

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 2304BF1 e 2304BF2 sono stati inviati a 559 partecipanti di cui 533 (95%) hanno risposto.

Risultati 2304BF1 – 530 partecipanti hanno dichiarato il preparato come soddisfacente

Ordine	Caratteristica morfologica	Partecipanti che hanno scelto la caratteristica (%)
1	Blasti	96%
2	Basofilia	84%
3	Eritroblasti	82%
4	Mielociti	56%
5	Eosinofilia	53%

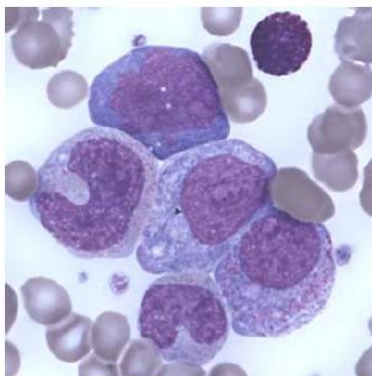


Figure 1

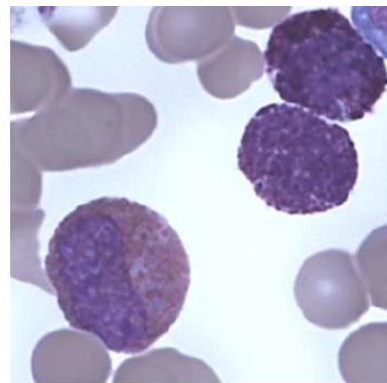


Figure 2

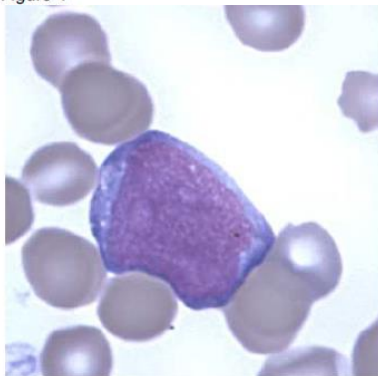


Figure 3

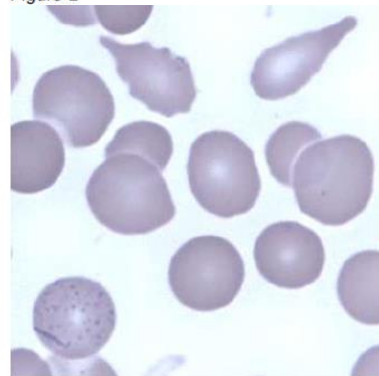


Figure 4

Discussione – sintesi del commento eseguito dal Dr. Peter Carey

Il tema per questo esercizio BF è quello della leucocitosi neoplastica, con 2 esempi che mostrano gradi di differenziazione sorprendentemente differenti.

2304BF1 è lo striscio di sangue di una donna di 56 anni con leucemia mieloide cronica (LMC), positiva per BCR::ABL1.

Lo striscio mostra una granulocitosi immatura leucoeritroblastica (fig 1). La probabilità che questa sia neoplastica piuttosto che reattiva è resa evidente dalla sorprendente basofilia (fig 2), dalla numerosità dei mielociti e dall'eosinofilia, un quadro complessivamente classico per questo tipo di diagnosi. L'assenza di evidenti caratteristiche displastiche o di monocitosi esclude le alternative diagnosi differenziali mieloproliferative neoplastiche di LMC atipica (aCML) e leucemia mielomonocitica cronica (CMML). Oltre il 90% dei partecipanti ha formulato la diagnosi di LMC. Gli aspetti insoliti in questo caso comprendevano la basofilia (circa il 20%) e la prevalenza di cellule blastiche (fig. 3) (circa 10%), entrambe caratteristiche borderline per la categorizzazione della LMC in fase accelerata (AP) nella revisione 2016 della WHO 2008. Circa la metà dei partecipanti ha ipotizzato una possibile AP o trasformazione. La nuova (2022) 5a edizione della classificazione WHO¹ non riconosce LMC AP come entità separata, tuttavia l'International Consensus Classification² continua a farlo. La distinzione potrebbe non influire sulla gestione iniziale (terapia con inibitori della tirosina chinasi (TKI) con o senza citoriduzione aggiuntiva iniziale) di pazienti di nuova diagnosi. A differenza della AP "de novo" la trasformazione è probabilmente più rilevante quando si verifica in pazienti già noti in trattamento con TKI, in quanto potrebbe preannunciare lo sviluppo di resistenza alla terapia in corso.

In questo caso particolare era presente una variante di traslocazione a 3 vie t(9;22;5)(q34;q11;p11), che porta alla formazione del cromosoma Philadelphia (Ph) (vedi report, sezione Citogenetica), il quale non costituisce un'anomalia cromosomica aggiuntiva che definisce la fase accelerata in maniera indipendente, come nel caso di un secondo Ph; trisomia 8; isocromo 17q; anomalie di 3q; cariotipo complesso. Nessuno di questi era presente.

La presenza di blasti >5% giustifica una valutazione immunofenotipica, in particolare per escludere segni precoci di una trasformazione linfoblastica acuta³. Tuttavia, in questo paziente (vedi report, sezione Immunofenotipo) le cellule immature presentavano un immunofenotipo mieloide.

Lo striscio mostra anche occasionali aspetti di punteggiatura basofila ed alcuni dacriociti (fig. 4), che probabilmente riflettono rispettivamente un'eritropoiesi stressata ed una fibrosi midollare secondaria. Ulteriori commenti su questo caso sono forniti nell'esercizio parallelo.

