

# Die klinische Bedeutung der Bestimmung unreifer Thrombozyten

Unreife Thrombozyten (*immature platelets*) sind ein bis zwei Tage alte Thrombozyten, die von den Megakaryozyten durch Abschnürung gebildet wurden. Die unreifen Thrombozyten sind größer als reife und beinhalten viel RNA. Unter dem Mikroskop erscheint diese RNA bei geeigneter Färbung als netzförmige Struktur, weshalb man im englischen Sprachraum auch von *reticulated platelets* spricht. Die unreifen Thrombozyten sind quasi das thrombopoetische Gegenstück zu den Retikulozyten.

Die Zählung unreifer Thrombozyten erfolgte in der Vergangenheit überwiegend mittels Flowzytometrie, nachdem die Thrombozyten mit einem fluoreszierenden, an Nukleinsäuren bindenden Farbstoff angefärbt wurden. Deshalb wird in einigen Publikationen auch von *high fluorescent platelets* gesprochen. Leider ist es bislang nicht gelungen, diese Messungen zu standardisieren. Eine Referenzmethode lässt seit Jahren auf sich warten.

Mit einer speziellen Software namens IPF-Master kann man den Anteil unreifer Thrombozyten auf dem SYSMEX XE-2100 quantifizieren. Im Retikulozytenkanal dieses Gerätes lässt sich die Fraktion unreifer Thrombozyten (*immature platelet fraction*, IPF) darstellen. Die Angabe erfolgt in Prozent der Gesamt-Thrombozytenkonzentration (Als Forschungsparameter stehen zusätzlich die absolute Konzentration der unreifen Thrombozyten, IPF#, sowie der Anteil hochfluoreszenter, sehr unreifer Thrombozyten, H-IPF, zur Verfügung). Das Referenzintervall am SYSMEX XE-2100, bestimmt in Großbritannien an 50

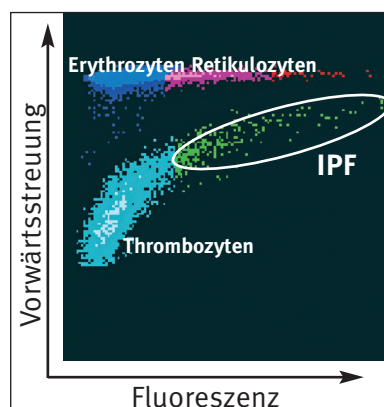


Abb. 1: IPF-Scattergramm

gesunden Erwachsenen, beträgt 1.1–6.1%<sup>1</sup>. Diese Werte wurden durch zwei weitere amerikanische Studien (0–6% und 1–7%)<sup>2,3</sup> sowie eine japanische Studie (1–7.7%)<sup>4</sup> bestätigt, was die gute Reproduzierbarkeit der Messung unreifer Thrombozyten am XE-2100 im Vergleich zur Flowzytometrie belegt.

Dieser Test wurde von einer Arbeitsgruppe an der Universität London klinisch analytisch und klinisch evaluiert<sup>4</sup>. Dabei zeigte sich eine Reihe von klinischen Einsatzmöglichkeiten der Bestimmung der IPF:

## Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie kann prinzipiell auf einer verminderten Produktion oder auf einem erhöhten Verbrauch der Thrombozyten beruhen.

Eine verminderte Produktion beruht in den meisten Fällen auf einer Insuffizienz des Knochenmarks, zum Beispiel nach einer Chemotherapie, infolge unerwünschter Medikamentennebenwirkungen oder nach einer Strahlentherapie. In diesen Fällen sind die unreifen Thrombozyten nicht erhöht.

Einen erhöhten Verbrauch der Thrombozyten beobachtet man zum Beispiel im Gefolge von Blutungen, bei sogenannten thrombotischen Mikroangiopathien und bei der Autoimmunthrombozytopenischen Purpura.

