



Primäre thrombotische Mikroangiopathien (TMA)

Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)

Ursächlich ist eine vererbte oder sekundäre Störung der Zinkprotease ADAMTS13, welche letztlich zur intravasalen Bildung von Thromben führt.

In der Untersuchung findet sich nebst der z.T. ausgeprägten Thrombozytopenie und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) mit Fragmentozyten, eine Niereninsuffizienz, neurologische Symptome und Fieber (klassische Pentade). Dieses klassische Bild ist aber oft unvollständig ausgeprägt. Aufgrund der hohen Sterblichkeit (bis >90% ohne Behandlung) sollte bei Nachweis von MAHA mit zahlreichen Fragmentozyten in Kombination mit einer hohen LDH und Thrombozytopenie ohne alternative Erklärung eine Plasmaaustauschtherapie begonnen werden.

Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS)

STEC HUS

Auslöser sind Bakterientoxine z.B. Shiga Toxin produzierenden Escherichia coli. Beim HUS findet sich eine Hämolyse (MAHA) mit Fragmentozyten, eine Thrombozytopenie und eine Niereninsuffizienz bis hin zum akuten Nierenversagen. Vorausgehend findet sich in den meisten Fällen eine Episode mit Diarrhoe (ca 90%).

2011 kam es in Deutschland zu einer grossen EHEC-Epidemie (EHEC=enterohämorrhagische Escherichia coli) mit 732 HUS-Fällen von denen 28 Patienten verstarben.

aHUS (associated with complement) Diesem HUS-Typ liegen Abnormitäten des Komplementsystems zugrunde.

Sekundäre thrombotische Mikroangiopathien

- Gravidität (ua. HELLP Syndrom)
- System. Erkrankungen (z.B. Vasculitis)
- Infektionen (z.B. HIV)
- Disseminiertem Tumorleiden
- Medikamentös (z.B. Mitomycin C)
- Glomerulonephritiden
- Maligne arterielle Hypertension
- Transplantationen solider Organe oder Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantationen
- Patienten unter Immunsuppression

Einleitung

Als Fragmentozyten (lat. frangere = brechen) oder Schistozyten (gr. schistos = gespalten) bezeichnete Erythrozyten, sind eine morphologische Atypie, welche durch flächige Abrisse der Zellmembran gekennzeichnet sind. Der Verlust an Zellvolumen ist relativ zum Verlust an Zellmembran geringer, weshalb Fragmentozyten hyperchrom sind.

Ursächlich für diese Formveränderungen ist eine mechanische Zellschädigung, welche unterschiedliche Ursachen haben kann. Diagnostisch besonders bedeutsam ist die Entstehung von Fragmentozyten durch Abschnürung an Fibrinfäden im Lumen von Gefässen der Mikrozirkulation bei der Thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Die zwei bedeutendsten, mit einer TMA einhergehenden Syndrome sind die TTP (Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) und das HUS (Hämolytisch urämisches Syndrom), welche unbehandelt zum Tod des Patienten führen. Aufgrund des speziellen Entstehungsmechanismus und ihrer klinischen Aussagekraft sollten Fragmentozyten von anderen deformierten Erythrozyten (Poikilozytose) abgegrenzt werden.

Unser Ringversuchspräparat 2017-4H3B stammt von einer Patientin mit bekannter Immunthrombozytopenie (ITP) und hämorrhagischem Schock.

