

Bir Hepatit A İnfeksiyonu Olgusunda EDTA'ya Bağlı Pseudotrombositopeni

EDTA INDUCED PSEUDOTROMBOCYTOPENIA IN A PATIENT WITH HEPATITIS A INFECTION

Barış AKINCI¹, Mesut AKARSU², Serkan YENER¹, Fatih SAYGILI¹, Mehmet Ali ÖZCAN³, Hale AKPINAR²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

Pseudotrombositopeni kanama riskinde artışa neden olmayan ve trombosit transfüzyonu gerektirmeyen bir iatrojenik laboratuvar fenomenidir. Etilendiaminotetraasetik asid'e (EDTA) bağlı pseudotrombositopeni, otomatik kan sayımında yalancı olarak trombosit sayısındaki azalmayı tanımlamaktadır. Kan örneklerinin EDTA ile antikoagüle edilmesi sonucunda normal kişilerde oluşabileceği gibi farklı hastalıkların seyrinde de gözlenebilmektedir. Bu yazıda hepatit A enfeksiyonu seyrinde gözlenen bir EDTA bağımlı pseudotrombositopeni olgusu sunulmuştur. Olgu halen devam eden pseudotrombositopeni nedeniyle izlenmektedir.

Anahtar sözcükler: Pseudotrombositopeni, EDTA, hepatit A

SUMMARY

Pseudothrombocytopenia is an iatrogenic laboratory phenomenon that does not increase the risk of bleeding or the need for platelet transfusion. The term ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) induced pseudothrombocytopenia, defines false low platelet count when measured with automatic counters. It may occur in both normal individuals and patients with a variety of diseases when their blood samples are anticoagulated with EDTA. Here we report a patient with EDTA induced pseudothrombocytopenia during the course of hepatitis A infection. The patient is still being followed up with pseudothrombocytopenia.

Key words: Pseudothrombocytopenia, EDTA, hepatitis A

BARIŞ AKINCI

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Hastanesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı/ İZMİR

Tel: (232) 4123730

e-posta: baris.akinci@deu.edu.tr

Pseudotrombositopeni trombositlerin in vitro ortamda aşırı kümelenmesi sonucu rutin kan sayımlarında trombosit değerlerinin düşük ölçülmesine neden olan ve herhangi bir klinik bulgusu olmayan bir durumdur (1). Pseudotrombositopeni sıklıkla rutin olarak otomatik kan sayımlarında kullanılan EDTA'ya bağlı olarak oluşur (2). Bununla birlikte sitrat gibi diğer antikoagulan maddeler ile ilişkili pseudotrombositopeni görülebilir (3). Trombositopeni nedeniyle değerlendirilen hastaların %17'si pseudotrombositopeni tanısı almaktadır (4). Pseudotrombositopeni genel

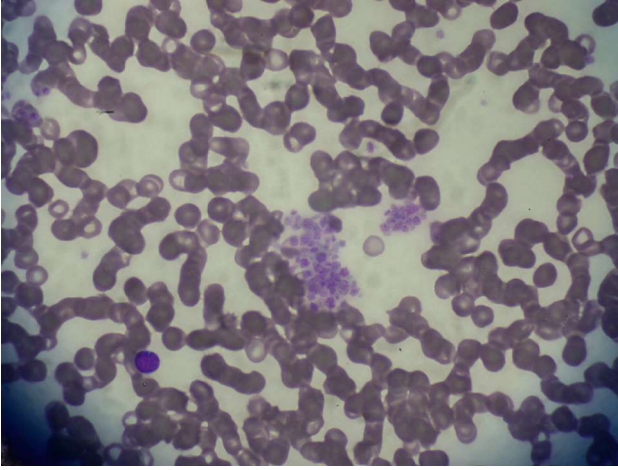
populasyonda %0,1, hastanede yatan hastalarda ise %1,9 oranında saptanmaktadır (1,5). Bu klinik durum otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, obstetrik problemler ve farklı ilaç kullanımları seyrinde gözlenebildiği gibi tamamen sağlıklı bireylerde de görülebilmektedir (4,6-12).

Pseudotrombositopeni iatrojenik bir laboratuvar fenomenidir. Kanama riski taşımaz ve trombosit replasmanı gerektirmez. Buna karşın antitenin tanıma-

maması, hastaların gereksiz ileri tetkik ve tedavisi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle pseudotrombositopeni önemli bir klinik problemdir (4).

OLGU

Otuziki yaşında bayan hasta yüksek ateş, iştahsızlık, bulantı yakınmaları nedeniyle değerlendirildi. On gün öncesine kadar herhangi bir yakınması olmayan hasta son bir haftadır idrar renginde koyulaşma tarif etmekteydi. Herhangi bir kanama öyküsü olmayan hastanın adet kanamaları düzenli ve normal miktardaydı. Dört yıl önce over kisti, üç yıl önce de sezaryen nedeniyle opere olan hastanın operasyon öncesi tetkiklerinde trombosit sayısı normal olarak bulunmuştu.



