

Importanti informazioni dall'esame dello striscio periferico

Maria Lorubbio¹, Giorgio Da Rin², Paolo Anedotti¹, Claudia Artini¹, Francesca Cinci¹, Sandra Di Mario¹, Emanuela Tripodo¹, Agostino Ognibene¹

¹Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Dipartimento Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, Ospedale San Donato, Arezzo

²Medicina di Laboratorio, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Questo lavoro è stato in parte presentato al 53° Congresso SIBioC - 11-13 Ottobre 2021, Virtual Edition, nella sessione Casi Clinici

ABSTRACT

Important information from the peripheral smear examination.

Rarely, platelets can interact with other blood elements, forming platelet aggregates. This paper presents an isolated case of platelet satellitism around neutrophils, lymphocytes and monocytes with platelet phagocytosis by both neutrophils and monocytes. The subject was an 89-year-old woman with breast cancer on anti-estrogenic hormone cancer therapy. Whole blood sample collected in a tube with K₂EDTA anticoagulant was analysed within 4 hours, using Sysmex XN-9000 analyzer. The complete blood count presented the following results: white blood cell 4.0x10⁹/L, red blood cell 3.58x10¹²/L, haemoglobin 116 g/L, haematocrit 34.9%, mean corpuscular volume 97.5 fL, mean corpuscular haemoglobin 32.5 pg, mean corpuscular haemoglobin concentration 332 g/L, red blood cell distribution width 14.6% and platelet 136x10⁹/L. The present case report describes the platelet satellitism around neutrophils, lymphocytes and monocytes and the interesting, and very rare phenomenon of platelet phagocytosis by not only neutrophils but also by monocytes.

Parole chiave: satellitismo piastrinico, fagocitosi piastrinica, pseudotrombocitopenia isolata

CASO CLINICO

Una donna di 89 anni affetta da carcinoma alla mammella e in terapia oncologica ormonale anti-estrogenica, ha effettuato un prelievo domiciliare; il campione di sangue intero raccolto in provetta con anticoagulante K₂EDTA è stato analizzato entro 4 ore presso il Laboratorio Analisi-Chimico Cliniche dell'Ospedale San Donato di Arezzo con analizzatore ematologico XN (Sysmex, Giappone). L'esame emocromocitometrico presentava i seguenti risultati: leucociti 4,0x10⁹/L (i.r. 4,0-10,0), eritrociti 3,58x10¹²/L (i.r. 3,80-5,20), emoglobina 116 g/L (i.r. 117-160), ematocrito 34,9% (i.r. 35,0-46,0), volume corpuscolare medio (MCV) 97,5 fL (i.r. 80,0-97,0), contenuto emoglobinico corpuscolare medio (MCH) 32,5 pg (i.r. 26,0-34,0), concentrazione emoglobinica corpuscolare media (MCHC) 332 g/L (i.r. 320-360), ampiezza

della curva di distribuzione del volume eritrocitario (RDW-CV) 14,6% (i.r. 11,6-13,7) e piastrine 136x10⁹/L (i.r. 140-440). Altre alterazioni degli esami biochimici sono: velocità di filtrazione glomerulare (calcolata con CKD-EPI) 30,4 mL/min/1,73m² (valore soglia ≥60), antigene carcinoembrionario (CEA) 6,1 ug/L (v.r. <5,0), tireotropina (TSH) 8,12 mUI/L (i.r. 0,27-4,20), tiroxina libera (FT4) 5,1 pmol/L (i.r. 12,00-22,00) e triiodotironina libera (FT3) 0,4 pmol/L (i.r. 3,1-6,8). Dopo l'esecuzione dell'emocromo, è stata eseguita la revisione microscopica dello striscio di sangue periferico essenzialmente per due motivi: sia per verificare la presenza di aggregati piastrinici poiché la differenza del conteggio piastrinico attuale (136x10⁹/L) rispetto a quello precedente (216x10⁹/L) superava il delta check; sia per allarmi strumentali del WBC differential fluorescence (WDF) scattergram quali "Lymphopenia", "Positive Diff", "Positive Morph" con la presenza del cluster indicativo della probabile presenza

