

Introduzione

Il programma Blood Films for Morphology è strutturato con esercizi educazionali diretti alla valutazione e certificazione della performance del morfologo che esegue indagini in microscopia ematologica.

Per ognuno degli otto esercizi annuali è richiesto il riconoscimento degli aspetti morfologici più significativi con l'intento di ottenere una informazione clinicamente utile.

Le elaborazioni dei risultati contengono una sintesi delle caratteristiche dei casi clinici proposti, riportando cumulativamente le osservazioni dei partecipanti.

A report pubblicato, UK NEQAS invita i partecipanti a riguardare i due vetrini per un'ulteriore analisi retrospettiva.

I due esercizi 2302BF1 e 2302BF2 sono stati inviati a 570 partecipanti di cui 523 (91%) hanno risposto.

Risultati 2302BF1 – 505 partecipanti hanno dichiarato il preparato come soddisfacente

Ordine	Caratteristica morfologica	Partecipanti che hanno scelto la caratteristica (%)
1	Eritroblasti	91
2	Trombocitopenia	80
3	Emazie frammentate/schistociti	61
4	Blasti	35
5	Policromasia	32

Discussione – sintesi del commento eseguito dal Dr. Chris McNamara

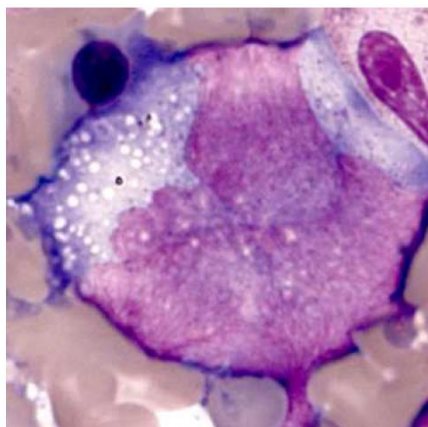


Figure 1 Carcinoma cell in the peripheral blood

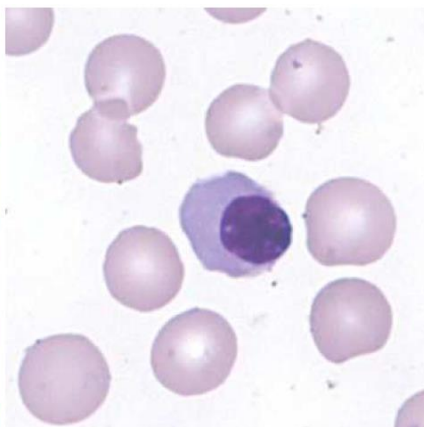


Figure 2 Nucleated red blood cell

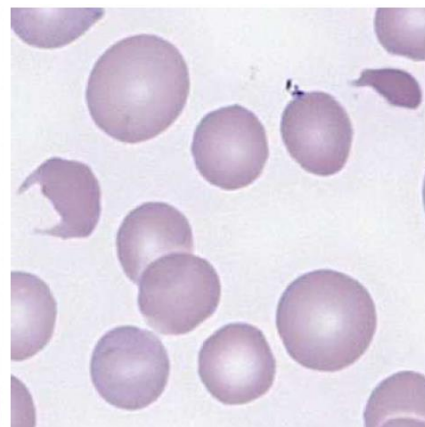


Figure 3 Red cell anisopoikilocytosis

Questo striscio di sangue proviene da una donna con un tumore non ematopoietico infiltrante il midollo. La maggior parte dei partecipanti ha riportato le caratteristiche della leucoeritroblastosi (LEB): gli eritroblasti sono stati segnalati dal 93% e la presenza di precursori mieloidi dal 64%. Nell'adulto, i più comuni tumori non ematopoietici che causano queste alterazioni morfologiche sono il cancro metastatico del polmone, della mammella e della prostata, ma molti tumori possono occasionalmente diffondersi al midollo osseo.

L'infiltrazione del midollo osseo da parte del carcinoma porta alla distruzione e allo sbilanciamento delle normali cellule ematopoietiche.

Le citopenie derivano dalla perdita di cellule staminali; in particolare la piastrinopenia è stata segnalata dalla maggior parte dei partecipanti a questo esercizio. Oltre alla perdita di cellule staminali il carcinoma modifica la normale architettura del midollo osseo e causa fibrosi. Questi cambiamenti portano al rilascio di cellule immature nel sangue periferico.

