

SEED Hematologia



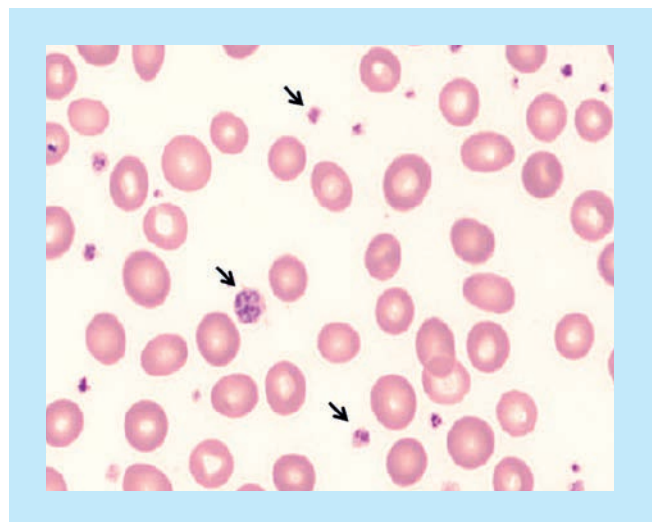
Znaczenie małopłytkowości i jej przyczyny

Co to jest trombocytopenia?

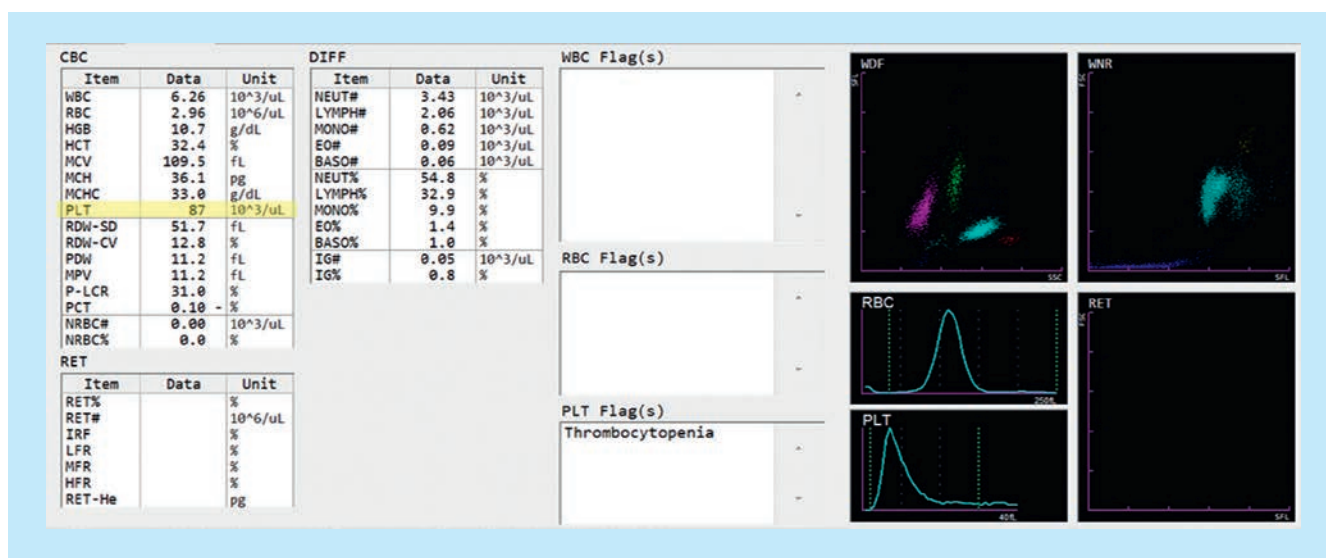
Trombocytopenia jest zaburzeniem charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowo niskiej liczby płytek krwi (trombocytów) we krwi obwodowej. Zakresy referencyjne dla osób dorosłych wynoszą $166\text{--}308 \times 10^9/\text{l}$ dla mężczyzn oraz $173\text{--}390 \times 10^9/\text{l}$ dla kobiet [1]. Wyniki poza tymi zakresami niekoniecznie wskazują na chorobę. Zwykle trombocytopenię u pacjenta stwierdza się, jeżeli wartość PLT jest poniżej $150 \times 10^9/\text{l}$. Najnowsze wytyczne zalecają wykonanie rozmazu w celu weryfikacji nieprawidłowości, gdy wartość PLT jest poniżej $100 \times 10^9/\text{l}$ u dorosłych oraz poniżej $150 \times 10^9/\text{l}$ u dzieci [2]. Jednak zalecane jest również aby zakresy referencyjne były zawsze sprawdzane pod kątem przydatności w danej populacji pacjentów, zgodnie z metodą zalecaną przez Międzynarodową Federację Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej (IFCC) [3].

