

乙二胺四乙酸依赖性血小板减少症误导临床诊治报道一例

Ethylenediaminetetraacetic acid Dependent Thrombocytopenia Misleading Clinical Diagnosis and Treatment: A Case Report

刘小禾 陈芳 寿松涛

Liu Xiaohe, Chen Fang, Shou songtao

(天津医科大学总医院急诊医学科 天津市 300052)

(Department of Emergency Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University General Hospital Tianjin 300052)

摘要: 目的: 探讨乙二胺四乙酸依赖性血小板减少症(EDTA-PTCP)的病因及规避误导临床治疗的经验。方法: 对我科收治的1例哮喘、下肢深静脉血栓形成合并EDTA-PTCP的患者临床资料回顾分析。结果: 患者因咳嗽、咳痰、喘息加重半月于我科就诊。使用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集静脉血血小板计数 $11 \times 10^9/L$, 诊断为哮喘, 下肢深静脉血栓形成, 血小板减少原因待查。对症治疗后复查血常规示血小板计数未升高。骨髓穿刺结果示血小板不少, 予枸橼酸钠抗凝管抽血复查血小板计数正常, 经分析考虑为EDTA-PTCP。结论: 对临床无皮下出血表现应用EDTA抗凝管血细胞全自动分析仪计数示血小板计数减少的患者可考虑EDTA-PTCP, 应行人工血小板计数和周围血涂片进一步检查, 或采用枸橼酸钠抗凝管复查血小板以避免误导临床决策。

[Abstract] Objective: To explore the etiology of EDTA-PTCP and the experience of avoiding misleading clinical treatment. Methods: The clinical data of a patient with asthma, lower limb Deep vein thrombosis and EDTA-PTCP admitted to our department were retrospectively analyzed. Result: The patient sought medical attention in our department for half a month due to worsening cough, phlegm, and wheezing. Use Ethylenediaminetetraacetic acid anticoagulant tube to collect venous blood for platelet count $11 \times 10^9/L$, diagnosed as asthma, lower limb Deep vein thrombosis, thrombocytopenia cause to be investigated. After Symptomatic treatment, the blood routine examination showed that the platelet count did not increase. The results of bone marrow puncture showed that there were many platelets. Blood was drawn from a sodium citrate anticoagulant tube and the platelet count was normal. After analysis, it was considered EDTA-PTCP. Conclusion: EDTA-PTCP can be considered for patients without clinical manifestation of subcutaneous hemorrhage who use EDTA anticoagulant tube blood cell full AutoAnalyzer to count blood cells and show a decrease in platelet count. Further examination of artificial platelet count and peripheral blood smear should be performed, or use sodium citrate anticoagulant tube to recheck platelets to avoid misleading clinical decisions.

关键词: 哮喘; 深静脉血栓; 假性血小板减少

Keywords: Asthma; Deep vein thrombosis; Pseudothrombocytopenia

血小板水平作为一项常规指标对临床监测危重患者病情进展有重要意义^[1], 如因外界客观因素的影响发生血小板计数误判将导致临床诊断及治疗失误, 甚至引发不必要的医疗纠纷。乙二胺四乙酸(EDTA)依赖性血小板减少症(EDTA-dependent pseudothrombocytopenia, EDTA-PTCP)在临床罕见, 其发生率为0.09%~0.21%^[2]。现将我科收治的一例EDTA-PTCP病例报道如下。

1. 病历摘要

患者女性, 73岁, 主因咳嗽、咳痰、喘息加重半月于2020年4月22日就诊于我院急诊医学科。患者入院前10余年咳嗽、咳痰、喘息间断发作, 多在季节交替和遇冷空气时发作, 应用激素等药物后可缓解。既往有哮喘病史, 过敏性鼻炎, 血小板减少病史3年。否认冠心病、高血压病、糖尿病史, 有血小板输注史, 否认肝炎、结核病史, 否认有药物过敏史。入院前半月, 患者咳嗽、咳痰、喘息加重, 无发热, 咳嗽、喘息, 严重时不能平卧, 咳白色泡沫痰, 时有胸背部疼痛, 无大汗及濒死感, 无上肢放射痛。无恶心、呕吐, 无痰中带血及咯血, 无头晕、头痛。外院应用曲安奈德制剂后可有缓解, 但仍有间断咳嗽发作。近期于外院查血常规示血小板减低, 遂就诊于我院急诊。

2. 实验室检查及辅助检查

入院急诊查动脉血气: Lac 1.5mmol/L \uparrow , Glu 10.0mmol/L \uparrow , Ca²⁺ 1.191mmol/L, K⁺ 3.37mmol/L \downarrow , Na⁺ 141.8mmol/L, PO₂ 77.90mmHg \downarrow , PCO₂ 43.3mmHg, pH 7.407。肌酸激酶同工酶 <1.0ng/mL, 肌红蛋白 160.0ng/mL \uparrow , 肌钙蛋白 <0.05ng/mL, B型钠尿肽 21.4pg/mL, 血浆D-二聚体 2440ng/ml(FEU) \uparrow 。肺ECT示双肺多发血流灌注不同程度减低, 考虑肺栓塞不排除。因患者自诉过敏体

