

## IPF (Immature Platelet Fraction)

### Die klinische Bedeutung der Bestimmung unreifer Thrombozyten

#### IPF ist ein Parameter der Applikation PLF-F

Unreife Thrombozyten (immature platelets) sind ein bis zwei Tage alte Thrombozyten, die von den Megakaryozyten durch Abschnürung gebildet werden. 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 der Zellmembran bindenden CD61-Antikörper angefärbt wurden. Diese Methode ist mit hohen Kosten verbunden und führt in unterschiedlichen Laboren zu unterschiedlichen Ergebnissen, da sie sich sehr schwer standardisieren bzw. automatisieren lässt.

Seit mehr als 10 Jahren kann an Sysmex Hämatologiesystemen die Fraktion der unreifen Thrombozyten (IPF, Immature Platelet Fraction) mit einer sehr guten Standardisierung gemessen werden. An allen Analysatoren der XN-Serie ist die Quantifizierung der IPF durch einen neuentwickelten Messkanal, der mit der Applikation PLT-F zur Verfügung steht, möglich. Die Angabe der IPF erfolgt in Prozent der Gesamt-Thrombozytenkonzentration (IPF%) und als absolute Konzentration der unreifen Thrombozyten (IPF#\*) sowie dem Anteil hochfluoreszenter, sehr unreifer Thrombozyten, H-IPF\* (Forschungsparameter\*).

Referenzintervalle wurden erstmals am Sysmex XE-2100 mit einem Bereich von 1.1 – 6.1%<sup>[1]</sup> definiert. In weiteren Studien konnten ähnliche Bereichsgrenzen inzwischen bestätigt werden (Siehe Tabelle 1). Ebenso haben Studien eine gute Vergleichbarkeit der IPF zwischen den Hämatologiesystemen XE-2100 und der XN-Serie gezeigt, was die gute Reproduzierbarkeit der Messung unreifer Thrombozyten belegt.

### Übersicht ermittelter Referenzbereiche IPF% aus verschiedenen Publikationen:

- 1.1-6.1% Briggs et al. (2004); XE-2100, 50 Proben<sup>[1]</sup>
- 0.8-6.0% Pekelharing et al. (2010); XE-5000, 309 Proben<sup>[2]</sup>
- 0.4-5.4% Cho et al. (2007); XE-2100, 142 Proben<sup>[3]</sup>
- 0.0-6.0% Kickler et al. (2006); XE-2100, 80 Proben<sup>[4]</sup>
- 1.1-7.1% Zucker et al. (2006); XE-2100, 43 Proben<sup>[5]</sup>

Die klinische Einsatzmöglichkeit der Bestimmung der IPF liegt in der Differenzialdiagnose von Thrombozytopenien. Studien zeigen jedoch auch, dass dieser Parameter das Monitoring thrombozytopenischer Patienten in vielen weiteren Fällen unterstützen kann.

### Ungeklärten Thrombozytopenien auf der Spur: Schnelle Hilfe zur Unterscheidung zwischen vermehrter Thrombozytenzerstörung oder Knochenmarkfehlfunktion

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 Knochenmarkes, zum Beispiel nach einer Chemotherapie, infolge unerwünschter Medikamentennebenwirkungen oder nach einer Strahlentherapie. In diesen Fällen ist die IPF% nicht erhöht. Einen erhöhten Verbrauch der Thrombozyten beobachtet man zum Beispiel als Folge 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 hängen bleiben, 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 Knochenmarkpunktion feststellen. Auch bei der

disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) wird in etlichen Fällen ein erhöhtes IPF beobachtet. Diese Beobachtungen lassen sich auf eine einfache Formel bringen:

Knochenmarkversagen: unreife Thrombozyten nicht erhöht  
Thrombozytenverbrauch: unreife Thrombozyten erhöht

### Vielfältige Studien versprechen weitere Einsätze in der klinischen Routine

- IPF% kann das Therapiemonitoring einer Verbrauchsthrombozytopenie hilfreich unterstützen. Normalisiert sich die IPF%, so spricht dies für eine erfolgreiche Therapie. IPF% kann zudem die klinische Evaluation thrombozytopenischer Patienten unterstützen und hat das Potential Thrombozytentransfusionen optimal zu steuern.
- Eine Immunthrombozytopenie tritt häufig bei pädiatrischen Patienten auf und kann sich spontan zurückbilden. Die IPF% kann die Knochenmarkaktivität bestätigen und unter Umständen invasive Knochenmarkpunktionen von Kindern einsparen.
- IPF% kann bei Hepatitis C die Unterscheidung zwischen einem erhöhten Thrombozytenverbrauch und Knochenmarkversagen unterstützen
- Ein erhöhter IPF% wurde bei akuten koronaren Herzkrankheiten beobachtet. Möglicherweise kann er dabei behilflich sein, eine Risikoeinschätzung von Patienten mit akuten koronaren Herzkrankheiten zu verbessern.
- IPF% ermöglicht eine einfache und zeitnahe Einschätzung der Erholung der thrombopoetischen Aktivität des Knochenmarks nach Transplantation. Bei Patienten nach Chemotherapie oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, sprechen Werte von IPF >10% dafür, dass die Thrombopoese wieder angesprungen ist.

Neben der Bestimmung der IPF können im PLT-F Kanal Thrombozyten analysiert werden, deren Bestimmung mit herkömmlichen hämatologischen Methoden, wie der Impedanzmessung, zum Beispiel aufgrund Interferenzen (RBC oder WBC Fragmente) erschwert ist. Durch ein speziell für diesen Verwendungszweck entwickeltes Reagenz und einem besonders hohen Zählvolumen ist das Thrombozytenergebnis des PLT-F Messkanals die Methode der Wahl, wenn bei extrem niedrigen Thrombozytenkonzentrationen eine Genauigkeit erforderlich ist, die mit der Referenzmethode der (Flowzytometrie) vergleichbar ist.