Inoltre, le cellule progenitrici spesso migrano al fegato ed alla milza, con conseguente produzione extramidollare di cellule del sangue (ematopoiesi extramidollare – EMH). Tutti questi fattori causano

profonde alterazioni morfologiche del sangue come globuli rossi frammentati e dacriociti evidenziati rispettivamente dal 62% e 15% dei partecipanti.

Il riscontro di LEB e di anomalie a carico dei globuli rossi non è specifico di infiltrazione carcimonatosa. Di conseguenza, i partecipanti hanno fornito interpretazioni diverse: leucemia megacarioblastica acuta (per il riscontro di cellule mieloidi immature ed alterazioni dei globuli rossi coerenti con la fibrosi) e microangiopatia trombotica (per la presenza di alterazioni dei globuli rossi, trombocitopenia, eritroblasti, policromasia), sebbene la concentrazione di bilirubina riportata non supportasse questo tipo di conclusione. Si noti che generalmente è necessaria una valutazione del midollo osseo per rilevare il carcinoma (le cellule del carcinoma generalmente non sono visualizzabili sullo striscio del sangue periferico). Tuttavia, in questo paziente erano presenti occasionali cellule tumorali circolanti (vedi figura 1), di grandi dimensioni e con evidenti atipie/irregolarità nucleari e dei contorni citoplasmatici, così come la vacuolizzazione.

È stato eseguito un esame del midollo osseo che ha identificato un denso infiltrato di carcinoma. I test molecolari hanno inoltre evidenziato una mutazione nell'oncogene KRAS (Kirsten rat sarcoma). Questa mutazione produce una proteina KRAS anormale che può stimolare la crescita cellulare indipendentemente dai segnali delle normali protein chinasi. KRAS è mutato nel 15-20% di tumori umani, soprattutto nei tumori del pancreas, del colon e del polmone, nonché nella leucemia. Ulteriori analisi, incluse l'immunoistochimica e la citologia del midollo osseo, erano coerenti con un'infiltrazione del midollo osseo da adenocarcinoma. Sfortunatamente, l'origine del tumore in questa paziente ed il suo esito clinico sono sconosciuti.

In sintesi, il presente esercizio ha mostrato caratteristiche di infiltrazione midollare da tumore che sono state identificate correttamente dalla maggior parte dei laboratori. I partecipanti dovrebbero essere consapevoli delle anomalie morfologiche riscontrabili in questa condizione, poiché la biopsia del midollo osseo raramente viene eseguita nel work-up di routine dei tumori solidi e molte forme epiteliali maligne possono diffondere al midollo.

Si noti, tuttavia, che le caratteristiche sopra descritte non sono specifiche ed è sempre necessaria una correlazione clinicopatologica per confermare la causa.

Risultati 2302BF2– 517 partecipanti hanno dichiarato il preparato come soddisfacente

Ordine	Caratteristica morfologica	Partecipanti che hanno scelto la caratteristica (%)
1	Trombocitopenia	66
2	Blasti	62
3	Linfocitosi	47
4	Prolinfociti	44
5	Eritroblasti	38

