

## EDTA'ya Bağlı Psödotrombositopeni Sonucu Gereksiz Transfüzyon Yapılan Bir Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgusu

*EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia and Unnecessary Transfusion in a Patient with Crimean-Congo Haemorrhagic Fever*

Gülbin Canpolat<sup>1</sup>, Zeliha Koçak-Tufan<sup>1</sup>, Cemal Bulut<sup>1</sup>, Bülent Alioğlu<sup>2</sup>, Sami Kınıklı<sup>1</sup>, Ali Pekcan Demiröz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

Trombositopeni, Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) olan hastaların tedavisinde karşılaşılan ana problemdir. Burada KKKA tanısıyla izlenirken refrakter trombositopeni geliştiği düşünülen ve tedavisi sırasında aslında psödotrombositopeni olduğu anlaşılan bir olgu sunulmaktadır. Elli üç yaşında kadın hasta KKKA ön tanısıyla kliniğimize Kastamonu'dan sevk edilmişti. Laboratuvar bulguları hemoglobin 11 mg/dl, beyaz küre 3300/mm<sup>3</sup>, trombosit 17 000/mm<sup>3</sup> şeklinde ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlardaydı. KKKA virusu IgM antikor pozitif olarak saptandı. Beş gün süreyle toplam 4 ünite aferez trombosit süspansiyonu ve 4 ünite random trombosit süspansiyonu verilmesine rağmen trombositopenisi sürdü. Biyolojik tehlike nedeniyle daha önce periferik kan yayması yapılmamıştı. Hastaya refrakter trombositopeni tanısıyla steroid tedavisi verildi. Ancak genel durumu çok iyi olmasına rağmen trombositopenisi sürdüğünden tedavinin beşinci gününde periferik kan yayması yapıldı ve her alanda 10-12'li kümeler halinde trombositler görüldü. Bu normal görünüm karşısında etilendiamintetraasetik aside (EDTA) bağlı psödotrombositopeniden şüphelenilerek tam kan sayımı sitratlı tüp kullanılarak yinelenildi. Trombosit sayısı 417 000/mm<sup>3</sup> olarak normal sınırlar içinde bulundu. Genel durumu iyi olan hasta on gün içinde taburcu edildi. *Klimik Dergisi 2011; 24(3): 184-6.*

**Anahtar Sözcükler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, psödotrombositopeni.

### Abstract

Thrombocytopenia is the major problem for management of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) patients. Here we present a patient with CCHF who was treated for a misdiagnosis of refractory thrombocytopenia, whereas she had an ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-dependent pseudothrombocytopenia. A 53-year-old female was transferred to our department on suspicion of CCHF. Laboratory findings included a platelet count of 1.7x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, a hemoglobin level of 11.3 gr/dL, and a white blood cell count of 3.3x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>. Liver function tests and other biochemical findings were within normal limits. CCHF virus IgM antibody was positive. Since low platelet counts persisted despite transfusions consisting of four units of random donor platelets and four units of aphaeresis platelets for five days, refractory thrombocytopenia was suspected. Steroid therapy was started. Although blood smear examination was not initially performed because of the biologic hazard, persistent low counts of platelets were further evaluated by blood smear examination which revealed many platelet clumps. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia was suspected for this normal appearance, and a repeated complete blood count using a citrated sample tube showed a platelet count within normal limits (i.e., 417x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>). The patient was discharged after ten days in good health condition. *Klimik Dergisi 2011; 24(3): 184-6.*

**Key Words:** Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, pseudothrombocytopenia.

### Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Bunyaviridae ailesinin Nairovirus türünden KKKA virusunun oluşturduğu bir hastalıktır (1,2). Mikrovasküler hasar ve he-

mostazın bozulması sonucu klinik tablonun septik şok ve hatta çoğul organ yetmezliğine kadar gidebildiği viral kanamalı ateşlerden birisidir. Hasta, myalji, ateş, bulantı, kusma, ishal, gastrointestinal kanama, peteşi ve purpu-

XXV. Antibiyotik ve Kemoterapi (Ankem) Kongresi (28 Nisan-2 Mayıs 2010, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir. Presented at the XXV<sup>th</sup> Congress of Antimicrobial Chemotherapy (Ankem) (28 April-2 May 2010, Gazimağusa, Turkish Republic of Northern Cyprus).

#### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Gülbin Canpolat, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel./Phone: +90 312 595 35 03 Faks/Fax: +90 312 363 12 18 E-posta/E-mail: gulbincanpolat@hotmail.com

(Geliş / Received: 19 Ocak / January 2011; Kabul / Accepted: 3 Haziran / June 2011)

doi:10.5152/kd.2011.45

ra gibi döküntülerle başvurabilir. Laboratuvar bulguları olarak lökopeninin yanı sıra aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) yükselmesi; protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'nda uzama; fibrinojen düzeyinde düşme ve fibrin yıkım ürünlerinde artma saptanabilir (1). Trombositopeni, KKKA olan hastaların tedavisinde karşılaşılan ana problemdir ve enfeksiyonun değişmez bulgusudur (1). Trombosit transfüzyonu ve destek tedavisi esastır.

