



Microangiopatie trombotiche primarie (TMA)

Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)

Origina da un'alterazione genetica o secondaria della zinco proteasi ADAMTS13, che causa la formazione intravasale di trombi.

L'evidente trombocitopenia e l'anemia emolitica microangiopatica (MAHA) con frammentociti sono associate a un'insufficienza renale, a sintomi neurologici e a febbre. La classica sintomatologia pentadica non è però sempre evidente. Data l'alta mortalità (>90% senza terapia), in caso di accertata MAHA con numerosi frammentociti, LDH alta e trombocitopenia senza giustificazioni alternative, va iniziata una terapia di plasmaferesi.

Sindrome emolitica uremica (SEU)

STEC-SEU

Viene scatenata da batteriotossine, per es. Shiga-tossina prodotta da ceppi di E. Coli. Una SEU è caratterizzata da un'emolisi (MAHA) con frammentociti, una trombocitopenia e un'insufficienza renale che può arrivare a perdita della funzione renale; i sintomi sono in genere preceduti da un episodio di diarree (circa 90%).

Nel 2011 in Germania si è scatenata un'epidemia di EHEC (E. Coli enteromorragica), con 732 casi di SEU di cui 28 letali.

aSEU (associated with complement) Questo tipo di SEU è associato ad anomalie del sistema del complemento.

Microangiopatie trombotiche secondarie

- Gravidanza (per es. sindrome di HELLP)
- Malattie sistemiche (per es. Vasculitis)
- Infezioni (per es. HIV)
- Neoplasie disseminate
- Farmaci (per es. mitomicina C)
- Glomerulonefriti
- Ipertensione maligna arteriosa
- Trapianti di organi solidi, di midollo osseo o di cellule staminali
- Immunosoppressione

Introduzione

I frammentociti (lat. frangere = rompere) ovvero schistociti (gr. schistos= diviso) sono atipie morfologiche degli eritrociti, caratterizzati da strappi superficiali della membrana cellulare. La perdita di volume cellulare è relativamente piccola in confronto alla perdita di membrana, e per tale motivo i frammentociti sono ipercromici.

La causa di queste deformazioni è un danno meccanico alla cellula, che può avere diverse origini. Particolarmente rilevante in diagnostica è la formazione di frammentociti in seguito alla strozzatura degli eritrociti lungo filamenti di fibrina nel lume dei vasi del microcircolo nella microangiopatia trombotica (TMA). Le sindromi più importanti associate a TMA sono la TTP (porpora trombotica-trombocitopenica) e la SEU (sindrome emolitica uremica), che, se non trattate, sono letali. Data la loro particolare insorgenza e il loro significato clinico, i frammentociti vanno individuati separatamente da altri eritrociti deformi (poichilocitosi). Il preparato del controllo circolare 2017-4 H3B proviene da una paziente con una nota immunotrombocitopenia (ITP) e shock emorragico.

Cause della formazione di frammentociti

Microangiopatia trombotica (TMA)

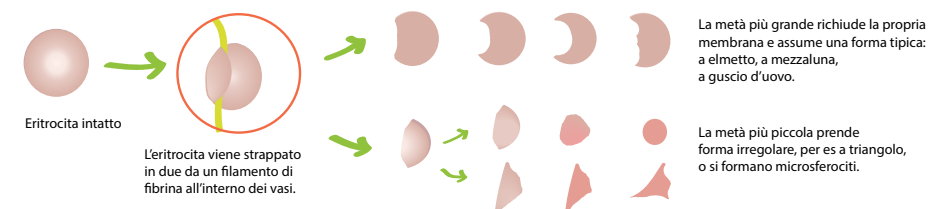
Nella TMA, per diversi motivi si accumulano trombociti liberi e filamenti di fibrina sull'endotelio dei vasi del microcircolo e danneggiano trombociti ed eritrociti circolanti, causando una trombocitopenia e un'anemia con frammentociti. La risultante anemia microangiopatica emolitica (MAHA) si presenta con un test di Coombs diretto negativo, LDH e bilirubina elevati e bassa aptoglobina. I trombociti si accumulano alle pareti dei vasi in forma di microtrombi di trombociti e fattore di von Willebrand. La TMA è una malattia sistemica che può colpire tutti gli organi, ma spesso ne vengono affetti il cervello, il cuore e i reni.

La TTP si riscontra soprattutto negli adulti ed è associata a una disfunzione renale meno spiccata che non la SEU. Quest'ultima a sua volta si riscontra più nei bambini e porta in genere a una perdita della funzione renale.

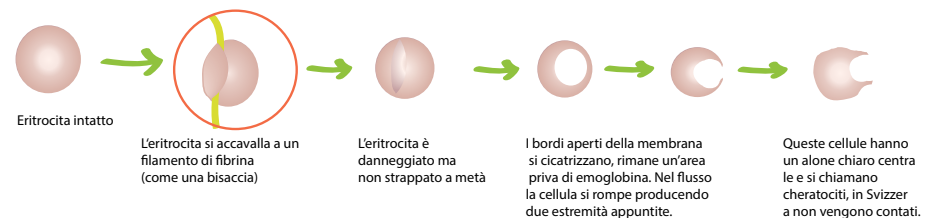
Coagulazione intravascolare disseminata (CID)

Lo stesso meccanismo può portare alla formazione di frammentociti anche nella coagulazione intravascolare disseminata, per es. nell'ambito di complicanze correlate a un parto, nella sepsi o in neoplasie come la leucemia promielocitica acuta (APL).