- Die thrombotischen Mikroangiopathien umfassen eine Reihe von Krankheiten, bei denen aus ganz verschiedenen Gründen die Thrombozyten an der Gefäßwand der kleinen Blutgefäße hängenbleiben, mit anderen Thrombozyten einen Thrombus bilden und in der Folge diese Gefäße verstopfen. Beispiele sind die Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura (TTP, Moschcowitz-Syndrom) und das Hämolytisch Urämische Syndrom (HUS).
- Bei der Autoimmunthrombozytopenischen Purpura (AITP, ITP) produziert das Immunsystem Autoantikörper gegen die Thrombozyten, was dazu führt, daß diese von den Makrophagen aufgenommen und vernichtet werden.

Bei der TTP und bei der AITP produzieren die Megakaryozyten im Knochenmark kompensatorisch vermehrt unreife Thrombozyten. Die vermehrte Aktivität der Megakaryozyten läßt sich sonst nur durch eine Knochenmarkspunktion feststellen. Auch bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) wird in etlichen Fällen ein erhöhtes IPF beobachtet.<sup>2</sup>

Diese Beobachtungen lassen sich auf eine einfache Formel bringen:

Knochenmarksversagen: unreife Thrombozyten nicht erhöht, Thrombozytenverbrauch: unreife Thrombozyten erhöht.
---

## Monitoring der Thrombozytopenie bei Knochenmarksversagen<sup>3,5</sup>

Nach einer Chemotherapie, Bestrahlung, Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation dauert es eine gewisse Zeit, bis das Knochenmark wieder ausreichend Thrombozyten produziert. IPF ist ein früher Prädiktor des Wiederbeginns der Thrombozytenproduktion nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation.<sup>3</sup> Solange die Thrombozytenkonzentration eine gewisse Schwelle unterschreitet – in etlichen Ländern liegt diese bei 10 G/L –, gibt man den Patienten Thrombozytenkonzentrate. In der Regel steigen die unreifen Thrombozyten ein bis zwei Tage vor den Gesamt-Thrombozyten an, so daß mit der Bestimmung der IPF festgestellt werden kann, ob das Knochenmark wieder »angesprungen« ist. Möglicherweise lassen sich damit zukünftig teure Thrombozytenkonzentrate einsparen.<sup>5</sup>

## Monitoring der Thrombozytopenie während der Therapie von AITP und TTP<sup>1,2</sup>

Die erfolgreiche Therapie dieser beiden Krankheiten führt zu einem Absinken der erhöhten Konzentration unreifer Thrombozyten, in etwa parallel zum Anstieg der Gesamt-Thrombozytenkonzentration. Sowohl für die Unterscheidung eines erhöhten Thrombozytenverbrauchs vom Knochenmarksversagen wie auch für das Monitoring der Thrombozytopenie ist IPF anderen Parametern wie dem mittleren Thrombozytenvolumen (MPV) und der platelet large cell ratio (P-LCR) deutlich überlegen.<sup>4</sup> Ein Übersichtsartikel, der die bisher vorliegenden Publikationen zu IPF am SYSMEX XE-2100 zusammenfaßt, ist verfügbar.<sup>6</sup> Weitere Anwendungen der Messung unreifer Thrombozyten sind bislang nicht oder kaum erforscht: Wie verhält sich dieser Parameter bei angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen, bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT), bei kardiovasulären Erkrankungen, bei der Schwangerschafts-induzierten Hypertonie (SIH) oder nach Organtransplantationen? Durch die Verfügbarkeit eines einfachen Routinetests auf dem SYSMEX XE-2100 besteht jetzt die Möglichkeit, diesen Fragen nachzugehen.

## Literatur

1. Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin S: Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 2004; 126: 93
2. Kickler T, Oguni S, Borowitz M. A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:282
3. Zucker M, Murphy C, Rachel J, Martinez G, Abhyankar S, McGuirk J, Reid J, v. Plapp F: Immature platelet fraction as a predictor of platelet recovery following hematopoietic progenitor cell transplantation. *Laboratory Haematology* 2006; 12:125
4. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, Onishi K, Nakatani K, Morishita Y, Oguni S, Nobori T: A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thrombosis Research* 2006; 118:463
5. Briggs C, Hart D, Kunka S, Oguni S, Machin S: Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion Medicine.* 2006;16:101
6. Hinzmann R: The clinical utility of the quantification of immature platelets. *Haematologica (edición española)* 2006;91(Supl 1):149