Funkcją płytek krwi jest wstępne zatrzymanie krwawienia poprzez agregowanie i zasklepianie urazów naczyń krwionośnych oraz rozpoczęcie kaskady krzepnięcia. Dlatego tak ważne jest, aby małopłytkowość była niezwłocznie diagnozowana i leczona. Gdy poziom PLT spada, nawet drobne urazy mogą stać się zagrożeniem życia dla pacjenta. Gdy ich poziom jest bardzo niski, może być konieczna transfuzja płytek krwi. Wartość progowa, decydująca o transfuzji zależy od sytuacji klinicznej oraz aktualnych rekomendacji, ale zwykle wynosi około $20 \times 10^9/\text{l}$. Niemniej jednak

istotne jest, aby decyzja o przetoczeniu była podejmowana tylko wtedy, gdy jest to konieczne, ponieważ transfuzje płytek są drogie i mogą wywołać poważne działania niepożądane, takie jak reakcje gorączkowe, przeniesienie zakażeń wirusowych czy hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa oraz choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.



Ryc. 1 Rozmaz krwi z RBC i PLT (zaznaczone strzałkami)



Ryc. 2 Wynik morfologii pacjenta z trombocytopenią, wykonany na analizatorze serii XN

Objawy kliniczne małopłytkowości

Zwykle, zwłaszcza przy łagodnej małopłytkowości, pacjenci nie mają żadnych objawów, dlatego zaburzenie to wykrywane jest podczas wykonywania rutynowej morfologii krwi (CBC). Ogólne objawy obejmują krwawienie z jamy ustnej i dziąseł, częste siniazenie, krwawienie z nosa i wysypkę. W ciężkiej małopłytkowości, gdy wartość PLT wynosi poniżej $50 \times 10^9/l$, może dojść do znacznego krwawienia po skaleczeniu lub zranieniu. Gdy wartość PLT jest poważnie obniżona, może pojawić się spontaniczne krwawienie. Niektóre kobiety mogą mieć dłuższą menstruację lub przechodzić ją ciężiej. Osoba z małopłytkowością może również mieć złe samopoczucie, odczuwać zmęczenie i ogólne osłabienie.

Przyczyny małopłytkowości

Przyczyny małopłytkowości można ogólnie sklasyfikować jako dziedziczne lub nabyte [4], ale interesujące jest również to, czy trombocytopenia jest spowodowana zahamowaniem produkcji, czy też nadmiernym niszczeniem płytek krwi.

Zmniejszona produkcja

W tym przypadku, w szpiku kostnym wytwarzana jest niewystarczająca liczba płytek krwi. Może być to spowodowane różnymi przyczynami, takimi jak niedokrwistość aplastyczna, naciek nowotworowy w szpiku kostnym, marskość wątroby, niedobór kwasu foliowego, zespół mielodysplastyczny lub niedobór witaminy B12. Stosowanie niektórych leków może również prowadzić do redukcji wytwarzania płytek krwi w szpiku kostnym, jak np. w trakcie chemioterapii.

Zwiększone niszczenie

Ten rodzaj małopłytkowości spowodowany jest zwiększonym niszczeniem płytek krwi w krwiobiegu, śledzionie lub wątrobie. Przykładami są zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), indukcja lekami, hipersplenizm, pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) lub zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP).

*Szersze informacje na temat pochodzenia trombocytopenii znajdują się w artykule „Diagnostyka różnicowa trombocytopenii”.

