

Yalancı trombositopeni Spurious thrombocytopenia

Tiraje Celkan, Handan Hakyemez Toptan, Ömer Doğru

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Tam kan sayımı aletleri günümüzde sıkça kullanılmaktadır. Tam kan sayımında trombosit sayısı düşük olmasına rağmen klinik ve öykü olarak kanama bulgusu olmayan ve EDTA veya sitratlı kandan yapılan kan yaymasında trombositlerin saptanmadığı, ancak doğrudan periferik kandan yapılan yaymada trombositlerin görüldüğü durum psödotrombositopeni olarak tanımlanır. Psödotrombositopeni tanısı koyduğumuz olguyu sunarak bu konuya erişkinden daha nadir olarak karşılaşılan çocuk hekimlerinin dikkatini çekmek istedik. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 73-4*)

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, trombositopeni, yalancı trombositopeni

Summary

Nowadays automated blood cell analysis is being widely used. When the history and physical examination do not suggest a defect in hemostasis, the thrombocyte count is found low in blood with the anticoagulants EDTA or citrate although a blood film prepared directly from blood obtained by finger puncture reveals normal thrombocytes. This thrombocytopenia is called pseudo or spurious thrombocytopenia. Here, sharing our experience on a pseudothrombocytopenic child, we want to point to this topic although it is less common in pediatric patients than adults. (*Turk Arch Ped 2009; 44: 73-4*)

Key words: Childhood, spurious thrombocytopenia, thrombocytopenia

Giriş

Son yıllarda teknolojide meydana gelen gelişmeler hematoloji laboratuvarlarına da yansımış, elektronik kan sayımı cihazları vazgeçilemez aletler haline gelmiştir. El ile çalışılan yöntemlere göre kısa sürede çok daha doğru sonuçlar sağlanan bu cihazların kalite kontrolü ve sonuçlarının yorumlanması ise bazen hekim için sorun yaratabilmektedir (1).

Otomatik kan sayım cihazları optik "laser scatter" yöntemiyle eritrosit, lökosit ve trombositleri sayar. Kan hücreleri "flow-cell" aracılığı ile bir laser ışığının önünden geçerken, ışık saçılmalarına neden olmaktadır. Saçılan ışık, çeşitli açılardan tarayıcılar yardımıyla incelenerek, hücrelerin hacimleri ve içerikleri (çekirdek, sitoplazmik granüller ve eritrositlerin hemoglobin miktarı) hakkında bilgiler elde edilmektedir. Bu histogramlarda 2-30 fL arasındaki hücreler trombosit olarak kabul edilmektedir. Çok büyük trombositler histogramda parçalanmış eritrosit veya küçük lenfosit olarak hatalı sayılabilir. Bu durum bazı kan sayım cihazları uyarı mesajı ile belirtilmektedir (2,3). Kan örneği

alınırken antikoagülan olarak kullanılan etilen diamintetra-asetik asit (EDTA, edetik asit), kalsiyum iyonlarını bağlaması sırasında trombosit zarındaki glikoprotein IIb-IIIa (GP1Ib-IIIa) molekülünü etkileyerek glikoprotein IIb (GP1Ib) epitopunu ortaya çıkarmaktadır (4-6). Kişide bu epitoplara karşı otoantikör varsa, trombositlerin yüzeyindeki bu epitopa bağlanarak trombositlerin kümeleşmesine neden olur. Kümeleşen trombositler kan sayımı cihazlarında hacimlerinden dolayı lökosit olarak algılandığından, trombosit sayısı düşük çıkar. Hastanede yatırılan hastalarda bu antikor sonucu yalancı trombositopeni oluşma sıklığı %0,9-2 arasında değişmektedir (2,7). Çocukluk çağında tam sıklığı bilinmemekle beraber daha nadir saptanmaktadır (8). Burada yalancı trombositopenili bir çocuk olgu sunarak konuyu gündeme getirmeyi amaçladık.

