



Pseudotrombocitopenia: reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Raúl Carrillo Esper,* Neisser Morales Victorino,** Francisco Javier Ramírez Rosillo ***

RESUMEN

La pseudotrombocitopenia es un padecimiento poco conocido, con una incidencia del 0.09 al 1.9%. Es secundaria a la agregación de plaquetas *in vitro* mediada por anticuerpos que pueden ser EDTA o citrato dependientes o ambos. Es un fenómeno causado por autoanticuerpos plaquetarios que se comportan como aglutininas frías dependientes del anticoagulante EDTA. Los anticuerpos suelen ser IgG (subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) aunque se han descrito anticuerpos IgA e IgM dirigidos contra el complejo glucoproteínico IIb/IIIa de la membrana plaquetaria. También está reportada asociada con sepsis, fármacos, neoplasias y cirugía cardíaca.

Palabras clave: pseudotrombocitopenia, ácido etilendiaminetetraacético (EDTA), aglutininas frías.

ABSTRACT

Pseudotrombocitopenia unrecognized entity with an incidence of 0.09% to 1.9%. (1) It is secondary to the aggregation of platelets *in vitro* mediated by antibodies that can be EDTA or citrate dependent or both. It is a phenomenon caused by auto platelet antibodies that behave like cold agglutinins EDTA dependent. Antibodies are usually IgG (IgG1 subclasses, IgG2, IgG3, IgG4) although both have been described as IgA IgM antibodies directed against the complex glycoprotein IIb / IIIa of the platelet membrane. It has been associated with sepsis, cancer, cardiac surgery and drugs.

Key words: Pseudothrombocytopenia, Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), cold agglutinins.

La pseudotrombocitopenia es un padecimiento poco conocido, con una incidencia del 0.09 al 1.9%.¹ Es secundaria a la agregación de plaquetas *in vitro* mediada por anticuerpos que pueden ser EDTA (ácido etil endiamino tetra acético) o citrato dependientes o ambos. No incrementa el riesgo de hemorragia y su importancia radica en la certeza del diagnóstico temprano y oportuno; cuando no es así pueden tomarse decisiones diagnósticas y terapéuticas erróneas.

El objetivo de esta comunicación consiste en alertar a la comunidad médica en relación con este padecimiento y revisar la bibliografía al respecto.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 67 años de edad, con antecedentes de tabaquismo intenso, enfisema pulmonar buloso, hipercolesterolemia y fibrilación auricular crónica. El padecimiento se inició con hematuria e infección por *Escherichia coli* consecutivas a un divertículo vesical con litiasis. Ingresó a la Fundación Clínica Médica Sur para atención quirúrgica. Ahí se le practicó cistectomía parcial y resección del divertículo vesical. Durante el posoperatorio tuvo dolor abdominal, taquicardia, diaforesis e hipotensión resistente al manejo con líquidos y vasopresores; por esto se decidió volverlo a operar debido al diagnóstico de sepsis de origen abdominal.

Los hallazgos quirúrgicos fueron: perforación del sigmoidees que ameritó colostomía y lavado de la cavidad abdominal. Ingresó al servicio de Terapia Intensiva en choque séptico. Ahí se inició la reanimación dirigida por metas, con requerimiento de dosis elevadas de vasopresores para mantener la estabilidad hemodinámica.

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Residente del segundo año de la especialidad en Medicina Interna.

*** Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra. México 14050, DF.

Recibido: mayo, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Morales VN, Ramírez RFJ. Pseudotrombocitopenia: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2009;25(2):163-8.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los hemocultivos demostraron la existencia de *Streptococcus bovis*, que se trató con meropenem y amikacina. A pesar del tratamiento con estos antibióticos el paciente evolucionó con deterioro e incremento de los puntajes de APACHE y SOFA a 24 y 17, respectivamente. Debido a esto se decidió administrarle proteína C activada recombinante humana a la dosis de 24 mcg/kg/día en infusión continua durante 96 horas. Con esta medida sí mostró una mejoría significativa de la acidosis láctica y de la perfusión microvascular: se redujeron los puntajes de APACHE II y SOFA, con menores dosis de vasopresores e inotrópicos. Durante la evolución se demostró trombocitopenia, que al principio se creyó era secundaria a sepsis.