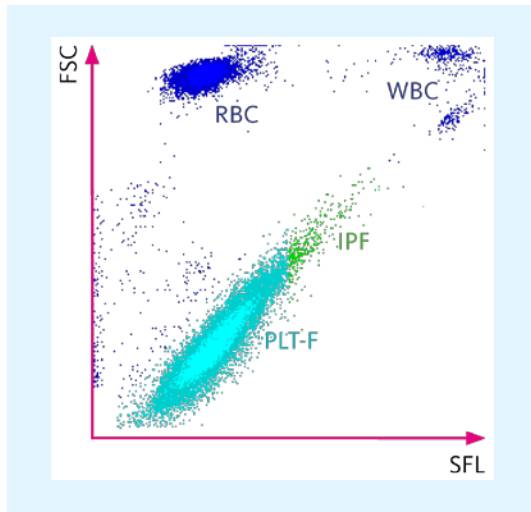


Abb. 1 PLT-F Scattergramm

Die komplette Literaturliste finden Sie auf unserer Webseite unter [www.sysmex.de/akademie/literatur/literaturliste.html](http://www.sysmex.de/akademie/literatur/literaturliste.html). Weitere Informationen/Artikel zum Thema können unter [www.sysmex.de/akademie/wissenszentrum/haematologie/erweiterte-parameter/ipf.html](http://www.sysmex.de/akademie/wissenszentrum/haematologie/erweiterte-parameter/ipf.html) angesehen und heruntergeladen werden.

## Fußnoten

- [1] **Briggs C et al.** (2004): Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* 126: 93–99.
- [2] **Pekelharing JM et al.** (2010): Haematology reference intervals for established and novel parameters in healthy adults. *Diagnostic Prospectives*
- [3] **Cho YG, Lee JH, Kim DS, Lee HS, Choi SI** (2007): Clinical usefulness of the simple technique to diagnose thrombocytopenia using immature platelet fraction. *Korean J Lab Med*; 27:1-6
- [4] **Kickler T et al.** (2006): A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 125: 282–287.  
**Free online:** <http://ajcp.ascpjournals.org/content/125/2/282.long>
- [5] **Zucker MJ et al.** (2006): Immature platelet fraction as a predictor of platelet recovery following hematopoietic progenitor cell transplantation. *Laboratory Hematology*; 12:125-130

## Weitere Literatur

**Schoorl M et al.** (2013): New fluorescent method (PLT-F) on Sysmex XN 2000 Hematology Analyzer Achieved higher accuracy in low platelet counting. *Am J Pathol* 140:495-490.

**Briggs C et al.** (2012): Performance evaluation of the Sysmex haematology XN modular system. *J Clin Pathol* 65:1024-30. Dieser Artikel kann auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

**Tanaka Y et al.** (2014): Performance Evaluation of Platelet Counting by Novel Fluorescent Dye Staining in the XN-Series Automated Hematology Analyzers. *J Clin Lab Anal*: early online <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.21691>

**Abe Y et al.** (2006): A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res* 118: 463–469.

**Hinzmann R** (2006): The clinical utility of the quantification of immature platelets. *Haematologica espan.* 91 (Sup 1): 149–153.

**Pons I et al.** (2010): Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia. *Europ J Haematol* 85: (158-163)

**Briggs C et al.** (2006): Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* 16: 101–109.

**Parco S et al.** (2012): Application of reticulated platelets to transfusion management during autologous stem cell transplantation. *OncoTargets and Therapy* 5: 1–5.

**Free online:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278260/pdf/ott-5-001.pdf>

**Cremer M et al.** (2009): Immature platelet fraction as novel laboratory parameter predicting the course of neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol* 144: 619–621.

**Free online:** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2008.07485.x/pdf>

**Zucker ML et al.** (2012): Mechanism of thrombocytopenia in chronic hepatitis C as evaluated by the immature platelet fraction. *Int J Lab Hematol* 34: 525–532.

**Cesari F et al.** (2013): Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thrombosis and Haemostasis* 109: 846–53.

**Free online:** <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-09-0709>.

**Cesari F et al.** (2010): High platelet turnover and reactivity in renal transplant recipients patients. *Thrombosis and Haemostasis* 104: 804–810.

**Grove E L et al.** (2009): Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis and Haemostasis* 101:151-156

**Goncalo A et al.** (2011): Predictive value of immature reticulocyte and platelet fractions in hematopoietic recovery of allograft patients. *Transplant Proc* 43: 241–243.

**Takami A et al.** (2007): Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39: 501–507.

**Free online:** <http://www.nature.com/bmt/journal/v39/n8/pdf/1705623a.pdf>

**Yamaoka G et al.** (2010): The immature platelet fraction is a useful marker for predicting the timing of platelet recovery in patients with cancer after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol* 32: e208–e216.

**Free online:** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-553X.2010.01232.x/pdf>

**Kier Y E et al.** (2013): Immature platelet fraction can help adjust therapy in refractory thrombotic microangiopathic hemolytic anemia cases. *Transfus Apher Sci*; 49(3): 644 – 646

**Bat T et al.** (2012): Measurement of the absolute immature platelet number reflects marrow production and is not impacted by platelet transfusion. *Transfusion* 2013 Jun; 53(6):1201-4.

**Have L W et al.** (2013): Absolute immature platelet count may predict imminent platelet recovery in thrombocytopenic children following chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* Jul; 60(7):1198-203

**Hoffmann J, Van den Broek N, Curves J** (2013): Reference intervals of reticulated platelets and other platelet parameters and their associations. *Arch Pathol Lab Med*; 137(11):1635-40