Schema della formazione dei frammentociti



Meccanismo di formazione di forme simili che non vengono contate come frammentociti



Cause macroangiopatiche

Insorgono quando il danno meccanico è causato da protesi valvolari cardiache o dall'aumento inconsueto delle turbolenze del flusso ematico (forze di taglio) in vizi cardiaci gravi, per es. stenosi aortiche o ipertonia maligna.

Altre cause

- Bruciature estese (danno da calore alle spettine nella membrana eritrocitica)
- Danno meccanico agli eritrociti dovuto a circolazione extracorporea (ossigenazione extracorporea a membrana, ECMO)
- Neoplasie con carcinomatosi del midollo osseo



Sistema automatico di rilevazione dei frammentociti

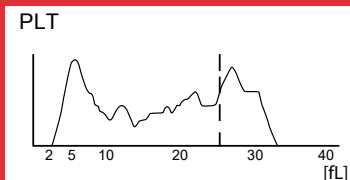
Negli strumenti automatici, le flags indicanti frammentociti, e anche il conteggio di frammentociti in apparecchi grossi, possono tornare utili nella diagnosi.

Il conteggio di frammentociti è rapido e, negli studi effettuati, ha dimostrato un buon valore predittivo per campioni negativi: campioni senza frammentociti vengono individuati in modo affidabile. In caso di flags o di referti dubbi, i frammentociti vanno ricercati al microscopio.

Interferenze con l'analisi dei trombociti

Gli analizzatori ematologici possono presentare problemi nella determinazione del numero di trombociti, secondo il metodo di analisi. Se eritrociti e trombociti vengono analizzati nello stesso canale, si ha interferenza tra trombociti e piccoli frammentociti, e di conseguenza un valore falsamente alto (falsamente normale) di trombociti.

Indici di tali interferenze sono le rispettive flags e curve atipiche, a zig-zag, di trombociti, che non toccano più la linea di base a livello dei discriminatori superiori. Se le flags o la curva di distribuzione mettono in dubbio la correttezza del valore dei trombociti, questo va confermato con l'analisi microscopica.



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

© 2017 Verein für medizinische
Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Diagnostica e criteri morfologici dei frammentociti

Il metodo di scelta è ancora oggi l'esame microscopico di uno striscio di sangue periferico, per il quale l'International Council for Standardisation in Hematology (ICSH) ha pubblicato nel 2011 le seguenti raccomandazioni.

Tecnica

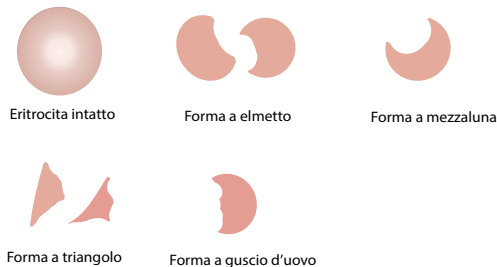
Analisi di una porzione di striscio di ottima qualità. Analizzare almeno 1000 eritrociti. Riportare la quantità di frammentociti in percentuale.

Morfologia

- I frammentociti sono sempre più piccoli di eritrociti normali e non hanno la zona chiara centrale.
- Le seguenti morfologie vengono contate come frammentociti: forma a elmetto (helmet cells), a mezzaluna-guscio d'uovo (microcrescent). Se sono presenti altre morfologie, vanno contati anche i piccoli frammenti di forma triangolare.

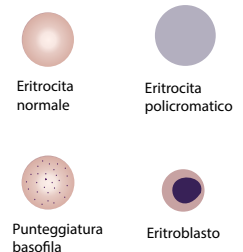
Sono spesso accompagnati da indizi di un'aumentata eritropoiesi: policromasia (aumento dei reticulociti), punteggiatura basofila ed eventualmente eritroblasti.

Forme dei frammentociti



Possibili altri referti

dovuti a ematopoiesi dopo emolisi



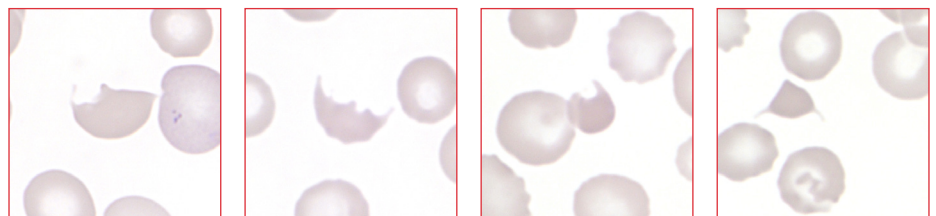
Valutazione

Il conteggio percentuale dei frammentociti è consigliato solo se questi rappresentano l'alterazione morfologica più evidente dello striscio analizzato. Se essi compaiono nel contesto di altre alterazioni morfologiche gravi (aniso-poichilocitosi), l'ICSH consiglia una valutazione solo qualitativa.

Per diagnosticare una sospetta microangiopatia trombotica (TMA) si considera un valore di frammentociti > 1%. Se il sospetto di una TMA origina da una diagnosi clinica e non si trovano corrispondenti frammentociti nello striscio, si consiglia di ripetere l'analisi regolarmente, poiché i frammentociti possono insorgere con ritardo.

Foto del MQ2017-4 H3B

Frammentociti



Non-frammentociti