质, 未能行肺血管CTA检查。胸CT平扫可见右肺斑片影。为求进一步诊治收住院。入院查体: 体温36.5℃, 脉搏75次/分, 呼吸18次/分, 血压116/60mmHg, SPO₂ 95%。神清, 皮肤粘膜未见出血点, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺听诊阴性, 肝脾未触及肿大。右下肢水肿。查血常规: 白细胞 $5.41 \times 10^9/L$, 红细胞 $4.18 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白132g/L, 血小板计数 $11 \times 10^9/L$ \downarrow , 中性粒细胞百分比44.6%, 淋巴细胞百分比34.8%, 嗜酸性粒细胞百分比12.8% \uparrow 。动脉血气: pH 7.395, PCO₂ 42.4mmHg, PO₂ 81.90mmHg \downarrow , Na⁺ 142.1mmol/L, K⁺ 2.59mmol/L \downarrow , Ca²⁺ 1.118mmol/L \downarrow , Glu 11.4mmol/L \uparrow , Lac 2.6mmol/L \uparrow , 糖化血红蛋白6.40% \uparrow , 空腹血糖6.10mmol/L, 餐后血糖13~18mmol/L。风湿免疫: 免疫球蛋白E 1490.00IU/ml \uparrow , 其余抗体未见异常。ANCA、游离甲功、肿瘤标志物未见异常。下肢血管彩超: 右下肢腓静脉、双下肢小腿肌间静脉血栓形成。

3. 治疗经过

入院诊断哮喘、下肢深静脉血栓形成、血小板减少原因待查。给予甲强龙、二羟丙茶碱平喘治疗。因血小板减少, 未予抗凝治疗。予A型D抗原阳性血小板输注, 并予甲强龙、丙种球蛋白冲击治疗。患者喘息缓解。但血小板未见升高。

查骨髓结果回报: 骨髓增生活跃, 粒系比例减低, 巨核正常, 血小板不少, 呈小堆分布(图1)。外周血图片血小板不少, 呈小堆分布。MDS表型、淋巴细胞表型未见异常。

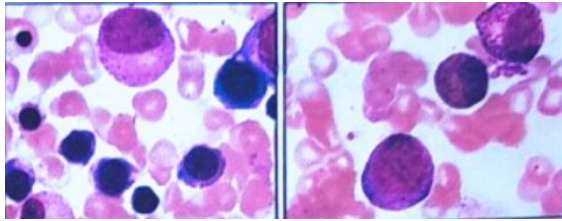


图 1: 骨髓增生活跃, 粒系比例减低, 巨核正常, 血小板不少, 呈小堆分布

4. 讨论

真性血小板减少原因多为三种: 生成减少、破坏过多、分布不均。患者骨髓巨核正常, 不考虑原发血液系统疾病引起血小板减少。血小板有三分之二在脾区滞留, 此患者无肝脾肿大, 不考虑此因素。破坏过多常见原因为感染、药物、免疫, 感染和药物因素, 此患者均不存在上述诱因。免疫因素可与过敏相联系, 此患者存在自身抗体, 虽滴度不高, 但表现在呼吸道为过敏, 在血液系统为血小板的破坏过多。此患者无贫血, 但骨髓 MDS 表型发现一团异常细胞, 环形铁粒幼红细胞阳性率 5%, 红系 38.5% 比例增高, 老年患者应警惕 MDS 外还应警惕淋巴瘤增殖性疾病, 如淋巴瘤, 但目前达不到诊断标准。该患者血小板减少却处于高凝状态, 有下肢血栓, 还应注意抗磷脂综合征。如果此患者经进一步治疗后复查血小板真性减少, MDS 待观察, 结合过敏, 考虑免疫性(特发性)血小板减少。该患者骨髓及外周血涂片血小板正常, 无巨核产板不良, 既往有血小板减低病史 3 年, 考虑肝素诱导血小板减少不能除外, 予枸橼酸钠抗凝管抽血复查血小板计数正常。

EDTA-PTCP 是由 EDTA 抗凝剂诱导血小板膜表面抗原暴露或对抗小板抗原修饰后发生血浆自身抗血小板抗体与血小板抗原的抗原抗体反应, 继而出现在体外试管中血小板聚集导致全自动血液分析仪不能正确计数血小板数目, 造成血小板假性减少的现象^[3], 临床常表现为无出血现象的重度假性血小板减少症^[4]。EDTA-PTCP 在住院患者中并不常见, 在正常人群中也有发生^[5]。目前 EDTA-PTCP 病因不详, 推测与自身免疫性疾病、急性冠脉综合征、肝脏疾病及肿瘤有关^[6, 7]。