En los frotis de sangre periférica con EDTA se observaron agregados plaquetarios (Figura 1), fenómeno que no se apreció con ácido cítrico, citratos y dextrosa (ACD) (Figura 2). Ante la sospecha de pseudotrombocitopenia se realizó una prueba de conteo plaquetario seriado a los 0, 60 y 120 minutos, a temperatura ambiente con exposición a EDTA y ácido cítrico, citratos y dextrosa (Figura 3) en la que se observó disminución de la cuenta plaquetaria con EDTA en relación con citrato y leucocitosis, con lo que se corroboró el diagnóstico de pseudotrombocitopenia. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Conteo plaquetario y leucocitario seriado

Tiempo	0 minutos	60 minutos	120 minutos
Plaquetas/ μ l EDTA	29 000	58,000	44,000
Plaquetas/ μ l ACD	75,000	63,000	66,000
Leucocitos/ μ l EDTA	12 000	11, 200	11,100

El histograma plaquetario mostró la caída en la pendiente y amplitud y el histograma leucocitario, desviación a la izquierda, con ascenso rápido y pendiente pronunciada. Lo anterior corroboró el diagnóstico de pseudotrombocitopenia. (Figura 1)

DISCUSIÓN

La pseudotrombocitopenia es una falsa disminución de la cuenta plaquetaria por debajo del valor normal inferior (menos de 150,000/ μ L) cuando se mide en sistemas automatizados.¹ Es secundaria a la formación de agregados plaquetarios en las muestras sanguíneas, o a la formación

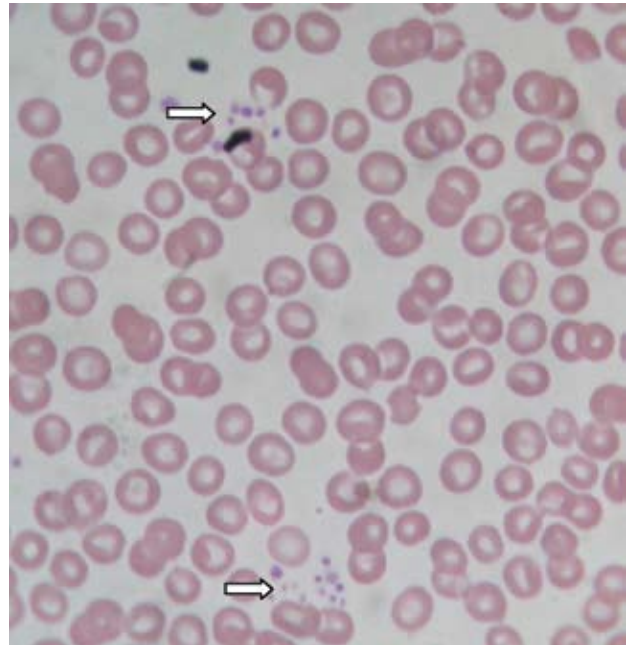


Figura 1. Frotis de sangre periférica con EDTA en el que se observan acumulaciones plaquetarias (flecha blanca)

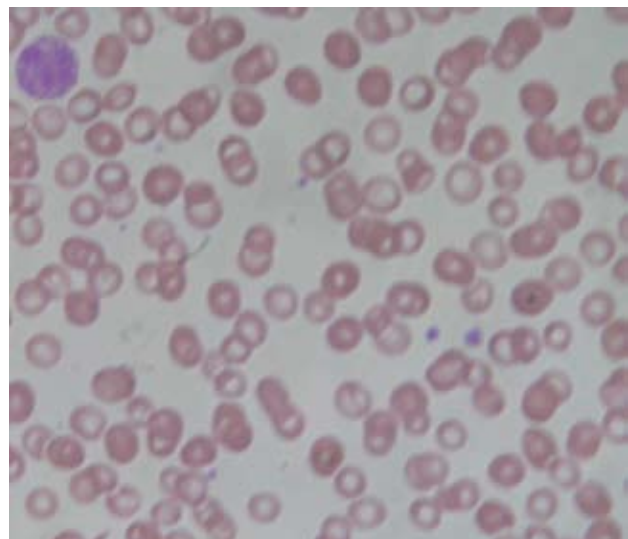


Figura 2. Frotis de sangre periférica con ACD. No se observan acumulaciones plaquetarias

de rosetas de plaquetas alrededor de los neutrófilos (“sate-litismo plaquetario”).^{2,3,4} La aglutinación de las plaquetas puede resultar en la formación de grumos de tamaño similar a los leucocitos, que son difíciles de distinguir en un contador automático reconociéndolos como leucocitos, lo que resulta en pseudoleucocitosis.