Resim. EDTA içeren tüplerdeki kandan yapılan yaymada yoğun bir şekilde kümelenmiş trombositler izlenmektedir.

Fizik muayenede cilt ve skleraları ikterik, karaciğer kot kavsinde ağrılı olarak ele gelmekteydi. Lenfadenomegali, peteşi veya purpura saptanmadı. Yapılan biyokimyasal incelemelerinde serum alanin aminotransferaz (ALT): 1897 U/L (N:1-41 U/L), aspartat aminotransferaz (AST): 520 U/L (N:1-38 U/L), alkalin fosfataz (ALP) 430 U/L (N:34-270), total bilirubin 6,86 mg/dl (N:0,1-1,2 mg/dl), direkt bilirubin 5,85 mg/dl (N:0- 0,3 mg/dl) olarak saptandı.

Batın ultrasonografisinde ılımlı hepatomegali ve portal hilusta 13 mm çapında lenfadenomegali saptandı. Herhangi bir ilaç kullanımı öyküsü olmayan, hepatit serolojisinde HAV Ig M pozitif olarak saptanan, hepatit B ve C serolojisi negatif olan hastaya akut hepatit A tanısı konuldu. Rutin olarak yapılan kan sayımında trombosit sayısı: 18×10^9 /L saptandı. Herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastanın sitratlı tüpte tekrarlanan kan sayımında trombosit sayısı: 84×10^9 /L idi. EDTA'lı tüpte iki saat bekletilen kandan yapılan periferik yaymada yoğun bir şekilde kümelenmiş trombositler izlenirken (Resim), sitratlı tüpten yapılan yaymada aglutine olmamış trombositler izlendi. Parmak ucundan yapılan yaymada ise sekizli, onlu trombosit kümeleri mevcuttu. Protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normaldi. Hastaya mevcut bulgular ile EDTA'ya bağlı pseudotrombositopeni tanısı konuldu. Yakınmaları ve karaciğer enzimleri düzelen hastanın ilk 6 aylık izleminde pseudotrombositopeni devam etti. Hastamız halen periyodik olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Pseudotrombositopeni otomatik kan sayımlarında sık rastlanan bir durumdur. Bu tablo kanama riski taşımamaktadır ve ayırıcı tanıda değerlendirilmediği takdirde hastaların gereksiz ileri tetkikine neden olabilir (13). Bu nedenle trombositopeni nedeniyle başvuran bir hastada klinik bulgu yoksa öncelikle pseudotrombositopeni dışlanmalıdır (3,13).

Pseudotrombositopeni tanısı için farklı yöntemler kullanılabilir. En kolay olan ve sık kullanılan yöntem EDTA'lı tüpten yapılan periferik yaymada patolojik kümelenmeyi tespit etmektir. Parmak ucundan yapılan yaymada ise trombositler fizyolojik oranlarda aglutinasyon gösterir. Heparin ya da sitrat kullanılarak yapılan yaymalarda aglutine olmamış trombosit varlığı izlenebilir, ancak vakaların az bir kısmında diğer antikoagulanlar ile de patolojik kümelenme görülebilmektedir. Sitratlı tüpte tekrarlanan sayımlarda da %20 oranında pseudotrombositopeni gözlenebilir (2). Olgumuzda da benzer şekilde sitratlı tüpte tekrarlanan sayımda EDTA'lı sayımdan daha yüksek olmakla

birlikte normal değerlerden düşük trombosit sayımı saptanmıştır.

Pseudotrombositopeni patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Rutin kan sayımlarında antikoagulan amaçla kullanılan EDTA'nın trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein IIb ile etkileşerek yeni bir epitop (neoepitop) oluşumuna neden olduğu ve böylece oluşan glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin dolaşımdaki otoantikörlerle tanınabildiği düşünülmektedir. Bu reaksiyon sonucu oluşan in vitro patolojik kümelenmeye bağlı olarak kan sayımında yalancı bir trombosit düşüklüğü saptanmaktadır (1). Trombositlere karşı gelişen otoantikörler Ig G, IgM ve Ig A yapısında olabilir (2). Bazı araştırmacılar reaksiyonun sıklıkla düşük ısıda oluşması nedeniyle etyolojide krioglobulinleri suçlamaktadırlar (5). Bizarro 112 olgulu EDTA'ya bağlı pseudotrombositopeni serisinde 93 hastada antitrombosit antikörleri saptamıştır. Bu hastalardan elde ettiği örnekler ile in vitro koşullarda, oda ısısında patolojik trombosit kümelenmesini göstermiştir (3).