Olgu sunumu

Bir yaş kız hastaya ateş, kusma nedeni ile başvurduğu doktoru tarafından kan sayımında trombositopeni saptanarak idiyo-patik trombositopenik purpura (İTP) tanısı konulmuştu. Kemik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tiraje Celkan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 212 414 30 00/21956 E-posta: tirajecelkan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 16.01.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.04.2008

iliği yapılmış, İTP ile uyumlu bulunmuştu. Çeşitli zaman dilimlerinde devam eden trombositopeni nedeni ile steroid, IVIG tedavisi verilmiş ancak yeterli yanıt alınmamıştı. Hasta bize kronik İTP tanısı ile sevk edilmişti. Yapılan tetkikinde trombositopenisi ($5\ 000/\text{mm}^3$) olmasına rağmen hastanın klinik olarak peteşi, ekimoz veya kanama yoktu. Öykü incelendiğinde şimdikiye kadar hiç kanama bulgusunun olmadığı öğrenildi. Hastanın periferik yayması incelendiğinde yığınlar yapmış trombosit kümeleri izlenmemesi üzerine parmak ucundan kan yayması bakıldı. Yayımda trombositler normal sayı ve görünümde saptandı. Hemogram tüpünde bulunan EDTA'ya karşı antikor düşünülerek hastadan kan sayımları sitrat ($1\ 000/\text{mm}^3$) ve heparinli ($4\ 000/\text{mm}^3$) hemogram tüpleri ile tekrarlandı. Ancak bu farklı iki antikoagülanla da trombosit sayımları düşük saptandı. Trombosit sayısı tamamen normaldi. Hasta yalancı trombositopeni olarak kabul edildi. Hasta bilgilendirildi. Takibe çağrıldı. Tanıdan beş ay sonra yapılan kan sayımı normal $221\ 000/\text{mm}^3$ olarak bulundu.

Tartışma

Bir trombositopeni olgusunda, klinik tanı tartışmalarına girmeden önce, trombositopeninin “gerçek” mi, yoksa “yalancı” mı olduğu saptanmalıdır. İyi bir hekim hastanın kliniği ile bağdaşmayan laboratuvar sonuçlarını sorgulamalı, iyi bir laboratuvar veya elektronik sayıcının kendisine 1-2 dakika içinde sunduğu düşük ya da yüksek sayımları başka yöntemlerle doğrulamalıdır. Trombositopeni mutlaka periferik yayma ile birlikte değerlendirilmelidir.

Trombosit sayısı ile kanama belirtileri arasında kesin bir ilişki yoktur (1,3). Kanamaların belirmesinde trombosit sayısı kadar, sayıca azalmış trombositlerin işlevleri de önem taşır. Ayrıca kapiler duvarının durumu, birlikte bulunan diğer hastalıklar da (enfeksiyon, sepsis) rol oynar. Bir aplastik anemi ya da akut lösemi olgusunda, birlikte enfeksiyon da varsa, 20 bin trombosit çoğu kez kanamaya yol açar. Buna karşılık bir kronik İTP olgusunda, $<5\ 000/\text{mm}^3$ altında bile kanama görülmez.

Yalancı trombositopeni elektronik sayıcıların ve kan sayımında kullanılan eflatun kapaklı kan alma tüplerinin içindeki antikoagülan EDTA'ya bağlı olarak gelişmektedir (4-8). Normalde insanlarda 1/1000 olasılıkla EDTA'ya bağlı, trombositlerde kümeleşmeye neden olan doğal antikorlar bulunur. Bu antikorlar hayat boyu kalıcı olabildiği gibi, enfeksiyon, ilaç kullanımı ile ortaya çıkıp daha sonra kaybolabilir (9-11). Bizim olgumuzda da enfeksiyon sonrasında gelişen antikor yaklaşık dokuz ay sonrasında trombositlerin normal saptanması ile etkinliğini yitirmişti. Gelişen bu antikorların plasentadan geçerek bebekte de trombositopeni yapabileceği gösterilmiştir (12) Birbirine yapışmış trombositler tek bir trombositten çok daha büyük olduğu için sayıcı tarafından trombosit olarak algılanamaz ve çoğu kez lökosit olarak sayılırlar. Lenfosit büyüklüğünde ya da biraz daha küçük olan bu hücreleri lökositlere ait histogramda lenfositlere yakın bir alanda saptamak mümkün olmaktadır. Hasta trombositleri bu nedenle düşük olarak ölçülmektedir.