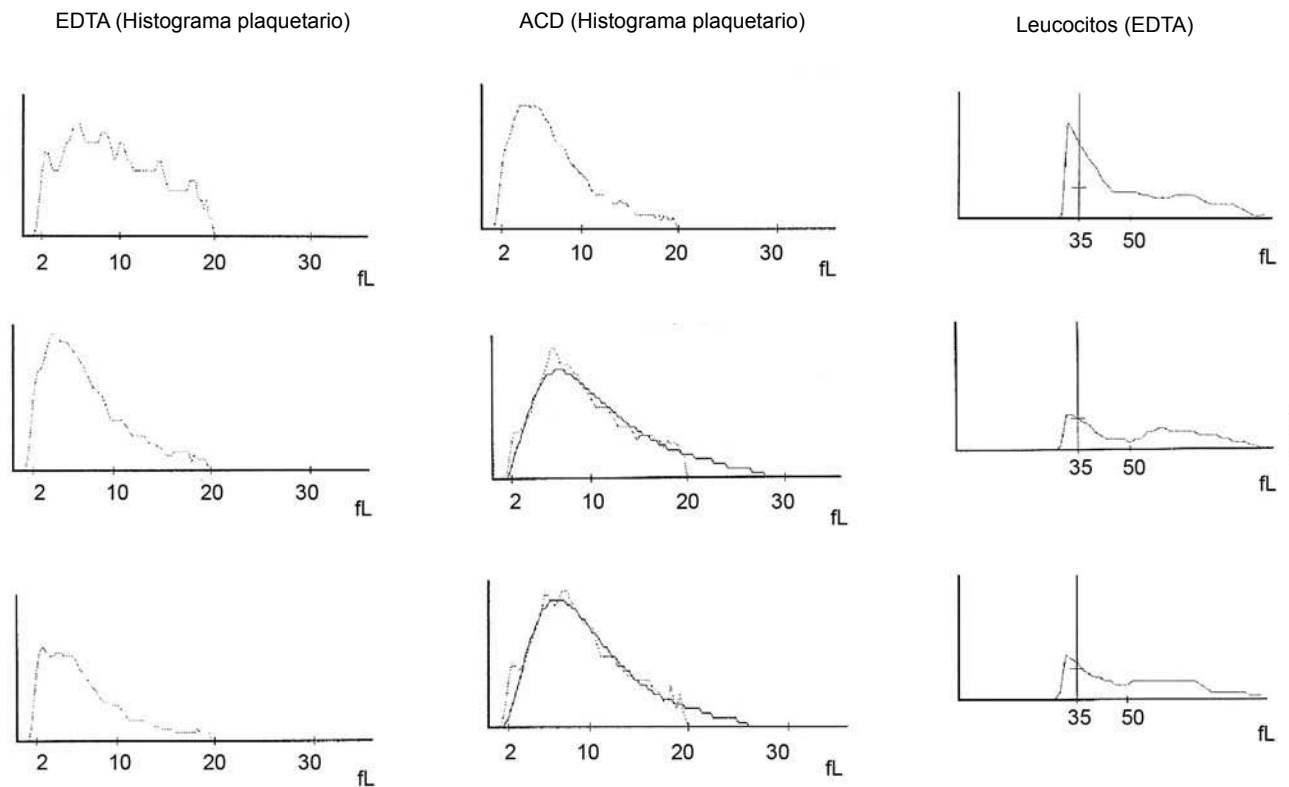


Figura 3. Histograma plaquetario y leucocitario con EDTA y ACD

ASPECTOS HISTÓRICOS

En 1969 Gowland y sus colaboradores⁵ y en 1970 Walkins y Shulman⁶ describieron un factor que provocaba *in vitro* la aglutinación de las plaquetas en presencia de EDTA y a temperaturas menores de 37°C.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la pseudotrombocitopenia dependiente de EDTA es de 1/1,000 citometrías realizadas^{7,8} y representa la segunda causa más común de disminución de la cuenta plaquetaria.⁹ Sucede con más frecuencia en pacientes hospitalizados. Cohen y sus colaboradores⁹ realizaron un estudio retrospectivo en el que evaluaron 60 casos consecutivos de citometrías con cuentas plaquetarias inferiores a 100,000/ μ L obtenidas a lo largo de dos años en pacientes hospitalizados, de los que 17% correspondieron a pseudotrombocitopenia. En el cuadro 2 se describen varios estudios que han analizado la incidencia de pseudotrombocitopenia.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la pseudotrombocitopenia está relacionada con:

- **La técnica de recolección y procesamiento de la sangre**
 - Toma inadecuada de la muestra con desarrollo de microcoágulos en la jeringa y el tubo colector.
 - Dilución de la muestra cuando se obtiene a través de catéteres centrales.
 - Agitación inadecuada del tubo colector.
- **Síndrome de plaquetas gigantes**
- **Inducida por EDTA.** Representa la principal causa de pseudotrombocitopenia. Es consecutiva a la agregación de plaquetas *in vitro* ante EDTA.^{1,2,3,5,8} Sus características sobresalientes son: trombocitopenia, pseudoleucocitosis, tiempo de sangrado, coagulación y fibrinógeno en rango normal, así como los agregados plaquetarios en el frotis de sangre periférica.

Cuadro 2. Frecuencia de pseudotrombocitopenia causada por aglutininas plaquetarias EDTA dependientes

<i>Autor</i>	<i>Frecuencia</i>	
Payne y Pierre (EUA, 1984) ²⁴	124/143,000; 0.9%	Todos los recuentos de plaquetas durante un año. Clínica Mayo
Savage (EUA, 1984) ²⁵	154/135,806; 0.11%	Las 154 muestras anormales fueron de 93,095 pacientes hospitalizados.
Vicari y cols. (Italia , 1988) ²⁶	43/33, 623; 0.13%	Sin correlación con presencia o ausencia de enfermedad
García Suarez y cols (Madrid, 1992) ²⁷	23/20,760; 0.11%	Pacientes ambulatorios
Sweeney y cols (EUA,1995) ²⁸	2/945;0.21%	Donantes de aféresis sanos.
Bartels y cols (Holanda 1997) ²⁹	46/45,000; 0.10%	Pacientes ambulatorios

Es un fenómeno causado por auto anticuerpos plaquetarios que se comportan como aglutininas frías, dependientes del anticoagulante EDTA. Los anticuerpos suelen ser IgG (subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) aunque se han descrito anticuerpos IgA e IgM, dirigidos contra el complejo gluco-proteínico IIb/IIIa de la membrana plaquetaria,^{1,4,5,8,9,10} como lo demuestra el hecho de que no se manifieste en individuos con trombostenia de Glanzman (enfermedad hemorrágica hereditaria asociada con mutación de los genes responsables de la síntesis de GPIIb/IIIa que lleva a un trastorno de la agregación plaquetaria).^{4,12}

También se han descrito anticuerpos dirigidos al antígeno de membrana GP78. Los anticuerpos que median el satelitismo plaqueta-neutrófilos son capaces de reaccionar con un epitopo en la GPIIb/IIIa de la plaqueta y con el receptor FcγIII del neutrófilo a través de las regiones Fab y Fc de la molécula, respectivamente.¹²

Se han descrito tres mecanismos inmunológicos:^{1,10,11}

1. Anticuerpos reactivos al frío y EDTA independientes.
 2. Anticuerpos EDTA dependientes y temperatura independientes (IgG)
 3. Anticuerpos EDTA y temperatura dependientes (IgM)
- **Inducida por citrato, oxalato, heparina.** Aunque en menor proporción existen reportes de casos de pseudotrombocitopenia.¹¹⁻¹⁴
 - **Asociada con enfermedades autoinmunitarias.** Se ha descrito una correlación de 83% entre la detección de anticuerpos plaquetarios y anticardiolipina. Mediante estudios de absorción se encontró que la mayor parte de los anticuerpos dependientes de EDTA tiene actividad antifosfolípica, pero no todos los anticuerpos anticardiolipina inducen pseudotrombocitopenia.¹⁵