Riferimenti

1 JD Khoury, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms, *Leukemia* 2022;36(7):1703-1719.

2 D Arber, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data, *Blood* 2022;140(2):1200-1228.

3 F El Rassi et al. Predicting early blast transformation in chronic-phase chronic myeloid leukemia: is immunophenotyping the missing link? *Cancer* 2015;121(6):872-875.

Risultati 2304BF2 – 528 partecipanti hanno dichiarato il preparato come soddisfacente

Ordine	Caratteristica morfologica	Partecipanti che hanno scelto la caratteristica (%)
1	Blasti	98%
2	Piastrinopenia	96%
3	Eritroblasti	86%
4	Neutropenia	49%
5	Promonociti	14%

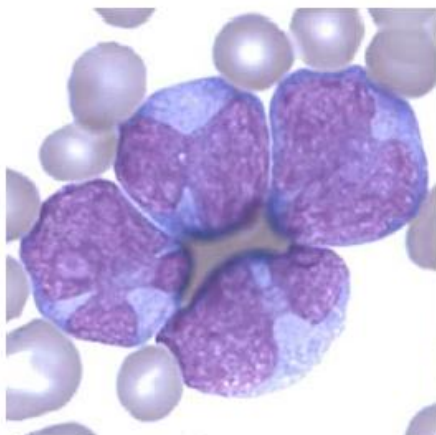


Figure 5

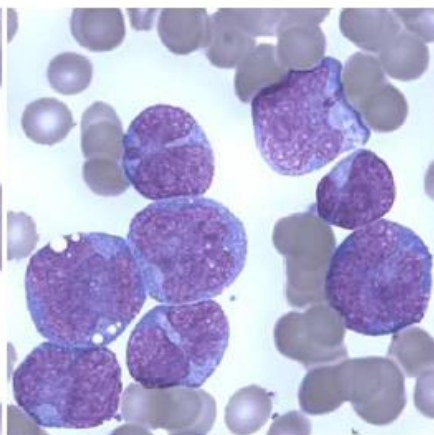


Figure 6

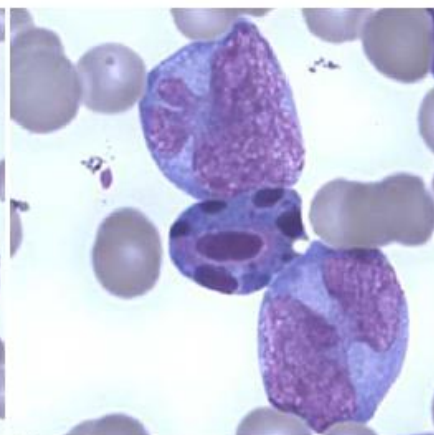


Figure 7

Discussione - sintesi del commento eseguito dal Dr. Peter Carey

Continuando con il "tema" della leucocitosi neoplastica, 2304BF2 è lo striscio di sangue di un uomo di 49 anni affetto da Leucemia Mieloide Acuta. L'ampia prevalenza di cellule immature nucleolate è ancora più evidentemente neoplastica di quella osservata nel precedente esercizio 2304BF1. I blasti sono di dimensioni intermedie con un rapporto nucleo: citoplasma da basso a intermedio, prive di granuli, con un citoplasma di colore grigio-blu occasionalmente vacuolato e spesso nucleoli multipli e talvolta prominenti. Si osservano frequenti cellule con nucleo ripiegato/bilobato ed occasionali elementi apoptotici (figg. 5,6,7). Non sono presenti corpi di Auer. Gli occasionali eritroblasti ed i rari neutrofili mostrano caratteristiche displasiche. Quasi tutti i partecipanti hanno notato cellule blastiche o cellule neoplastiche ed una larga maggioranza, in assenza di informazioni sulla conta cellulare, ha evidenziato la trombocitopenia e la neutropenia. Il ventaglio delle possibili diagnosi differenziali, esclusivamente sulla base delle caratteristiche morfologiche, è ampio. La diagnosi favorita, probabilmente per la presenza di displasia osservabile nelle rare cellule in maturazione, è stata quella di leucemia mieloide acuta. Questa si è rivelata corretta, come confermato dall'immunofenotipo (vedi report) che è mieloide con positività atipica per il CD7 (non così inusuale per una LAM). Molti partecipanti (esperto incluso) hanno ipotizzato un possibile coinvolgimento della linea monocitica, che non è da escludere, ma l'immunofenotipo non supporta particolarmente questa ipotesi (i monoblasti non sono tipicamente CD34, inoltre le cellule dello striscio non esprimono CD15, CD64, CD14). In assenza di un'evidente anomalia citogenetica o molecolare che definisce la categoria, è quindi appropriata la diagnosi di leucemia mieloide acuta con minima differenziazione. L'identificazione della mutazione FLT3-ITD non influisce sulla classificazione diagnostica, ma può aprire opzioni terapeutiche mirate. Altre potenziali diagnosi suggerite da una minoranza di partecipanti includevano: linfoma mantellare blastoide, leucemia promielocitica acuta ipogranulare, linfoma ad alto grado con sindrome leucemica, leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto. Nessuno ha menzionato la leucemia plasmacellulare, ma è importante ricordare che le plasmacellule neoplastiche possono assomigliare a qualsiasi cellula, comprese queste! Le diagnosi citate sopra sono tutte valide potenziali diagnosi differenziali che non è "sbagliato" ipotizzare, in presenza di aspetti morfologici di questo tipo.

La cosa più sicura da dire sarebbe: "compatibile con leucemia acuta o altra neoplasia maligna ematologica aggressiva – si richiede un'indagine immunofenotipica/genetica urgente".

Evita Massari

Dott.ssa Evita Massari
Referente UK NEQAS for General Haematology