Ursachen für die Entstehung von Fragmentozyten

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

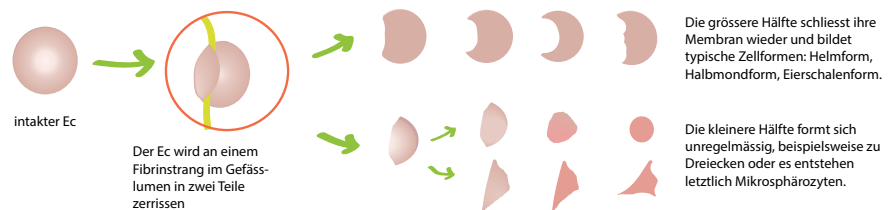
Bei der TMA lagern sich aufgrund unterschiedlicher Ursachen freie Thrombozyten und Fibrinfasern am Gefässendothel der Mikrozirkulation ab. Diese schädigen vorbeiströmende Thrombozyten und Erythrozyten, was zur Thrombozytopenie und zur Anämie mit Fragmentozyten führt. Die daraus resultierende mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) präsentiert sich mit einem negativen DAT, erhöhter LDH und erhöhtem Bilirubin sowie tiefem Haptoglobin. Thrombozyten lagern sich in den Gefässen in Form von Mikrothromben aus Thrombozyten und Von Willebrand-Faktor an. TMA ist eine systemische Erkrankung die alle Organe betreffen kann, besonders häufig betroffen sind Gehirn, Herz und Nieren.

Die TTP wird hauptsächlich beim Erwachsenen gefunden, bei ihr ist die Niereninsuffizienz weniger ausgeprägt als beim HUS, welches eher bei Kindern auftritt und typischerweise zu einem Nierenversagen führt.

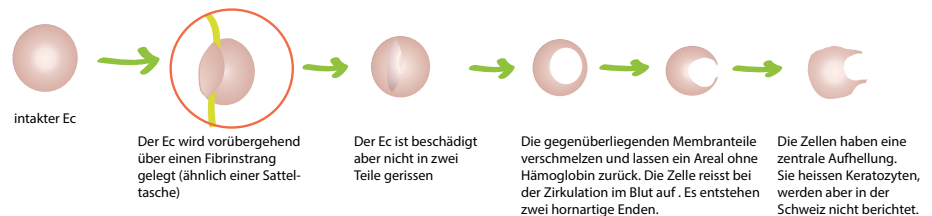
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Der gleiche Mechanismus kann auch bei der disseminierten intravasalen Gerinnung zur Bildung von Fragmentozyten führen z.B. im Rahmen von geburtshilflichen Komplikationen, Sepsis oder Malignomen wie der akuten Promyelozytenleukämie (APL).

Schematische Darstellung der Entstehung von Fragmentozyten



Entstehungsmechanismus von ähnlichen Formen, die nicht zu den Fragmentozyten gezählt werden



Makroangiopathische Ursachen

Mechanische Schädigung an künstlichen Herzklappen oder durch eine aussergewöhnliche Zunahme von Turbulenzen im Blutstrom (Scherkräfte) bei schweren Herzvitien z.B. Aortenstenosen oder bei der malignen Hypertonie.

Weitere Ursachen

- Grossflächige Verbrennungen (Hitzeschädigung des Spectrins in der Ec-Membran)
- Mechanische Schädigung der Erythrozyten durch Extrakorporale Kreisläufe (Extrakorporale Membranoxygenierung, ECMO)
- Malignome mit Knochenmarkkarzinose



Automatisierte Verfahren zum Nachweis von Fragmentozyten

Geräteflags mit Hinweis auf Fragmentozyten bzw. bei grösseren Geräten z.T. auch die Zählung von Fragmentozyten können bei der Befunderstellung hilfreich sein.

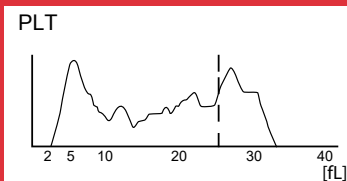
Die Fragmentozytenzählung der Geräte sind schnell zur Hand und zeigen in bisherigen Arbeiten einen hohen prädikativen Wert für negative Proben (Proben ohne Fragmentozyten werden zuverlässig erkannt). Bei verdächtigen Gerätebefunden/Flags müssen die Fragmentozyten mikroskopisch gesucht werden.

Interferenzen bei der Thrombozytenmessung

Hämatologieanalyser zeigen, je nach Messmethodik der Thrombozyten, Probleme bei der korrekten Bestimmung der Thrombozytenzahl. Werden Thrombo- und Erythrozyten im selben Messkanal gemessen, kommt es zur Interferenz zwischen den Thrombozyten und den kleinen Fragmentozyten. Dies kann einen falsch hohen (falsch normalen) Thrombozytenwert vortäuschen.