Najczęstsze rodzaje małopłytkowości

Niedokrwistość aplastyczna

Niedokrwistość aplastyczna jest spowodowana upośledzeniem hematopoetyzy wynikającym ze zmniejszenia liczby pluripotencjalnych hematopoetycznych komórek macierzystych, skutkującą zmniejszeniem hematopoetyzy. Efektem tego jest pancytopenia, czyli zmniejszenie ilości wszystkich rodzajów krwinek: leukocytów, erytrocytów i płytek krwi.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)

ITP jest autoimmunologicznym zaburzeniem hematologicznym, w którym przyspieszone niszczenie płytek prowadzi do zmniejszenia liczby płytek we krwi obwodowej. Objawia się charakterystyczną plamistą wysypką i tendencją do krwawień. Diagnostyka ITP jest procesem opartym na wykluczaniu. Aktywność megakariopoetyczna szpiku kostnego może być zwiększona i jest manifestowana wysoką wartością IPF.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

TTP jest zwykle spowodowana brakiem lub niedoborem enzymu ADAMTS13, który rozcina multimery czynnika von Willebranda w naczyniach obwodowych. Nagromadzenie nierozciętych multimerów prowadzi do spontanicznej agregacji płytek krwi, aktywacji krzepnięcia i tworzenia skrzepów.

Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT)

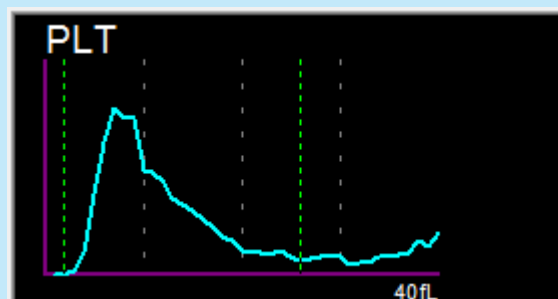
U pacjentów leczonych heparyną może rozwinąć się trombocytopenia z powodu nieprawidłowego tworzenia skrzepów krwi wewnątrz naczyń krwionośnych. Podobnie jak w TTP dochodzi do trombocytopenii, ponieważ płytki krwi są zużywane w procesie tworzenia skrzepu.

Wrodzona małopłytkowość amegakariocytowa

Rzadkie, dziedziczne zaburzenie charakteryzujące się brakiem megakariocytów w szpiku kostnym, skutkującym brakiem produkcji płytek krwi.

Diagnostyka trombocytopenii

W laboratorium dostępne są różne badania, takie jak morfologia, analiza enzymów wątrobowych, poziom kwasu foliowego oraz witaminy B12 lub rozmaz krwi. Jeśli przyczyna niskiej liczby płytek krwi pozostaje niejasna, zazwyczaj zleca się biopsję szpiku kostnego, aby odróżnić, czy jest ona spowodowana zmniejszoną produkcją czy też nadmiernym niszczeniem na obwodzie [5]. Analiza szpiku kostnego pomaga określić liczbę, rozmiar i dojrzałość megakariocytów. Obecnie, informacje te można również uzyskać analizując parametr (IPF) - niedojrzałą frakcję płytek krwi, która informuje o aktywności szpiku kostnego bez konieczności wykonywania biopsji. Informacje te mogą pomóc w diagnozie oraz szybkim rozpoczęciu leczenia.



CBC

Item	Data	Unit
WBC	5.72	$10^3/uL$
RBC	4.50	$10^6/uL$
HGB	12.4	g/dL
HCT	37.0	%
MCV	82.2	fL
MCH	27.6	pg
MCHC	33.5	g/dL
PLT	56 *	$10^3/uL$
RDW-SD		fL
RDW-CV		%
PDW		fL
MPV		fL
P-LCR		%
PCT		%
NRBC#		$10^3/uL$
NRBC%	0.0	%

Ryc. 3 Obniżona liczba oraz nieprawidłowa dystrybucja PLT na histogramie

Znaczenie IPF

IPF odnosi się do niedojrzałej frakcji płytek we krwi obwodowej. Niedojrzałe płytki krwi pierwotnie opisano 1969 r. jako płytki retikuluarne [6], kiedy to pod mikroskopem zaobserwowano kondensację RNA w płytkach krwi.

