und die erhöhte Monozytenzahl gaben Anlass zu einem Blutaussstrich.

Bei der Untersuchung zeigten sich reif erscheinende Monozyten mit unauffälliger Morphologie. Die Neutrophilen waren jedoch hypogranulär, ein Merkmal der neutrophilen Dysplasie. Dieses Ergebnis ging einher mit dem niedrigen Wert für NEUT-X im Differenzialblutbild. Einige neutrophile Granulozyten wiesen eine Pelger-Huët-Kernanomalie mit bilobulären Zellkernen in Form einer Hantel oder Erdnuss und kondensiertem Zellchromatin auf (4). Diese erworbene oder Pseudo-Pelger-Huët-Kernanomalie ist auf eine Mindersegmentierung der neutrophilen Granulozyten mit anomaler Chromatinkondensation zurückzuführen und ist bei myelodysplastischen/myeloproliferativen Syndromen häufig anzufinden. Die bilobulären Nuklei sind runder als

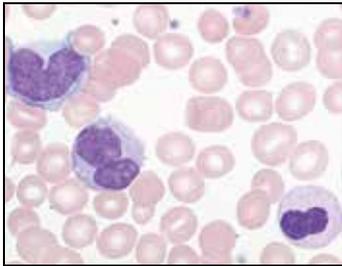
5

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

Aus dem Labor

normal, der Kondensationsgrad des Chromatins höher. Eine erworbene Pelger-Huët-Kernanomalie kann auch infolge von Virusinfektionen oder einer Chemotherapie auftreten. Die kongenitale Pelger-Huët-Kernanomalie hat keine klinische Relevanz.



4 Peripherer Blutausstrich mit zwei reifen Monozyten und einem dysplastischen neutrophilen Granulozyt mit Pelger-Huët-Kernanomalie (unten rechts)

Der Patient wurde zur Durchführung einer Knochenmarksbiopsie und zytogenetischen Analyse einbestellt. Das Knochenmark erwies sich als hyperzellulär mit erhöhter Granulozyten- und Monozytenzahl. Des Weiteren wurde im Knochenmarkausstrich Dysgranulopoese, Dysthrombopoese und Dyserythropoese nachgewiesen. Diese Ergebnisse in Kombination mit der klonalen zytogenetischen Anomalie begründeten die Diagnose CMML.

26

Zusammenfassung

Beispiel

Differentialdiagnose

Laborergebnisse 2/2

Grund-erkrankung

Erläuterung

Weiterführende Informationen

Fallbeispiel

6

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

Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

Die CMML wurde 1972 erstmalig beschrieben. Im Jahr 1982 wurde die CMML von der Französisch-Amerikanisch-Britischen Arbeitsgruppe („FAB-Klassifikation“) den myelodysplastischen Syndromen (MDS) zugeordnet. In der WHO-Klassifikation, 3. Version, wird die CMML der neu geschaffenen Gruppe der myelodysplastischen Syndrome/myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN) zugeordnet. Erfahrungsgemäß ist es inhärent schwierig, Fälle einer CMML als dysplastisch oder proliferativ einzuordnen. Dies hat zur Einführung der neuen Mischform „myelodysplastisch/myeloproliferativ“ geführt. Folgende diagnostische Kriterien werden gefordert:

- Persistierende Monozytose
- Kein Philadelphia-Chromosom (und *BCR-ABL1* Fusionsgen)
- Keine Genumlagerung der PDGF-Rezeptoren A oder B
- Weniger als 20 % Blasten im Knochenmark
- Dysplasien in einer oder mehrerer Reihen der Myelopoese

Die Diagnose CMML kann auch dann gestellt werden, wenn keine Dysplasien nachweisbar sind, die anderen Kriterien einschließlich Nachweis einer klonalen zytogenetischen oder molekularen Anomalität jedoch erfüllt sind und eine Monozytose ohne erkennbare äußere Ursache, z. B. maligne Erkrankung, Infektion oder Entzündung, seit mindestens 3 Monaten besteht.

Die WHO-Klassifikation unterteilt die CMML auf Basis des Blasten- und Promonozytengehalts in zwei Untergruppen, CMML-1 und CMML-2.

