Aggiornamento ematologico

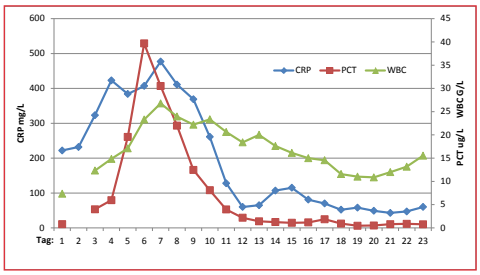
Alterazioni nel citoplasma dei granulociti neutrofili

MQZH 2016-2

Introduzione

I granulociti neutrofili hanno un ruolo importante nell'immunità innata aspecifica. In seguito a stimolazione da parte di citochine (per es. GCS-F), i neutrofili vengono attivati e sviluppano alterazioni morfologiche chiamate anche «alterazioni tossiche». L'importanza dei neutrofili nella difesa immunitaria si rende evidente in pazienti che soffrono di gravi neutropenie (numero assoluto < 0.5 G/l): entro alcuni giorni o settimane si sviluppano infezioni potenzialmente letali.

Il campione del controllo 2016-H3B proviene da un paziente con una sepsi, nel cui decorso i valori di CRP (411, referenza di <5 mg/L), PCT (22, referenza <0.1 µg/L) e numero di leucociti (24, referenza 3.0-9.6 G/L) subivano tutti un rapido incremento. Dopo terapia con antibiotici, i livelli di PCT sono i primi a tornare a valori normali.



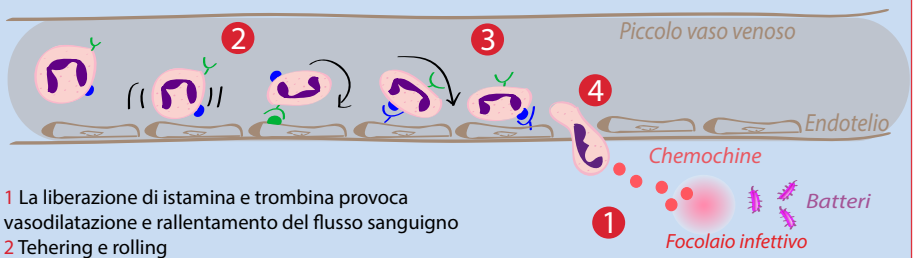
Formazione e degradazione dei granulociti neutrofili

I granulociti neutrofili si sviluppano dalle cellule staminali pluripotenti della linea mieloide attraverso gli stadi mieloblasto-promielocita-mielocita-metamielocita-neutrofilo a banda- neutrofilo segmentato maturo. I neutrofili maturi rimangono circa 6-12 ore nel sangue periferico. Nell'organismo sano essi abbandonano poi il circolo e muoiono dopo 2-4 giorni per apoptosi (morte cellulare programmata), infine vengono degradati dai macrofagi nella milza e nel fegato.

Funzione dei granulociti neutrofili

Attirati dalle chemochine e da cambiamenti nella struttura dei vasi e nella velocità del flusso sanguigno, i neutrofili si depositano sull'endotelio vascolare per poi migrare attraverso gli spazi intercellulari nel tessuto adiacente e raggiungere il sito dell'infezione.

Migrazione die neutrofili nei focolai infettivi del tessuto

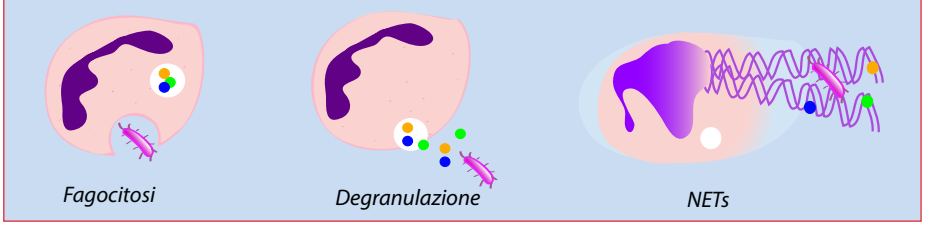


1 La liberazione di istamina e trombina provoca vasodilatazione e rallentamento del flusso sanguigno
2 Tehering e rolling
3 Salda adesione
4 Migrazione nel tessuto