Psödotrombositopeni, otomatize olarak sayıldığında, kan trombositlerinin kümelenmeye bağlı olarak düşük çıktığı, ancak periferik kan yaymasında trombosit sayısının normal sınırlarda olduğunun görüldüğü bir durumdur (3). Psödotrombositopeninin görülebildiği durumlar arasında, (a) tam kan tüplerinde bulunan etilendiaminetetraasetik aside (EDTA) bağlı kümelenme; (b) trombosit satellitozu; (c) trombosit soğuk aglütininlerinin veya dev trombositlerin varlığı ve (d) eritrosit sayısının 6.5 milyon/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olması sayılabilir (3).

KKKA'lı hastalarda masif trombosit transfüzyonu gerekebilmektedir. Burada KKKA tanısıyla izlenirken refrakter trombositopeni düşünülen, ancak tedavisi sırasında psödotrombositopeni olduğu anlaşılan bir olgu sunulmaktadır.

## Olgu

Kastamonu, Tosya'da yaşayan 53 yaşında kadın hasta, ateş, mide bulantısı, karın ağrısı ve halsizlik şikayetleriyle KKKA ön tanısı konularak hastanemize sevk edilmişti. Öyküsünden, sekiz gün önce kene teması olduğu ve şikayetlerinin bundan beş gün sonra başladığı öğrenildi. Fizik muayenesi 39°C ateş dışında normaldi. Laboratuvar bulguları hemoglobin 11 mg/dl, lökosit 3300/mm<sup>3</sup>, trombosit 17 000/mm<sup>3</sup> şeklinde ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlardaydı. Ateşi yatışının ikinci gününde düştü. Genel durumu düzeldi. KKKA virüsü IgM pozitif, KKKA PCR ise negatif olarak saptandı. Beş gün süreyle toplam 4 ünite random trombosit süspanasyonu ve 4 ünite aferez trombosit süspanasyonu verilmesine rağmen kan trombosit düzeyi 10 000-15 000/mm<sup>3</sup> arasında sebat etti. Biyolojik tehlike nedeniyle periferik yayma yapılmadı. Hastaya refrakter trombositopeni tanısıyla yatışının üçüncü günü 1 mg/kg/gün steroid tedavisi başlanmıştı. Ancak günlük steroid tedavisine rağmen trombositopenisi sürdü. Hastanın fizik muayenesi tamamen normaldi. Herhangi bir ekimozu veya kanama bulgusu olmadı. Halsizlik ve myalji şikayetleri tamamen gerilemişti. Trombositopeni düzeyi, klinik durumuyla uyumlu olmadığı için steroid tedavisinin beşinci gününde periferik yayma yapıldı; her alanda 10-12'li kümeli trombositler görüldü. Hastada EDTA'ya bağlı trombositopeniden şüphelenildi. EDTA yerine sitratlı tüple tekrar tam kan çalışıldığında trombositleri 417 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Takibinde de sitratlı tüplerde çalışılan trombosit düzeylerinin normal sınırlarda olduğu saptandı. Genel durumu iyi olan hasta on gün içinde taburcu edildi.

## İrdeleme

Psödotrombositopeni, kandaki antitrombosit antikorlara bağlı olarak trombosit kümelenmesi sonucu gelişen, anali-

zörde trombosit sayısının yanlışlıkla düşük sayılmasına yol açan iyatrojenik bir fenomendir (3-5). Psödotrombositopeni kanama riskini veya felç riskini artırmaz; trombosit transfüzyonu gerektirmez. Ancak akla gelmediğinde splenektomiye kadar giden gereksiz girişimlere ve transfüzyonlara neden olabilmektedir (6-8). Bazı durumlarda da hastaların gerekli tedavileri alamamasına neden olur (7). Bir akut myokard infarktüsü vakasında, derin trombositopeni olduğu düşünülerek reperfüzyon tedavisi yapılamamış, ancak daha sonra hastada psödotrombositopeni olduğu ve tedavinin gereksiz yere geciktirildiği saptanmıştır (7).

Psödotrombositopeni, pek çok hastalıkta görülebilirse de en sık EDTA'ya bağlı olarak bildirilmiştir (4,8). EDTA, kan tüplerinde antikoagülan olarak bulunur. Psödotrombositopeniye yol açma mekanizması tam olarak netleşmemiştir; ancak glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin EDTA varlığında antikorlar tarafından tanındığına dair bir hipotez ileri sürülmüştür (4,9). EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni rutin sağlık hizmeti veren hastanelerde %0.1 oranında saptanabilirken, trombositopeni etyolojisinin araştırıldığı merkezlerde bu oran %15-17'leri bulabilmektedir (7,10,11). Bu sonucun bu kadar yüksek olması, periferik yaymanın yapılmamasına ve kanların uzun süre bekletildikten sonra çalışılmasına bağlanmıştır.