Entsprechende Geräteflags und atypisch gezackte Tc-Kurven, welche die Basislinie im Bereich des oberen Diskriminators nicht mehr berühren sind Hinweis auf solche Interferenzen.

Bestehen aufgrund von Warnhinweisen oder aufgrund der Verteilungskurve Zweifel an der Korrektheit des Thrombozytenwertes, so sollte dieser mit Hilfe der Kammerzählung überprüft werden.



Impressum

Autorin Annette Steiger
Fotografie Dr. Roman Fried

Fachliche Beratung

K.Schreiber, Dr. C. Widmer, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich,
Dr. J. Goede, Kantonsspital Winterthur

© 2017 Verein für medizinische Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Diagnostik und morphologische Kriterien der Fragmentozyten

Goldstandard ist auch heute noch die mikroskopische Untersuchung des peripheren Blutaussstriches. Für die mikroskopische Untersuchung von Fragmentozyten hat der ICSH (International council for standardisation in hematology) 2011 folgende Empfehlungen veröffentlicht:

Technik

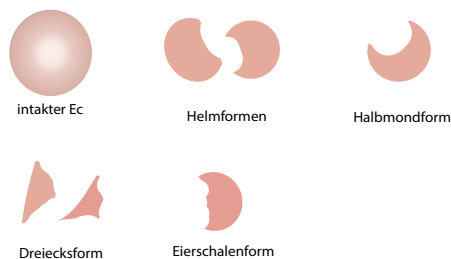
Untersuchung an einwandfreier Ausstrichstelle. Es werden (mind.) 1000 Erythrozyten beurteilt. Der Anteil an Fragmentozyten wird in Prozent angegeben.

Morphologie

- Fragmentozyten sind immer kleiner als normale Ec und haben keine zentrale Aufhellung
- Folgende typischen Formen werden zu den Fragmentozyten gezählt: Helmformen (helmet cells), Halbmond-/ Eierschalenform (microcrescents). Wenn andere Formen vorliegen, werden auch kleine Fragmente in Dreiecksform dazugezählt.

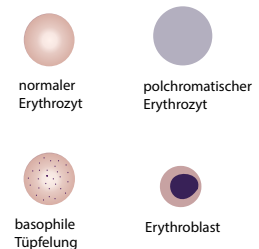
Als Begleitbefunde finden sich häufig auch Zeichen einer gesteigerten Blutneubildung mit Polychromasie (Retikulozytenerhöhung), basophiler Tüpfelung und ev. Erythroblasten.

Fragmentozytenformen



Mögliche Begleitbefunde

durch verstärkte Blutneubildung bei Hämolyse



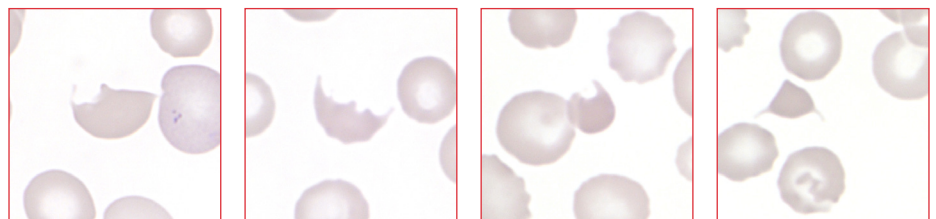
Beurteilung

Die prozentuale Fragmentozytenzählung wird nur empfohlen, wenn die Fragmentozyten im untersuchten Blut die hauptsächlichste morphologische Auffälligkeit darstellen. Treten Fragmentozyten im Kontext mit anderen schwerwiegenden morphologischen Veränderungen (Aniso-Poikilozytose) auf, empfiehlt die ICSH lediglich eine qualitative Angabe.

Für die Verdachtsdiagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) gilt ein Wert von > 1% Fragmentozyten. Finden sich bei klinischem TMA-Verdacht keine Fragmentozyten im Ausstrich, sollte die Untersuchung regelmässig wiederholt werden, da die Fragmentozyten mit Verzögerung auftreten können.

Bilder von MQ 2017-4 H3B

Fragmentozyten



Keine Fragmentozyten