W szpiku kostnym megakariocyty odszczepiają niedojrzałe, retikuluarne płytki krwi, które rozwijają się w dojrzałe płytki krwi w ciągu 1–2 dni. Liczba niedojrzałych płytek krwi we krwi obwodowej jest wskaźnikiem poziomu trombopoëzy w szpiku kostnym. Aktywny szpik kostny skutkuje zwiększoną wartością IPF.

Informacja ta umożliwia różnicowanie niewydolności szpiku kostnego lub zwiększonego niszczenia lub utraty płytek we krwi obwodowej jako przyczyny obserwowanej małopłytkowości. Analiza IPF dostarcza informacji klinicznych, które mogą zredukować konieczność wykonywania i liczbę biopsji szpiku.

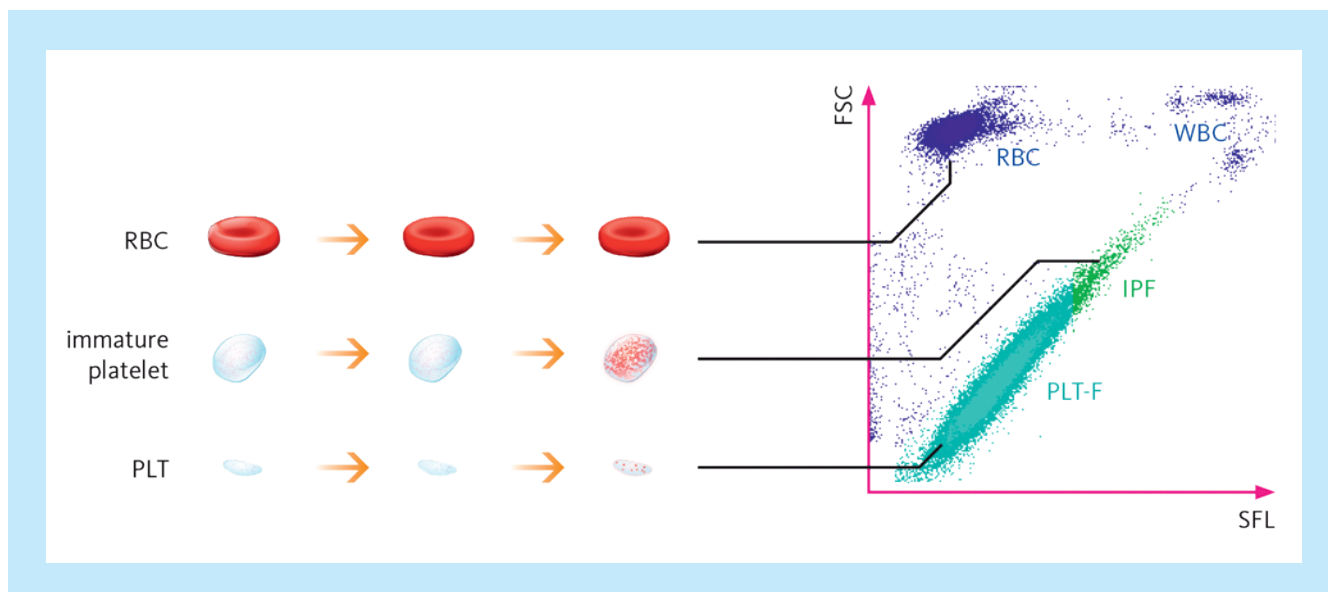
Biopsja szpiku kostnego posiada kilka wad: jest inwazyjna i pacjenci czują ból podczas pobierania próbki. Znieczulenie ogólne zazwyczaj nie jest podawane, a niektórzy pacjenci odczuwają skutki uboczne, takie jak gorączka, dreszcze i obrzęk w miejscu biopsji.