Autore corrispondente: Maria Lorubbio, Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Dipartimento Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, Ospedale San Donato, Via Pietro Nenni, 20/22, 52100 Arezzo, Italia, E-mail: maria.lorubbio@uslsudest.toscana.it

Ricevuto: 09.03.2022

Revisionato: 05.04.2022

Accettato: 04.05.2022

Publicato on-line: 26.05.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.035

di piastrine grandi o aggregati piastrinici (colorato in blu nella Figura 1). La revisione dello striscio di sangue periferico ha evidenziato la presenza del raro fenomeno di satellitismo piastrinico intorno a neutrofili (Figura 2 a), linfociti (Figura 2 c) e monociti (Figura 2 d) con il notevole ed estremamente raro ritrovamento di fagocitosi piastrinica da parte non solo dei neutrofili (Figura 2 b), ma soprattutto dei monociti (Figura 2 d).

DISCUSSIONE

Il satellitismo piastrinico è un raro fenomeno *in vitro*, che può essere osservato in campioni di sangue intero raccolti con anticoagulante EDTA a temperatura ambiente. Esso è caratterizzato dalla formazione di rosette/aggregazione piastrinica intorno a leucociti e può provocare in tali campioni, una pseudotrombocitopenia dovuta ad un conteggio sottostimato delle piastrine

(1). Gli analizzatori ematologici automatizzati di ultima generazione hanno ottime caratteristiche analitiche in termini di precisione e accuratezza; ciononostante, possono comunque sottostimare il conteggio piastrinico in presenza di aggregazione/satellitismo piastrinico inducendo ad una errata valutazione del valore da parte del Patologo o del Clinico (2). Il satellitismo piastrinico, come riportato in letteratura, è stato osservato a qualsiasi età e in varie situazioni cliniche, come gravidanza, malattie autoimmuni, malattia di Behcet, tromboembolismo, malattie croniche del fegato (3) e neoplasie come il linfoma mantellare (4). Latger-Cannard et al. e Espanol et al. hanno osservato tale fenomeno intorno a cellule linfoidi neoplastiche di linfoma a cellule B della zona marginale (5) e a quelle della leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule (6). Il satellitismo e la fagocitosi piastrinica da parte dei leucociti sono stati descritti più frequentemente intorno a neutrofili e linfociti

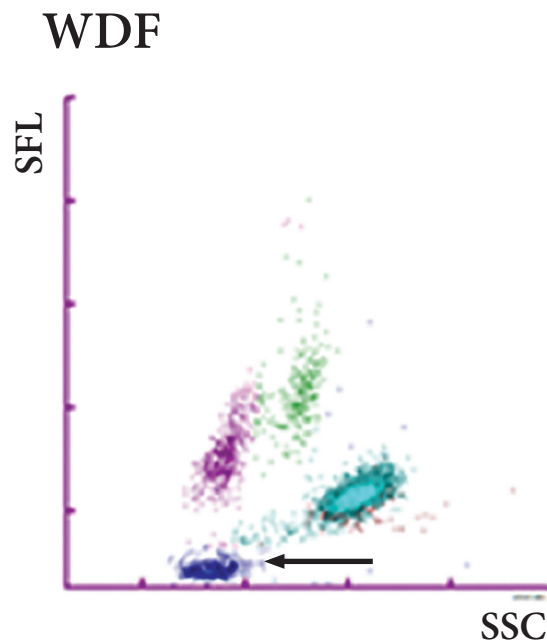


Figura 1
Scattergram strumentale (XN Sysmex) WBC Differential Fluorescence (WDF) delle popolazioni leucocitarie.