Bizarro serisinde, sağlıklı ve hasta bireyler arasında ya da spesifik ilaç kullanımı ile ilişkili herhangi bir risk artışı bildirmemiştir (2,3). Bu veri EDTA'ya bağlı pseudotrombositopeninin antitrombosit aktivitesi bulunan doğal otoantikörlerle meydana geldiğini düşündürmektedir. Ancak literatürde bu hipotezi desteklemeyen veriler de mevcuttur. Berkman ve ark.ları EDTA'ya bağlı pseudotrombositopeninin hospitalizasyon ve hastalığın ağırlığı ile ilişkisini göstermişlerdir. Araştırmacılar bu durumun kazanılmış bir fenomen olabileceğini belirtmişlerdir (13). Literatürde otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, infeksiyonlar, obstetrik problemler ve farklı ilaç kullanımları ile ilişkilendirilmiş olgu bildirimleri mevcuttur (4,6-12,14).

Viral infeksiyonlar ve EDTA'ya bağlı pseudotrombositopeni ilişkisi literatürde az sayıda vakada bildirilmiştir. Takeuchi ve ark. Sitomegalovirüs (7), Saburi ve ark. Rubella (9), Hsieh ve ark. Epstein-Barr virüs (4), Harle ve ark. Herpes grubu (14), Muniz-Diaz ve ark. HIV (10) ve Tomonori ve ark. hepatit A infeksiyonu (6) seyrinde görülen EDTA'ya bağlı pseu-

dotrombositopeni olguları bildirmişlerdir. Olgumuz literatürde nadir görülen hepatit A infeksiyonu ile ilişkili pseudotrombositopeni olgularından biridir. Tomonori ve ark.nın bildirdikleri olguda pseudotrombositopeni 3 ay sürmüş ve sonrasında düzelmiştir (6). Olgumuzun ilk 6 aylık izleminde pseudotrombositopeni sürmektedir. Literatürde yıllarca sebat eden pseudotrombositopeni olguları bildirilmiştir. Bizarro'nun serisinde dört vakada 15 yıl, üç vakada ise 20 yıl boyunca düzelmeyen pseudotrombositopeni bildirmiştir (3). Hastamız bu nedenle periyodik olarak izlenmektedir.

Klinik bulguların olmadığı trombositopeni vakalarında ilk olarak pseudotrombositopeninin ekarte edilmesi hastaların gereksiz ileri tetkikini ve tedavi arayışlarını önlemektedir. Patogenezi tam olarak açık olmakla birlikte viral infeksiyonların da içerisinde yer aldığı bazı klinik durumların seyrinde pseudotrombositopeni görülebilmektedir. Olgumuza benzer şekilde akut A hepatiti seyrinde de nadir olarak EDTA'ya bağlı pseudotrombositopeni gözlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Holmes MB, Kabbani S, Watkins MW, Battle RW, Schneider DJ. Images in cardiovascular medicine. Abciximab-associated pseudothrombocytopenia. Circulation 2000; 101:938-939.
2. Bizzaro N, Brandalise M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Association with antiplatelet and antiphospholipid antibodies. Am J Clin Pathol 1995; 103: 103-107.
3. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. Am J Hematol 1995; 50:103-109.
4. Hsieh AT, Chao TY, Chen YC. Pseudothrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. Arch Pathol Lab Med 2003; 127:17-18.
5. Gschwandtner ME, Siostrzonek P, Bodinger C, et al. Documented sudden onset of pseudothrombocytopenia. Ann Hematol 1997; 74:283-285.

6. Tomonari A, Hirai K, Aoki H, et al. [Pure red cell aplasia and pseudothrombocytopenia associated with hepatitis A]. *Rinsho Ketsueki* 1991; 32:147-151.
7. Takeuchi T, Yoshioka K, Hori A, Mukoyama K, Ohsawa A, Yokoh S. Cytomegalovirus mononucleosis with mixed cryoglobulinemia presenting transient pseudothrombocytopenia. *Intern Med* 1993; 32:598-601.
8. Sawazaki A, Nakamura N, Jyokaji H, Minami S, Nakamura S, Matsuda T. Guillain-Barre syndrome and ethylene diamine tetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia associated with mumps. *Intern Med* 1996; 35:996-999.
9. Saburi Y, Aragaki M, Matsui S, et al. [An adult patient with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia due to rubella virus infection]. *Kansenshogaku Zasshi* 1993; 67:594-597.
10. Muniz-Diaz E, Domingo P, Lopez M, Pujol-Moix N, Fuster M, Madoz P. [Thrombocytopenia associated with human immunodeficiency virus infection. Immunologic study of 60 patients addicted to parenteral drugs]. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:761-765.
11. Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T. Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26:218-220.
12. Lipson PJ. What's that platelet count?: A case of pseudothrombocytopenia in an obstetric patient. *Anesthesiology* 1994; 80:478.
13. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol* 1991; 36:195-201.
14. Harle JR, Disdier P, Aillaud MF, Swiader L, Weiller PJ. [A virus from the herpes group and pseudothrombocytopenia: two cases]. *Rev Med Interne* 1992; 13:324-325.