- **Asociada con medicamentos.** Existen múltiples reportes de pseudotrombocitopenia concomitante con medicamentos, como el abciximab, ácido valproico, mexiletina y olanzapina.^{14,16-21}
- **Asociada con tumores sólidos, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos.** Puede retrasar el diagnóstico oportuno en pacientes con trombocitosis esencial.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha clínica de pseudotrombocitopenia, el primer paso es repetir el conteo plaquetario y observar el frotis de sangre periférica en una nueva muestra de sangre tomada de la vena periférica. Si en el frotis se observan agregados plaquetarios debe iniciarse el siguiente protocolo para corroborar el diagnóstico de pseudotrombocitopenia (Figura 4).^{1,22}

- Conteo plaquetario y leucocitario seriado a 0, 60 y 120 minutos. Es un método que consiste en obtener una muestra de sangre venosa periférica en un tubo anticoagulado con EDTA para conocer la cantidad de plaquetas y leucocitos a temperatura ambiente, en el tiempo señalado y comparado con un control, generalmente con ACD. La pseudotrombocitopenia implica la caída de la cuenta leucocitaria conforme pasa el tiempo, en relación con el control.
- Histograma leucocitario. Su sensibilidad es de 90% y la especificidad de 100% para el diagnóstico de pseudotrombocitopenia. Se observa una curva diferente a la normal, que se inicia a la izquierda con ascenso rápido y pendiente pronunciada.
- Conteo plaquetario inmediato a 37°C. Consiste en realizar el conteo plaquetario inmediato, después de

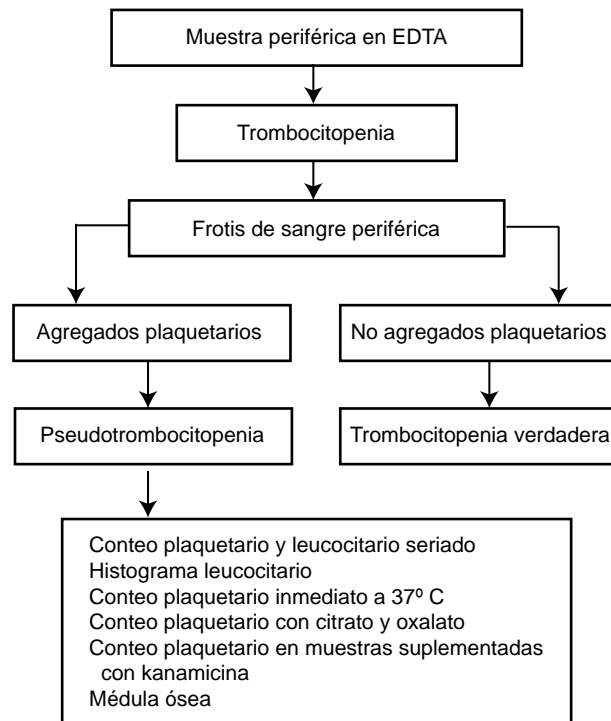


Figura 4. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de pseudotrombocitopenia inducida por EDTA.¹

tomar la muestra de sangre venosa periférica, manteniéndola a 37°C con la finalidad de evitar el efecto del tiempo y de los anticuerpos fríos.^{14,16}

- Conteo plaquetario con citrato y oxalato. Se utiliza como prueba comparativa en la mayor parte de los laboratorios; sin embargo, existen múltiples reportes en la bibliografía de la pseudotrombocitopenia vinculada con estos anticoagulantes.¹¹⁻¹⁴
- Conteo plaquetario en tubos con EDTA y kanamicina: agregarle kanamicina a los tubos de EDTA es un método ideal para el conteo correcto automatizado de plaquetas porque evita la agregación plaquetaria sin afectar los demás parámetros hematológicos.^{13,23}
- Aspirado de médula ósea. Está indicado para descartar síndromes mieloproliferativos o linfoproliferativos.

CONCLUSIÓN

La pseudotrombocitopenia es un padecimiento que no suele considerarse al realizar el diagnóstico diferencial con trombocitopenia y confundir al clínico en su toma de

decisiones. Con base en lo aquí expuesto y lo revisado en la bibliografía se recomienda no pasar por alto esta posibilidad diagnóstica con el propósito de evitar errores de interpretación en la citometría hemática.