Trombositopenin gerçek mi yoksa EDTA'ya mı bağlı olduğunu saptamak için periferik yayma dışında otomatize sistemlerde kullanılmak üzere farklı yöntemler denenmiştir. Kan tüpünde trombosit kümelenmesini engellemek üzere sitrat, sodyum okzalat, kanamisin, teofilin, heparin ve paraformaldehid + sitrat kullanılmıştır (12-14). Ancak EDTA'ya bağlı psödotrombositopenili hastaların bir kısmında sitrat, okzalat ve kanamisinle de trombosit kümelenmesinin engellenemediğini bildiren yayınlar vardır (7,13-15).

Normal şartlarda bir ünite trombosit konsantrasyonunun, 70 kg'lık bir erişkinde, trombosit sayısını 15 000/mm<sup>3</sup> artırması beklenir (3). Dolayısıyla trombosit transfüzyonunda minimal doz altı ünite kadardır ki bu da bir ünite trombosit afereziyle sağlanabilir. 60 dakika sonra hâlâ trombosit düzeyinde bir artış olmaması durumunda alloimmünizasyondan veya refrakter trombositopeniden şüphelenilebilir (3). Hastamızda biyolojik tehlike nedeniyle periferik yayma yapılmamıştı. Refrakter trombositopeni, transfüzyon yapılan KKKA hastalarında daha önce de gördüğümüz bir durum olduğundan, bizim hastamızda da refrakter trombositopeni düşünülerek transfüzyonla birlikte steroid tedavisi verilmişti. Ancak hastada diğer KKKA hastalarındakine benzer klinik bulguların olmaması, herhangi bir kanama bulgusunun olmaması, genel durumunun iyi olması ve steroid tedavisine yanıtız olması, psödotrombositopeniden şüphelenmemize neden oldu. Sitratlı tüple tam kan çalıştırdığımızda da sonuç periferik yaymayla uyumluydu. Hastanın refrakter trombositopeni değil, psödotrombositopeni olduğu anlaşıldı.

Sonuç olarak, özellikle sık transfüzyon gerektiren ve refrakter trombositopeninin görülebildiği KKKA hastalarında, korunma önlemleri alınarak periferik yayma yapılması ve psödotrombositopeninin akılda tutulması önemlidir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Serter D. Bunyaviruslar, *In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1749-55.
2. Ergonul. O. Clinical and pathologic features of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *In: Ergonul O, Whitehouse CA, eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht: Springer, 2007: 207-18.
3. Wallach J. *Interpretation of Diagnostic Tests*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 465.
4. Hagerman RS. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-dependent pseudothrombocytopenia: a case report of an incidental but important finding [Internet]. Cheshire, UK: Medicine On-Line, Priory Medical Journals [erişim 20 Mayıs 2010]. <http://priory.com/med/Case%20Presentation.htm>.
5. Nair SK, Shah R, Petko M, Keogh BE. Pseudothrombocytopenia in cardiac surgical practice. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007; 6(4): 565-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Yamada EJ, Souto AF, de Souza Eda E, Nunes CA, Dias CP. Pseudothrombocytopenia in a patient undergoing splenectomy of an accessory spleen. Case report. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008; 58(5): 488-91, 485-8.
7. Kocum TH, Katircibasi TM, Sezgin AT, Atalay H. An unusual cause of mismanagement in an acute myocardial infarction case: pseudothrombocytopenia. *Am J Emerg Med*. 2008; 26(6): 740. e1-2.
8. Lau LG, Chng WJ, Liu TC. Transfusion medicine illustrated. Unnecessary transfusions due to pseudothrombocytopenia. *Transfusion*. 2004; 44(6): 801. [\[CrossRef\]](#)
9. Hsieh AT, Chao TY, Chen YC. Pseudothrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127(1): e17-8.
10. Bartels PC, Schoorl M, Lombarts AJ. Screening for EDTA-dependent deviations in platelet counts and abnormalities in platelet distribution histograms in pseudothrombocytopenia. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997; 57(7): 629-36. [\[CrossRef\]](#)
11. Cohen AM, Cycowitz Z, Mittelman M, Lewinski UH, Gardyn J. The incidence of pseudothrombocytopenia in automatic blood analyzers. *Haematologia (Budap)*. 2000; 30(2): 117-21. [\[CrossRef\]](#)
12. 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(3): 195-201. [\[CrossRef\]](#)
13. Schrezenmeier H, Müller H, Gunsilius E, Heimpel H, Seifried E. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia and pseudoleucocytosis. *Thromb Haemost*. 1995; 73(3): 506-13.
14. van der Meer W, Allebes W, Simon A, van Berkel Y, de Keijzer MH. Pseudothrombocytopenia: a report of a new method to count platelets in a patient with EDTA- and temperature-independent antibodies of the IgM type. *Eur J Haematol*. 2002; 69(4): 243-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol*. 1995; 50(2): 103-9. [\[CrossRef\]](#)