血小板在体外发生明显聚集者比较少见, 一旦发生将会导致血小板明显减少, 有文献报道这种假性血小板减少多与免疫相关^[8, 9]。目前, 临床上进行血小板计数广泛采用的是乙二胺四乙酸盐, 其中主要是 EDTA-K₂ 抗凝剂。由于此抗凝剂可与血液中的钙离子结合形成螯合物阻止血液凝固, 又因其对血细胞形态, 尤其是血小板计数影响都较小从而实现了对全血的有效检验, 故现广泛采用。但有实验发现, 上述螯合物因使维持血小板糖蛋白(GP) IIIb/IIIa 异二聚体结构的钙离子数目降低而破坏结构的完整性, 导致血小板糖蛋白复合物释放的抗原决定簇与血液中抗体结合激活细胞磷脂酶 A₂、磷脂酶 C 细胞物质, 导致在激活血小板和纤维蛋白原受体后出现血小板异常聚集, 出现血小板计数误差^[10, 11]。使得少数特殊个体对其发生抵抗。此现象被称之为乙二胺四乙酸依赖性血小板减少症(EDTA-PTCP)。如不能及时识别会导致不必要的检查, 甚至发生误诊、误治。EDTA-PTCP 的发生是以乙二胺四乙酸(EDTA)作为抗凝剂为前提, 致使人体内原有的冷抗血小板自身抗体被激活, 导致人体内血小板相互聚集。反复感染、长期应用抗生素^[12]、高龄者易引发 EDTA-PTCP。另外, 该现象还与采血后抗凝时间的长短、环境温度有关^[13], 抗凝时间越长、环境温度越低, 血小板越容易发生聚集, 在日常工作中应予以避免。临床上一旦发现或怀疑

EDTA-PTCP, 要进行涂片镜检, 镜下会发现血小板多呈聚集状分布在单核细胞、中性粒细胞及淋巴细胞周围。更换枸橼酸抗凝剂试管或非 EDTA-K₂ 抗凝剂试管后采血复查, 如果血小板在正常范围内则可证实为 EDTA-PTCP。

参考文献:

- [1]胡丽华,周吉成,谢珏.外科 ICU 患者血液管理专家共识(2021 版)[J].中华危重症医学杂志(电子版),2021,14(04):265-268.
 - [2]Lin J,Luo Y,Yao S,et al.Discovery and correction of spurious low platelet counts due to EDTA-dependent pseudothrombocytopenia[J]. J Clin Lab Anal, 2015, 29(5):419-426.
 - [3]Tantane C, Talabthong S, Lamyai P. Kanamycin Supplement for the Disaggregation of Platelet Clumps in EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia Specimens. Lab Med. 2022 May 5;53(3):e69-e73.
 - [4]郑军.EDTA 依赖性假性血小板减少症血小板表面糖蛋白白化的研究[J].中国血液流变学杂志, 2007, 17(3): 481-482.
 - [5]Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. Clin Chem Lab Med. 2012 Aug;50(8):1281-5.
 - [6]Ohashi N, Nakamura K, Inokuchi R, Sato H, Tokunaga K, Fukuda T, Nakajima S, Yahagi N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia complicated by eosinophilic pneumonia. Am J Emerg Med. 2013 Jul;31(7):1157.e5-7.
 - [7]李雅馨,马洪兵,邓承琪.乙二胺四乙酸依赖的假性血小板减少合并特发性血小板减少性紫癜一例[J].华西医学,2015,30(07):1310-1311.
 - [8]Akyol L, Önem S, Özgen M, Sayar I, Öglü M. Ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Eur J Rheumatol. 2016 Mar;3(1):36-37.
 - [9]Vaz de Melo Trindade G, Pereira TA, Caporali JFM, Vaz de Melo Trindade D, Roriz SJ, Donado Vaz de Melo P, Lambertucci JR. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a clinical management alert. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2021 Oct 1;115(10):1168-1173.
 - [10]邵永生, 张嵩. 阻抗法稀释模式在 EDTA 依赖性假性血小板减少症中的研究[J].实用医学杂志, 2016, 32(2): 303-305.
 - [11]陈宇, 王琳, 沈涌海, 等. 间接稀释法在 EDTA 依赖性假性血小板减少症中的临床应用[J].中华全科医学, 2015, 13(8): 1328-1329, 1385.
 - [12]孙敏, 候莉芬. 冷凝集素现象对血常规检测的影响[J].实用医技杂志, 2019, 26(1):62-63.
 - [13]李敏, 李进京, 齐林等. 冷凝集致假性血小板减少 1 例[J].临床与病理杂志, 2019, 39(8):1844-1846.
- 基金项目:北京协和医院基金会-睿 E(睿意)急诊医学研究专项基金(项目编号: R2020010)
- 作者简介:刘小禾,(1984-)男,主治医师。天津医科大学总医院, 300060。研究方向:急诊医学。