

## Introduzione

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

Il programma educa gli operatori di tutti i livelli a valorizzare gli elementi morfologici diagnostici più importanti di ogni caso clinico e permette, nel tempo, la costruzione di un archivio personalizzato di casistica ematologica commentata e consultabile.

## Risultati – esercizio distribuito a 2085 partecipanti

Ordine	Caratteristica morfologica	Partecipanti che hanno scelto la caratteristica (%)
1	Cellule "a vescica" (blister-hemighost)	64.08
2	Eritroblasti	53.09
3	Trombocitopenia	49.64
4	Corpi di Howell-Jolly	33.38
5	Frammentazione/schistociti	33.24

## Discussione

Un uomo di 60 anni ha iniziato un trattamento per una patologia ematologica. Presenta un aumento della conta dei globuli bianchi, una riduzione della conta piastrinica ed è anemico.

### Piastrine

L'immagine conferma una riduzione della conta piastrinica senza evidenza di aggregazione. La morfologia delle piastrine è relativamente normale, con alcune variazioni di dimensione. Non viene specificato quale tecnologia sia stata utilizzata per valutare la conta piastrinica, quindi è importante considerare se la presenza di frammenti di globuli rossi possa influenzare il valore riportato e se la conta piastrinica effettiva sia inferiore.

### Eritrociti

Nello striscio sono presenti relativamente pochi eritrociti normali, e molti appaiono piccoli. Tuttavia, nonostante le dimensioni ridotte, queste cellule anomale non sono veri microciti: sono dense, di forma irregolare e prive di pallore centrale (emazie contratte). Esse si riscontrano in molte patologie e si differenziano dagli sferociti, che sono cellule regolari e perlopiù rotonde, prive di pallore centrale e con una densità uniforme di emoglobina. Quando si osservano cellule dense e senza pallore centrale, è sempre opportuno chiedersi se si tratti di sferociti o di emazie contratte.

Tuttavia, oltre ad essere irregolari e dense, la forma più caratteristica delle emazie in questo striscio presenta piccole aree distintive di membrana visibile prive di emoglobina, per questo vengono spesso chiamate cellule "a vescica" (blister/hemighost). Esistono persino alcune cellule che sembrano non contenere affatto emoglobina: si tratta delle "cellule fantasma" (ghost). Inoltre alcuni globuli rossi presentano piccole aree dense di emoglobina denaturata attaccata alla membrana (corpi di Heinz), che vengono rimossi nella milza per formare i cheratociti o cellule "morsicate". In linea con la breve durata di vita di queste cellule danneggiate, si notano cellule policromatiche e occasionali globuli rossi nucleati (NRBC), poiché il midollo osseo risponde con un aumento della produzione di globuli rossi. Come in qualsiasi grave distruzione dei globuli rossi, sono presenti segni di "sovraccarico" splenico con un aspetto simile all'iposplenismo: si osservano globuli rossi spinosi e corpi di Howell-Jolly.

### Globuli bianchi

In questo caso si può notare un aumento della conta totale dei globuli bianchi. Sebbene una reazione del midollo osseo a fronte di una distruzione acuta dei globuli rossi sia prevedibile, la natura delle cellule richiede un'attenta valutazione. Un midollo osseo reattivo è solitamente caratterizzato da neutrofilia con caratteristiche reattive quali forme immature o la presenza di granulazione tossica e altre caratteristiche reattive quali la presenza di cellule

con nucleo picnotico, di eosinofili, o di neutrofilii con citoplasma vacuolato. Inoltre, è presente una consistente popolazione di cellule mononucleate atipiche. Queste sono grandi, scure e presentano un citoplasma basofilo scuro e senza granuli. Queste cellule potrebbero essere reattive? Il problema è che, sebbene varino di dimensioni (da medie a grandi), esse hanno una forma irregolare rispetto ai linfociti normali e mostrano tutti nuclei irregolari, lobati o convoluti, con nucleoli occasionali e rare ombre nucleari. In particolare, alcune hanno un aspetto a fiore. La domanda da porsi è: queste cellule sono semplicemente parte del processo reattivo o sono neoplastiche?

Un altro esercizio con un'eccellente partecipazione, con oltre 1700 partecipanti che hanno identificato le caratteristiche e più di 1500 che hanno proposto una diagnosi. Il presente caso ha rivelato la presenza di un'emolisi ossidativa insorta in un paziente trattato per un linfoma di alto grado. La rapida emolisi associata all'emolisi ossidativa non sarebbe stata immediatamente evidente ai medici (sebbene molti siano ora consapevoli di questa complicanza ed eseguano lo screening per la carenza di G6PD prima della terapia). In questo striscio, le cellule "a vescica" sono state la prima indicazione di questa grave complicanza e indicato un'anemia in rapida evoluzione. Oltre l'80% dei partecipanti che hanno affermato che avrebbero contattato l'équipe clinica urgentemente avevano ragione, poiché un ritardo nella diagnosi può avere gravi conseguenze. Le caratteristiche selezionate dai partecipanti hanno mostrato che la maggior parte, oltre il 70%, ha riconosciuto le cellule "a vescica", insieme ad altre caratteristiche di danno eritrocitario o di risposta al trattamento, tra cui schistociti, policromasia ed eritroblasti. È positivo anche che il 20% dei partecipanti abbia notato la presenza di cellule neoplastiche, ed altrettanti abbiano riscontrato le cellule apoptotiche. Queste, insieme alla trombocitopenia, riflettevano il trattamento della patologia neoplastica sottostante, sebbene, essendo post-trattamento, l'interpretazione della morfologia risultasse piuttosto complessa. Il caso era chiaramente di difficile interpretazione, ed il trattamento somministrato rendeva complessa l'identificazione della patologia sottostante. Le risposte più frequenti sono riportate in forma schematica, dato che molti partecipanti hanno fornito testi piuttosto lunghi. In primo luogo, in linea con il 70% dei partecipanti che ha riconosciuto le cellule "a vescica", oltre il 60% ha segnalato emolisi, deficit di G6PD o emolisi ossidativa. Questo è un dato eccellente, poiché rappresenta l'aspetto più urgente. Molti altri hanno segnalato la presenza di leucemia o linfoma. Quasi un quarto dei partecipanti ha identificato le cellule neoplastiche e quasi il 10% ha correttamente indicato il farmaco rasburicasi come possibile causa, in effetti impiegato come trattamento nel paziente in esame.

**Diagnosi:** emolisi ossidativa indotta da farmaci in un paziente con deficit di G6PD in trattamento per linfoma ad alto grado con cellule linfomatose circolanti.

Dott.ssa E. Massari