Aufgrund der Heterogenität der einzelnen Fälle variieren die klinischen Merkmale, tendieren jedoch häufig in Richtung myeloproliferativ, mit einer erhöhten Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnose. In einigen Fällen tendieren die Erkrankungsmerkmale in Richtung myelodysplastisch, mit normaler oder reduzierter Leukozytenzahl. Zum Teil wird angenommen, dass diese Tendenzen zwei Stadien derselben Erkrankung repräsentieren, d. h. eine Entwicklung von einer eher dysplastischen zu einer mehr proliferativen Form. Aufgrund der Variabilität der Erkrankung wird die mediane Überlebenszeit mit ein bis 100 Monaten sehr breit angegeben. In 15–30 % der Fälle kommt es zu einer Progression in Richtung akuter myeloischer Leukämie. Der Blastengehalt scheint indikativ im Hinblick auf das Gesamtüberleben zu sein, während die Schwere der Anämie, der Grad der Leukozytose und Splenomegalie anscheinend prädikative Faktoren für eine Progression in Richtung AML sind.

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

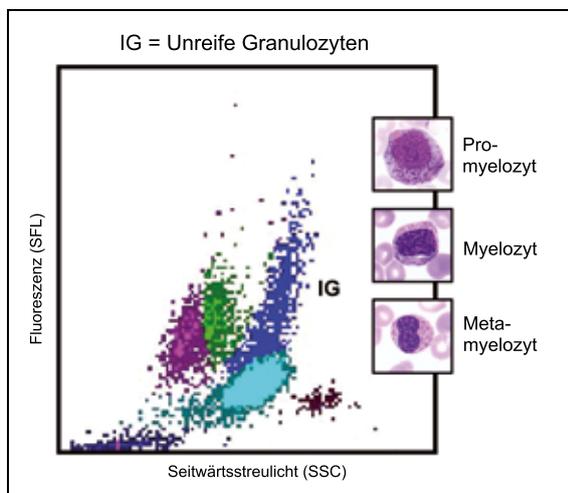
Alle Fälle wurden von der Sysmex Europe GmbH erstellt.
© 2010 by Sysmex Europe GmbH

Erläuterung

Zählung der unreifen Granulozyten (IG)

Traditionell sind unreife Granulozyten als unreife myeloische Zellen definiert, d. h. Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten. In der routinemäßigen klinischen Praxis werden diese Zellen heute schnell und mit einer sehr viel höheren Genauigkeit ausgezählt als mit manuellen mikroskopischen Methoden. Sowohl die Absolutzahl der IGs als auch die prozentualen Anteile werden erfasst. XE-5000 ermöglicht die detaillierte Analyse (Abb. 5) der Neutrophilen-Cluster im DIFF-Kanal anhand der Signalintensität des Fluoreszenzsignals (RNA/DNA-Gehalt) und des Seitwärtsstreulichts (Granularität).

Myeloblasten und stabkernige Granulozyten ebenso wie reife neutrophile Granulozyten werden aufgrund ihrer individuellen und einzigartigen Kombination aus Nukleinsäuregehalt und Granularität verlässlich nicht in der IG-Zählung berücksichtigt. Myeloblasten zeichnen sich im Gegensatz zu IGs durch fehlende Granula aus und erscheinen entsprechend im Flaggingbereich „Blasten“ des DIFF-Kanals. Stabkernige Granulozyten haben dagegen einen signifikant geringeren Nukleinsäuregehalt als IGs und erscheinen daher im Flaggingbereich „Linksverschiebung“ des DIFF-Kanals.

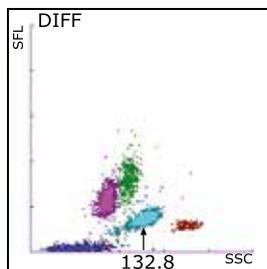


5 Bereich der unreifen Granulozyten (blau) im DIFF-Scattergramm und morphologische Aufnahmen unreifer Granulozyten

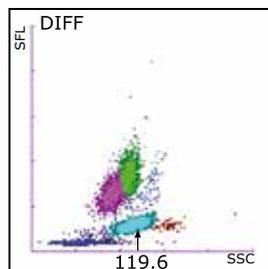
Erläuterung

Neutrophile Granulation (NEUT-X*)

Das laterale 90°-Streulicht des DIFF-Kanals liefert Informationen zur Komplexität und Dichte von Zellen, was in praktischer Hinsicht der Granularität der Zellen entspricht. Neutrophile und Eosinophile weisen das höchste Seitenstreulichtsignal aller normalen Zellpopulationen auf, insbesondere im Vergleich zu mononukleären Zellen. Der Parameter NEUT-X ist ein Maß für die Granularität der Neutrophilenpopulation. Hypogranuläre Neutrophile haben einen niedrigen NEUT-X-Wert, während ein hoher NEUT-X-Wert auf Hypergranularität hindeutet.