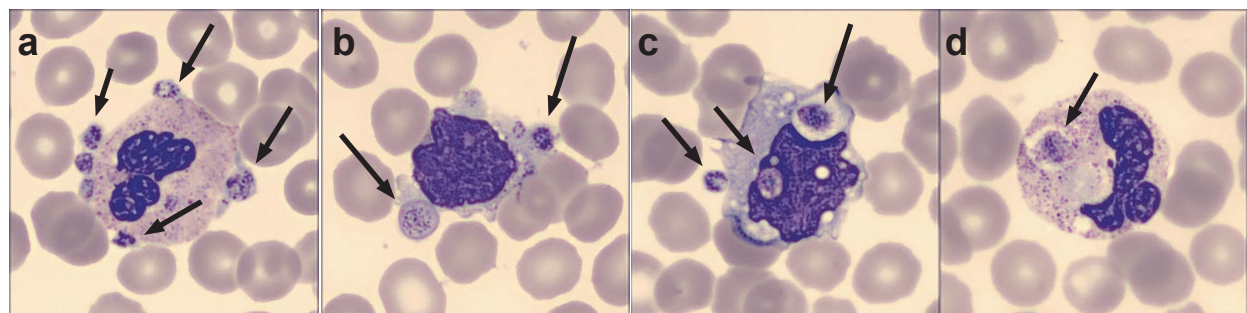


Figura 2
Immagini digitali di morfologia cellulare da striscio di sangue periferico in microscopia ottica (ingrandimento 100x): satellitismo piastrinico intorno a: neutrofili (a), linfociti (b), monociti (c); piastrine fagocitate da neutrofili (d) e monociti (c).

neoplastici. Bain et al. al microscopio elettronico, hanno mostrato la fagocitosi piastrinica da parte di monociti e neutrofilii (7), mentre Criswell et al. hanno descritto entrambi i fenomeni nei monociti in paziente con linfoma Hodgkin (8). Per quanto il satellitismo piastrinico sia una causa rara di trombocitopenia spuria, lo specialista di laboratorio deve conoscere la possibilità di questo fenomeno *in vitro* e considerare che questa possa essere la causa di una pseudotrombocitopenia (3) al fine di evitare ulteriori accertamenti inutili. I campioni di pazienti con trombocitopenia di nuova insorgenza devono essere inviati a revisione morfologica dello striscio di sangue periferico e, in caso di satellitismo/ aggregazione piastrinica, la conta piastrinica non deve essere refertata o se refertata deve essere accompagnata con un commento per sottolineare la possibile sottostima del dato numerico. La soluzione può consistere nella richiesta di un altro prelievo eseguito con un altro anticoagulante come il citrato di sodio. Proprio l'importanza del riconoscimento di questo fenomeno *in vitro* ribadisce come sia necessario ed indispensabile, soprattutto in alcuni casi come in quello qui presentato, ricorrere all'esecuzione del tradizionale ed insostituibile esame morfologico dello striscio di sangue periferico (9). Il satellitismo piastrinico è stato descritto per la prima volta nel 1963 da Field e MacLeod come un ritrovamento casuale osservato in una trombocitopenia causata *in vitro* dall'anticoagulante EDTA a temperatura ambiente. Il fenomeno è stato descritto in campioni di sangue raccolti solo con l'anticoagulante EDTA e non con altri anticoagulanti come eparina, citrato, destrosio acido-citrato e ossalato di ammonio (9). Nel 1986, von dem Borne et al. (10) hanno introdotto l'ipotesi che il satellitismo piastrinico fosse causato dalla presenza dei criptantigeni (antigeni nascosti): secondo un meccanismo immunologico, questi antigeni si trovano esclusivamente sulle piastrine, in particolare sul complesso della glicoproteina di membrana IIb/IIIa. Questi criptantigeni normalmente non sono esposti sulle piastrine circolanti, ma vengono esposti solo in seguito al cambiamento conformazionale della membrana piastrinica dopo rimozione dello ione Ca^{2+} da parte del chelante EDTA (8). Gli autoanticorpi dell'immunoglobulina G sono diretti contro il complesso di legame formato dalla glicoproteina IIb/IIIa della membrana piastrinica e il recettore Fc gamma dei neutrofilii. Inoltre, è stato anche proposto un meccanismo non immunologico, secondo il quale la trombospondina, o altre proteine degli alfa-granuli, sono espresse sulla superficie delle piastrine, facilitando l'adesione ai neutrofilii in risposta a diversi processi (2). Questo caso clinico descrive il fenomeno del satellitismo piastrinico intorno a tre tipi di cellule (neutrofilii, linfociti e monociti) con il notevole e raro ritrovamento di alcune piastrine fagocitate nel citoplasma di neutrofilii e monociti, osservati allo striscio di sangue periferico in microscopia ottica sia manuale che digitale. Clinicamente, la paziente era in monitoraggio oncologico per un tumore alla mammella diagnosticato 5 anni prima, era in terapia ormonale con antiestrogenici (tamoxifene) e non aveva nessuna sintomatologia. Dagli esami ematici si è rilevato un'insufficienza renale con infezione urinaria,