REFERENCIAS

1. Carrillo ER, Contreras VD. Pseudotrombocitopenia inducida por ácido etilendiaminotetracético en pacientes con quemaduras. *Cir Ciruj* 2004;72:335-38.
2. Handin RI, Lux SE, Stosel TP. *Blood: principles, practice of hematology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1995.
3. Rodak BF. *Hematology: clinical principles and applications*. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
4. Bizarro N, Goldschmeding R, Von dem Borne AE. Platelet satellitism in Fc gamma RIII (CD 16) receptor-mediated. *Am J Clin Pathol* 1995;103:740-44.
5. Gowland E, Kay HE, Spillman JC, Williamson JR. Agglutination of platelet by a serum factor in the presence of EDTA. *J Clin Pathol* 1969;22:460-64.
6. Watkins SP, Shulman NR. Platelet cold agglutinins. *Blood* 1970;36:153-58.
7. Hoffman RM, Banz EJ, Shattil SJ, Silberstein LE (eds). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000;pp:2138-41.
8. Holmes MB, Kabbani S, Watkins MW, Battle RW, Schneider DJ. Images in cardiovascular medicine. Abciximab-associated pseudothrombocytopenia. *Circulation* 2000;101:938-39.
9. Cohen AM, Cycowitz Z, Mittelman M, Lewinski UH, Gardyn J. The incidence of Pseudothrombocytopenia in automatic blood analyzers. *Hematologia (Budap)* 2000;30: 117-21.
10. Onder O, Weinstein A, Hoyer LW. Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulated with chelating agents. *Blood* 1980; 56:177-82.
11. Bizarro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 1995; 50:103-9.
12. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, Dannhauser D, et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet Gp IIb-IIIa. *J Clin Pathol* 1994;47:625-30.
13. Morales M, Moreno A, Mejia M, Bustamante Y. Pseudotrombocitopenia EDTA-dependiente: rol del laboratorio clínico en la detección y el correcto conteo plaquetario. *RFM* 2001;24:55-61.
14. Van der Meer W, Allebes W, Simon A, Van Berkel Y, 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;69:243-47.
15. Bizarro N, Brandalise M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Association with antiplatelet and antiphospholipid antibodies. *Am J Clin Pathol* 1995;103:103-7.
16. Dusse Sant Ana LM, Vieira ML, Gracas M. Pseudotrombocitopenia. *J Bras Patol Med Lab* 2004;40:321-24.
17. Kinoshita Y, Yamane T, Kaminoto A, Oku H, et al. A case of pseudothrombocytopenia during antibiotic administration. *Rinsho Byori* 2004;52:120-23.

18. TU CH, Yang S. Olanzapine-induced EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia. *Psychosomatics* 2002;43:421-23.
19. Dalamangas LC, Slaughter TF. Ethylenediaminetetracetic Acid-Dependent Pseudothrombocytopenia in a Cardiac Surgical Patient. *Anesth Analg* 1998;86:1210-11.
20. Wilkes NJ, Smith NA, Mallet SV. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia in a patient presenting for coronary artery bypass grafting. *British Journal of Anesthesia* 2000;84:640-42.
21. Yoshikawa T, Nakanishi K, Maruta T, Takenaka D, et al. Anticoagulant-induced Pseudotrombocitopenia Occurring after Transcatheter Arterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:527-31.
22. Yoneyama A, Nakahara K. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia-differentiation from true thrombocytopenia. *Nippon Rinsho* 2003;61:569-74.
23. Ahn HL, Jo YI, Choys YS, Lee JY, et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia confirmed by supplementation of Kanamycin: a case report. *Korean J Inter Med* 2002;17:65-68.
24. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984;59:123-25.
25. Savage RA. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. *Am J Clin Pathol* 1984;81:317-22.
26. Vicari A, Banfi G, Bonini PA. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a 12 month epidemiological study. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:537-42.
27. García SJ, Calero MA, Ricard MP, Krsnik I, et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in ambulatory patients: clinical characteristics and role of new automated cell-counting in its detection. *Am J Hematol* 1992;39:146-48.
28. Sweeney JD, Holme S, Heaton WA, Campbell D, Bowen ML. Pseudothrombocytopenia in platepheresis donors. *Transfusion* 1995;35:46-49.
29. 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;57:629-36.