Discussione - *sintesi del commento eseguito dal Dr. Chris McNamara*

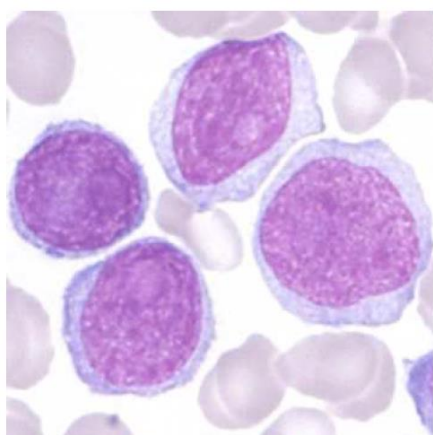


Figure 4 DLBCL cells in the blood

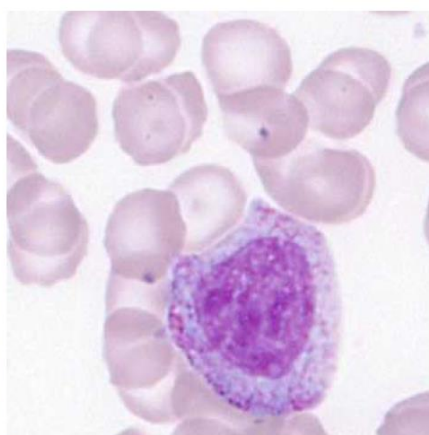


Figure 5 Left-shifted granulocyte

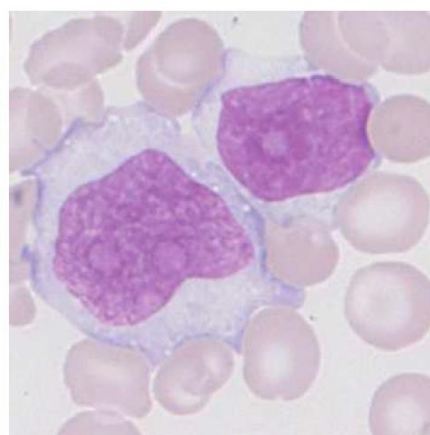


Figure 6 DLBCL cell- higher power
Note the prominent nucleoli

Questo striscio di sangue proviene da un uomo con una breve storia di linfadenopatia ascellare, associata ad un emocromo anomalo. La biopsia del linfonodo ha evidenziato le caratteristiche di un linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), che è il più comune tra i linfomi aggressivi che colpiscono gli adulti. La maggior parte dei pazienti con DLBCL si presenta con malattia circoscritta ai linfonodi, ma una minoranza di loro sviluppa un coinvolgimento del midollo osseo. In questo secondo caso, circa un terzo dei soggetti presenta un numero variabile di cellule atipiche anche nel sangue periferico. Si noti l'elevata frazione di proliferazione riportata. Questa si riferisce alla proporzione di cellule nella fase proliferativa del ciclo cellulare. Il DLBCL è tipicamente un tumore maligno con masse linfonodali a crescita rapida e un decorso clinico aggressivo.

Il DLBCL presenta una serie di varianti biologiche tra cui quella osservata nel caso di questo paziente, ossia DLBCL CD5-positivo. Il CD5 è un marcatore delle cellule T che si osserva anche in alcuni tumori meno aggressivi delle cellule B che a volte possono trasformarsi in DLBCL ed in altri sottotipi di linfoma, come il linfoma mantellare. La diagnosi differenziale del DLBCL CD5 positivo è possibile grazie ad altri marcatori istochimici e studi molecolari.

La maggior parte dei partecipanti (64%) ha segnalato la presenza di cellule atipiche nello striscio. Le cellule appaiono di dimensioni molto grandi rispetto ai globuli rossi adiacenti, si osserva un notevole pleomorfismo e, contrariamente alla maggior parte delle leucemie acute, le cellule presentano un abbondante citoplasma. Il nucleo è caratterizzato da un contorno irregolare e spesso lobulato e la cromatina appare fine ed immatura. I nucleoli sono prominenti, il che ha portato il 46% dei partecipanti a descrivere queste cellule come prolinfociti in un quadro di leucemia prolinfocitica. Alla luce dell'importante leucocitosi, tale ipotesi diagnostica non è irragionevole.

La trombocitopenia, segnalata dal 69% dei partecipanti, nel contesto di DLBCL è solitamente dovuta all'insufficienza midollare ed occasionalmente causata dalla distruzione immuno-mediata delle piastrine. È probabile che la presenza di eritroblasti, segnalati dal 39%, sia una conseguenza dell'infiltrazione midollare da parte della malattia. Il DLBCL distrugge e sostituisce i normali progenitori ematopoietici e spesso provoca alterazioni fibrotiche nel midollo.

Un numero significativo di partecipanti ha suggerito una concomitante carenza di ferro in questo paziente, infatti il 32% di laboratori ha segnalato l'ipocromia. Le analisi disponibili non hanno evidenziato un quadro di siderocarenza, tuttavia spesso i risultati sono difficilmente interpretabili nei soggetti con linfomi ad alto grado che spesso mostrano elevati indici infiammatori in un setting di sintomi costituzionali significativi. Il rapporto tra il recettore della transferrina sierica e la ferritina è più discriminante ma né questo risultato, né alcuna storia clinica o etnica era disponibile per supportare l'ipotesi alternativa di un'emoglobinopatia incidentale.

In sintesi, questo striscio ha mostrato quali caratteristiche del DLBCL possano presentarsi in uno striscio di sangue periferico, ma anche alcune alterazioni dei globuli rossi che probabilmente rappresentano una malattia eritrocitaria ereditaria non correlata. Quasi tutti i laboratori hanno riconosciuto le caratteristiche del linfoma ad alto grado e molti hanno anche rilevato le anomalie a carico dei globuli rossi. A causa della natura aggressiva di questa tipologia di linfoma, è molto importante che i laboratori riconoscano quando presenti gli aspetti di interessamento del sangue periferico.

Evita Massari

Dott.ssa Evita Massari
Referente UK NEQAS for General Haematology