Elektronik sayımla ağır bir trombositopeni karşısında; öncelikle, alınan EDTA'lı tüpten ve parmak ucundan bir yayma hazırlanmalıdır. Ayrıca hastadan EDTA yerine, sitrat ya da heparin gibi bir antikoagülanla alınan örneklerde trombosit sayımı tekrarlanmalıdır. Genellikle diğer antikoagülanla yapılan sayımlar normal olarak bulunur. Bizim olgudaki gibi tüm antiko-

agülanlarla hatalı sayım olan olgulardan literatürde bahsedilmektedir, ancak çok daha nadirdir.

Bazen trombositler lökositlerin çevresinde dizilerek (trombosit satelitizmi) lökositlerle birlikte küme yaparlar. Bu kümeler elektronik kan sayım cihazları tarafından doğru sayılamazlar. Trombositopeni saptandığında bu da incelenmelidir.

Kan örneğinin uygun alınmadığı durumlarda (kan alındıktan sonra tüpün iyi karıştırılmaması, damara girilirken zorlanması) trombositlerin kümeleşme sonucu düşük sayılacağı unutulmamalıdır. Zorlanılarak kan alınan hastalardan, trombosit kontrolü için çevre kanı yayması hasta başında yapılarak mikroskopta incelenmelidir.

Kan sayımı cihazlarında trombosit sayımının yanında (MPV, mean platelet volume) ölçülür. Trombosit sayısı düşük olan olgularda MPV yüksekse hastada akut İTP, Bernard-Soulier veya küme yapmış trombositler olabilir. İncelemeleri bu konuda derinleştirmelidir.

Kan örneği hastadan uygun koşullarda alınmalıdır. Serum verilen koldan alınan veya damara girerken çok zorlanılarak alınan örneklerin (oluşabilecek pıhtıdan dolayı) sonuçlarının yanlış olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Kan tüpe konduktan sonra EDTA ile kanşması için birkaç defa alt üst edilmelidir. Mümkünse kan alırken standart vakumlu tüpler kullanılmalıdır.

Leeuwenhoek'un basit bir mikroskopla gördüğü eritrositlerle ilgili bulgularını bir mektupla yayımladığı 1674'den beri üçyüz yıllık aşkın süre geçmesine rağmen, hematoloji laboratuvarında mikroskopun yerini alacak bir tanı yöntemi henüz yoktur (1).

Kaynaklar

1. Miers MK, Exton MG, Daniele C. Cell-Counting and Coagulation Instrumentation. In: Bernadette F R (ed). Diagnostic Hematology. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 599-631.
2. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Hematology of Infancy and childhood. 6 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 1598-9.
3. James N G. Platelets. Lancet 2000; 355: 1531-9.
4. Said SM, Hahn J, Schleyer E, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment. Clin Res Cardiol 2007; 96: 61-9.
5. Yoneyama A, Nakahara K. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia-differentiation from true thrombocytopenia. Nippon Rinsho 2003 ;61: 569-74.
6. 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: 243-7.
7. Bragagni G, Bianconcini G, Brogna R, Zoli G. Pseudothrombocytopenia: clinical comment on 37 cases. Minerva Med 2001; 92: 13-7.
8. Zandeckl M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. Int J Lab Hematol 2007; 29: 4-20.
9. 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: 218-20.
10. Kinoshita Y, Yamane T, Kamimoto A, et al. A case of pseudothrombocytopenia during antibiotic administration. Rinsho Byori 2004; 52: 120-3.
11. Yoshikawa H. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia induced by valproic acid. Neurology 2003; 61: 579-80.
12. Chiurazzi F, Villa MR, Rotoli B. Transplacental transmission of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Haematologica 1999; 84: 664.