ipotiroidismo franco e CEA di 6,1 ug/L (i.r. 0,0-5,0). Per quanto riguarda l'esame emocromocitometrico, la conta piastrinica ($136 \times 10^9/L$) è risultata inferiore rispetto ai valori precedenti ($216 \times 10^9/L$), come segnalato anche dagli allarmi strumentali, motivo per il quale è stata eseguita una revisione microscopica. Dallo striscio di sangue periferico sono stati osservati i fenomeni di satellitismo e fagocitosi piastrinica da parte di neutrofilii e linfociti, come già descritto in diversi articoli (2,4-6). Il satellitismo e la fagocitosi piastrinica da parte dei monociti, osservati nel caso clinico descritto, sono peraltro reperti più rari e meno frequentemente riportati in letteratura (7,8). Tali fenomeni potrebbero apparentemente sembrare eventi isolati, e casuali essendo artefatti *in vitro*, anche se la paziente è affetta da diverse patologie, oltre che essere una paziente oncologica come segnalato in altri casi di satellitismo piastrinico (4-6). Il fenomeno descritto è molto suggestivo ed è singolare che questo si presenti, anche se non con una relazione diretta, in soggetti portatori di patologie infiammatorie e/o reattive a patologie croniche. Sarebbe interessante comprendere l'esistenza di un filo conduttore comune in grado di giustificare o catalizzare tale evento.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Padayatty J, Grigoropoulos N, Gilligan D, et al. Platelet satellitism. *Eur J Haematol* 2010;84:366.
2. Lopez-Molina M, Sorigue M, Martinez-Iribarren A, et al. Platelet satellitism around lymphocytes: case report and literature review. *Int J Lab Hematol* 2019;41:e81.
3. Sultan S, Irfan SM. Platelet satellitism: a spurious cause of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Eur J Haematol* 2015;94:90-1.
4. Cesca C, Ben-Ezra J, Riley RS. Platelet satellitism as presenting finding in mantle cell lymphoma. A case report. *Am J Clin Pathol* 2001;115:567-70.
5. Latger-Cannard V, Debourgogne A, Montagne K, et al. Platelet satellitism and lympho-agglutination as presenting finding in marginal zone B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2009;83:81-2.
6. Espanol I, Muniz-Diaz E, Domingo-Claros A. The irreplaceable image: Platelet satellitism to granulated lymphocytes. *Haematologica* 2000;85:1322.
7. Bain BJ, Czako B. Monocyte adhesion with platelet satellitism and phagocytosis in Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2018;93:1561.
8. Criswell KA, Breider MA, Bleavins MR. EDTA-dependent platelet phagocytosis. A cytochemical, ultrastructural, and functional characterization. *Am J Clin Pathol* 2001;115:376-84.
9. Chakrabarti I. Platelet satellitism: a rare, interesting, *in vitro* phenomenon. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;30:213-4.
10. Von dem Borne AE, Van der Lelie H, Vos JJ, et al. Antibodies against cryptantigens of platelets. Characterization and significance for the serologist. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1986;52:33-46.