I neutrofili si avvalgono di tre meccanismi diversi per eliminare gli agenti patogeni:

- Fagocitosi: inglobazione del patogeno nel citoplasma e sua eliminazione nel fagolisosoma mediante sostanze contenute nei granuli
- Degranulazione: liberazione del contenuto dei granuli, l'eliminazione del patogeno avviene al di fuori della cellula.
- NETs dissoluzione della membrana nucleare e dei granuli, mescolamento dei contenuti cellulari, rottura della membrana cellulare e liberazione di un reticolo di DNA letale per i microbi.

I tre meccanismi difensivi dei granulociti neutrofili



Distribuzione dei granulociti basofili

Accanto ai neutrofili maturi circolanti, l'organismo ne mantiene una popolazione 10 volte maggiore in due riserve: il midollo osseo e le pareti vascolari di grosse venule (pool marginale).
Se necessario, queste cellule vengono mobilizzate in tempi molto brevi.

In caso di necessità prolungata, se le cellule di queste riserve sono esaurite, l'organismo rilascia in circolo cellule immature dal midollo osseo, come i neutrofili a banda e altri precursori. Si parla quindi di uno spostamento reattivo a sinistra della granulopoiesi.

NETs

(neutrophil extracellular traps)

Questo processo è stato osservato per la prima volta nel 2004 in laboratori dell'Istituto Max-Planck di Berlino. Viene chiamato anche netosi e porta alla morte cellulare entro tre ore.

Fase 1
La struttura della cellula cambia, la membrana nucleare si disintegra, la cromatina si decondensa e i granuli si dissolvono.

Fase 2
Nella cellula, gli acidi nucleici si mescolano agli enzimi antibatterici dei granuli.

Fase 3
La cellula si contrae fino alla rottura della membrana, la miscela citoplasmatica, altamente reattiva, viene espulsa sotto forma di una rete, una trappola mortale per i microorganismi.

Aggiornamento ematologico

Caratteristiche tossiche

Le caratteristiche tossiche dei neutrofili appaiono in infezioni gravi e in seguito a traumi e bruciature estese. Alterazioni analoghe possono incorrere anche durante una terapia con citochine (per es. in una chemoterapia o nel trattamento di una neutropenia). La contemporanea presenza di vacuoli tossici, neutrofilia e spostamento a sinistra (neutrofili a banda, altri precursori) è indice di sepsi con una sensitività superiore al 95%.

Anomalia di Alder-Reilly

Può incorrere in concomitanza con la mucopolisaccaridosi congenita (malattia da accumulo lisosomiale), che porta, già in età infantile, a malformazioni scheletriche e gravi danni agli organi, e che è spesso letale.

Anomalia di Chédiak-Higashi
Malattia ereditaria con albinismo, epato-splenomegalia (ittero), disturbi neurologici e infezioni purulente e recidive della cute e delle vie respiratorie.

Anomalia di May-Hengglin

L'anomalia di May-Hengglin è dovuta a una mutazione puntiforme molto rara del gene MYH9, da cui risultano una trombocitopenia e una trombocitopatia e l'apparizione di inclusi basofili chiari in tutti i leucociti.

Colophon
Autrice *Annette Steiger*
Fotografie *Dr. Roman Fried*

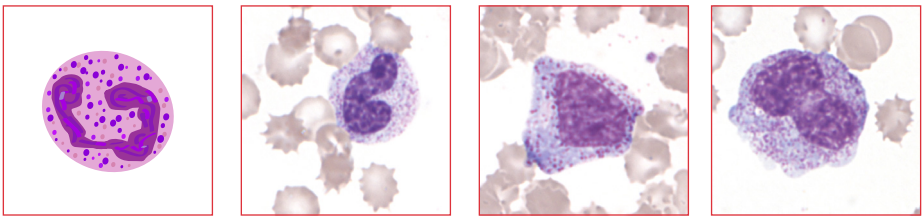
Consulenza scientifica
K.Schreiber, PD Dr. Dr. S. Balabanov, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Dr. J. Goede, Kantonsspital Winterthur