Używając parametru IPF, możliwe jest uzyskanie wyraźnego rozróżnienia między przyczynami trombocytopenii, poprzez uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy występuje ona na skutek niszczenia płytek czy aplazji szpiku kostnego. Zwiększony poziom IPF wskazuje na pojawienie się odpowiedzi szpiku kostnego, zatem trombocytopenia musi być związana z nadmiernym niszczeniem płytek krwi.

Z drugiej strony, prawidłowe lub niskie wartości IPF u pacjentów z trombocytopenią odzwierciedlają obrazując brak odpowiedzi szpiku kostnego, wskazując, że obserwowana trombocytopenia może być wynikiem upośledzonej lub zanikającej trombopoëzy.

Ponieważ liczba IPF wzrasta przed wzrostem całkowitej liczby PLT, IPF może być użyty do przewidywania np. odnowy szpiku kostnego po chemioterapii lub efektu leczenia małopłytkowości [7–8]. IPF reprezentuje młodą frakcję płytek krwi i możliwość ich wykrycia bez konieczności oczekiwania na pojawienie się dojrzałych płytek we krwi obwodowej, co pozwala na szybsze i lepsze monitorowanie reakcji na terapię, ostatecznie zapewniając pacjentowi lepsze leczenie.

Rysunek 4 pokazuje, jak niedojrzałe płytki krwi (IPF) mogą być wyraźnie oddzielone od dojrzałych płytek, za pomocą analizatora hematologicznego serii XN z kanałem PLT-F. W tym specjalistycznym kanale próbka jest poddawana działaniu specyficznego odczynnika, który znakuje wyłącznie RNA wewnątrz płytek krwi. Młodsze płytki krwi mają większy rozmiar i większą ilość RNA niż dojrzałe i jest to prezentowane na skatergramie, gdzie frakcja IPF (zielona) ma wyższą fluorescencję (oś SFL) oraz większy rozmiar (oś FSC) niż dojrzałe płytki krwi.



Ryc. 4 Skatergram PLT-F uzyskany z analizatora serii XN

Wnioski

Niedojrzała frakcja płytek krwi (IPF) jest parametrem związanym z PLT, który mierzy młode, retikularne płytki we krwi obwodowej. Poziomy IPF wzrasta w miarę wzrostu wytwarzania płytek krwi przez szpik kostny. Oznacza to, że ich pomiar umożliwia ocenę wytwarzania płytek krwi przez szpik kostny w próbkach krwi obwodowej. Jak wyjaśniono w tym dokumencie, istnieje wysoka użyteczność kliniczna %IPF jako badania laboratoryjnego w diagnostyce i leczeniu małopłytkowości, ze względu na możliwość powiązania podwyższonych poziomów %IPF ze zwiększeniem niszczenia płytek krwi na obwodzie. Jest to szczególnie przydatne w diagnostyce autoimmunologicznej trombocytopenii oraz zakrzepowej plamicy małopłytkowej i odróżnianiu ich od zahamowania lub upośledzenia funkcji szpiku kostnego. IPF może być również czułym miernikiem oceny regeneracji trombopoëzy podczas chemioterapii. Transfuzje należy brać pod uwagę tylko wtedy, gdy wartości %IPF nie wzrastają, ponieważ oznaczałoby to słabą, wewnętrzną aktywność trombopoëtyczną.

Źródła

- [1] **Tuosto L et al.** (2001): *Organization of plasma membrane functional rafts upon T cell activation.* Eur J Immunol. 31(2):345-9.
- [2] **Li YC et al.** (2006): *Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesterol-depleting agents.* Am J Pathol. 168(4):1107-18.
- [3] **El Kirat K et al.** (2007): *Cholesterol modulation of membrane resistance to Triton X-100 explored by atomic force microscopy.* Biochim Biophys Acta. 1768(9):2300-9.
- [4] **Schuff-Werner P et al.** (2016): *Performance of the XN-2000 WPC channel flagging to differentiate reactive and neoplastic leukocytosis.* Clin Chem Lab Med. 54(9):1503 – 10.
- [5] **Kawauchi S et al.** (2014): *Comparison of the Leukocyte differentiation Scattergrams Between the XN-Series and the XE-Series of Hematology Analyzers.* Sysmex Journal International. Vol. 24 No. 1.