6 DIFF-Scattergramm mit normalem NEUT-X-Wert



7 DIFF-Scattergramm mit erniedrigtem NEUT-X-Wert

Das seitliche Streulichtsignal der Neutrophilenpopulation stellt einen Hinweis auf die Granularität und die interne Zellstruktur dar und wird auf der x-Achse des Scattergramms aufgetragen. Fluoreszenzsignale, die dem RNA/DNA-Gehalt der Zellen entsprechen, werden auf der y-Achse aufgetragen.

Hypogranularität, die anhand eines reduzierten NEUT-X-Werts festgestellt wird, ist ein Merkmal der neutrophilen Dysplasie, die üblicherweise bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) zu beobachten ist. Es hat sich gezeigt, dass die automatische Detektion hypogranulärer Neutrophiler von großem diagnostischen Wert bei der Differenzierung zwischen MDS und reaktiven und gutartigen idiopathischen und hereditären Ursachen der Neutrophilie ist. Da gutartige Erkrankungen bei Vorliegen einer Dysplasie ausgeschlossen werden können, steht eine Neutrophilie in Verbindung mit einem niedrigen NEUT-X-Wert daher im Einklang mit einer zugrunde liegenden myeloproliferativen Erkrankung. Zu den myeloproliferativen Erkrankungen, bei denen eine Dysplasie vorliegt, zählen die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) und atypische chronische myeloische Leukämie (aCML). Diese beiden Erkrankungen können durch Betrachtung des relativen Hervortretens von Monozyten im Verhältnis zu Neutrophilen sowie unreifen Granulozyten (IG) unterschieden werden.

*Research-Parameter

Weiterführende Informationen

Literaturhinweise

XE-Analysegeräte: unreife Granulozyten (IG)

1. **Fernandes B. and Hamaguchi Y.** (2007): Automated enumeration of immature granulocytes. *American Journal of Clinical Pathology* 128:454.
2. **Field D., Taube E. and Heumann S.** (2006): Performance evaluation of the immature granulocyte parameter on the Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer. *Laboratory Hematology* 12:11.
3. **Nigro K.G., O'Riordan M., Molloy E.J., Walsh M.C. and Sandhaus L.M.** (2005): Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *American Journal of Clinical Pathology* 123:618.
4. **Briggs C., Kunka S., Fujimoto H., Hamaguchi Y., Davis B.H. and Machin S.J.** (2003): Evaluation of immature granulocyte counts by the XE-IG Master: upgraded software for the XE-2100 automated hematology analyzer. *Laboratory Hematology* 9:117.
5. **Ansari-Lari M.A., Kickler T.S. and Borowitz M.J.** (2003): Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol.* 2003 Nov; 120(5):795-9.
6. **Briggs C., Harrison P., Grant D., Staves J., Machin S.J.** (2000): New quantitative parameters on a recently introduced automated blood cell counter – the XE-2100. *Clinical and Laboratory Haematology* 22:345.

NEUT-X

1. **Linssen J., Aderhold S., Nierhaus A., Frings D., Kaltschmidt C. and Zänker K.** (2008): Automation and validation of a rapid method to assess neutrophil and monocyte activation by routine fluorescence flow cytometry in vitro. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*; 74B:295 – 309.
2. **Furundarena J.R., Araiz M., Uranga M., Sainz M.R., Agirre A., Trassorras M., Uresandi N., Montes M.C., and Argoitia N.** (2010): The utility of the Sysmex XE-2100 analyzer's NEUT-X and NEUT-Y parameters for detecting neutrophil dysplasia in myelodysplastic syndromes. *International Journal of Laboratory Hematology* 32:360 – 366.