© 2016 Verein für medizinische Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Alterazioni morfologiche nel citoplasma dei neutrofili

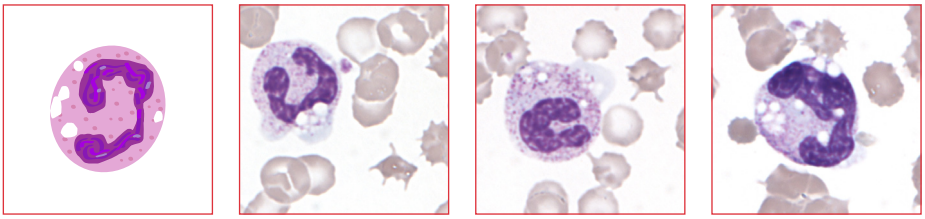
Granulazione tossica

La stimolazione delle citochine sulla mielopoiesi induce un'aumentata produzione di enzimi lisosomali: si osservano granuli ingrossati e basofili scuri (raramente azzurrofili), che corrispondono ai granuli primari (azzurrofili) dei precursori mieloidi.



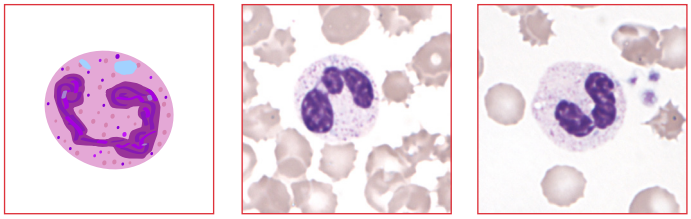
Vacuolizzazione

I vacuoli sono «fori» delimitati nel citoplasma cellulare. Insorgono durante la fagocitosi e la digestione di patogeni nel citoplasma dei neutrofili. I vacuoli tossici sono grandi e a volte confluenti e rischiano di causare rotture della membrana.



Strie basofile «corpi di Döhle»

Si tratta di piccole macchie basofile ovali o allungate nel citoplasma, con contorni a volte definiti, spesso irregolari. Rappresentano resti del reticolo endoplasmatico rugoso, che di solito scompare durante la maturazione cellulare, ma che può essere ancora presente nel citoplasma quando la stimolazione delle citochine in mielopoiesi accorcia il processo di maturazione.



Distinzione delle alterazioni tossiche da artefatti e da disturbi ereditari

	Alterazioni tossiche	Distinguere da:
Granulazione grossolana	Granuli da basofilo scuri a azzurrofili, di diverse dimensioni e distribuiti irregolarmente. Sono presenti solo nei neutrofili, la granulazione eosinofila è normale.	Artefatto della colorazione Tempo di colorazione troppo lungo, pH tropo basso (tampone) Anomalia di Adler-Reilly Granuli azzurrofili di dimensioni simili tra loro, distribuiti regolarmente, che compaiono in tutti i leucociti (ma raramente nei monociti). La granulazione degli eosinofili tende al basofilo. I granuli possono essere provvisti di un alone chiaro («halo»). Assenza di vacuoli o di macchie basofile. Anomalia di Chédiak-Higashi Granuli giganti, speso rotondi, rossicci, blu o verde-grigi, che possono trovarsi nel citoplasma di tutti i leucociti e di altre cellule. Anemia, neutropenia e trombocitopenia. Assenza di vacuoli o di macchie basofile.
Vacuoli	Vacuoli grandi, più di due per cellula, a volte confluenti	Degenerazione cellulare Può instaurarsi in seguito a contatto con EDTA per più di due ore. I vacuoli sono più piccoli e meno di due per cellula.
Strie basofile («Corpi di Döhle »)	Aree basofile ovali o allungate, solo nei neutrofili. I trombociti e altri leucociti sono normali.	Anomalia di May-Hegglin Gli inclusi si osservano in tutti i leucociti, sono più grandi e si colorano più intensamente. Contemporanea trombocitopenia con forme giganti. Assenza di vacuoli e di granuli tossici.