

LE FIGURAZIONI NON CELLULARI IN CITOLOGIA DIAGNOSTICA

CARLO MASSERDOTTI

Medico Veterinario Libero Professionista
Clinica Veterinaria S. Antonio - Via E. Montale n°2 - 25084 SALÒ (BS)

DAVIDE DE LORENZI

Medico Veterinario Libero Professionista
Specialista "Clinica e Patologia degli Animali d'Affezione" - Via Corelli n°16 - 47100 - FORLÌ

Riassunto

Le figurazioni non cellulari sono elementi di frequente rilievo in corso di esame microscopico; la loro identificazione ed il corretto significato attribuibile a queste strutture permettono al citologo di perfezionare le proprie considerazioni, rappresentando, in alcuni casi, una discriminante indispensabile per orientare definitivamente la diagnosi.

Summary

Non-cellular structures can be often seen during microscopical evaluation of cytologic smears. The knowledge of these structures, as well as the comprehension of their biological meaning, allow to cytologist to improve his final consideration and, sometimes, to express a definitive diagnosis.

INTRODUZIONE

Benché generalmente orientata allo studio delle caratteristiche morfologiche e cromatiche delle cellule, ai rapporti che esse contraggono reciprocamente, all'esame ed al riconoscimento degli agenti eziologici, la citologia diagnostica si rivolge anche allo studio di strutture microscopiche non cellulari.

Le figurazioni non cellulari sono strutture citologiche accessorie, espressione di produzione cellulare e di attività tissutali patologiche o semplicemente provenienti dall'ambiente esterno: in ogni caso la loro funzione non è mai priva di significato, rappresentando a volte un dettaglio utile che perfeziona le proprie considerazioni, altre volte una discriminante indispensabile per orientare definitivamente la diagnosi.

Nel capitolo dedicato alle figurazioni non cellulari rientra anche la grossa sezione relativa ai cristalli ed ai cilindri identificabili durante l'analisi del sedimento urinario; la scelta degli autori è stata, tuttavia, quella di non trattare questo specifico soggetto, poiché parte integrante della più generale valutazione citologica del sedimento urinario e di rimandare il lettore interessato all'argomento ai testi esistenti in bibliografia.

CONSIDERAZIONI GENERALI

Le figurazioni non cellulari sono per definizione strutture microscopiche e come tali possono essere esaminate alla luce dei principali concetti della citologia generale¹, soprattutto per quanto riguarda la loro conformazione e provenienza, le loro caratteristiche cromatiche e i rapporti che contraggono con le cellule di un allestimento.

A) **Conformazioni.** Le figurazioni non cellulari mantengono forme e dimensioni sufficientemente costanti e ripetibili all'interno di un singolo allestimento; questo aspetto risulta molto utile per distinguerle da detriti amorfi o dall'inquinamento di fondo. Le conformazioni possono essere estremamente variabili, poiché non si tratta di elementi cellulari ma di materiale privo di vita con le caratteristiche che spaziano dalla struttura grossolanamente filamentosa delle trabecole mucose alla tipica morfologia aghiforme dei corpi dell'asbesto, dall'aspetto globulare dei granuli di polline alla struttura concentrica dei corpi psammomatosi.

B) **Cromatismo.** Le caratteristiche tintoriali di figurazioni che derivano dall'attività produttiva cellulare dipendono direttamente dalla loro struttura essenzialmente protei-

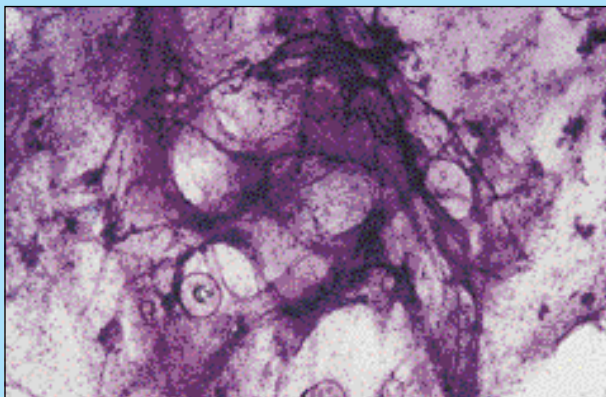


FIGURA 1 - La trama geometrica delle trabecole mucose si caratterizza per l'intersezione di filamenti di materiale proteico. Cane, lavaggio alveolo-bronchiale (40X; col.: Ematossilina-Eosina).

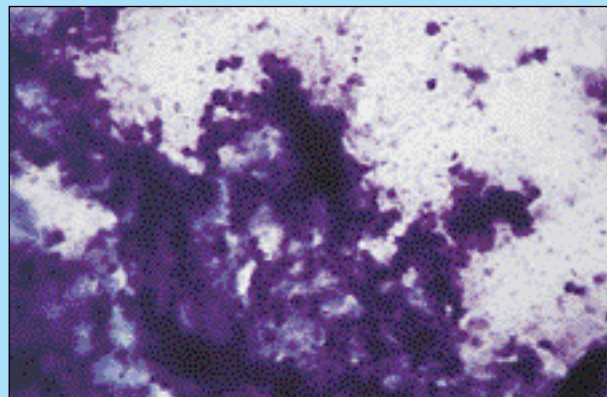


FIGURA 2 - Il materiale necrotico si riconosce per la sua struttura amorfa, che tuttavia mantiene una somiglianza con gli aggregati cellulari da cui deriva. Cane, epatocarcinoma (40X; col.: Hemacolor).

ca, che conferisce loro peculiarità cromatiche basofile. In altre situazioni, tuttavia, soprattutto per quelle figurazioni a provenienza dall'ambiente esterno, le caratteristiche cromatiche sono conseguenza della loro natura fisico-chimica, come è il caso dei corpi dell'asbesto, o vegetale come nel caso dei granuli di polline.

C) **Rapporti.** Per ciò che riguarda la disposizione e i rapporti con le cellule di un allestimento, le figurazioni possono essere disposte casualmente, come nel caso del materiale necrotico, oppure essere intimamente legate a determinati elementi cellulari, soprattutto quando questi sono i responsabili della loro produzione, come i corpi psammomatosi, che frequentemente sono osservabili nel cuore di strutture epiteliali papillari.

Nella sezione successiva vorremmo esaminare alcune tra le principali e frequenti figurazioni, sottolineando l'utilità di correlare il loro reperimento e la loro corretta interpretazione ai dati provenienti dall'osservazione diretta delle cellule.

TRABECOLE MUCOSE

La produzione mucosa di alcuni tipi cellulari, quali le cellule mucipare dell'albero respiratorio, i sinoviociti e le cellule degli adenomeri salivari, quando sottoposta a fissazione e colorazione assume conformazione trabecolare, ossia l'aspetto di tralci filamentosi di spessore variabile, intersecantesi irregolarmente (Fig. 1).

I mucopolisaccaridi, che sono i componenti principali della secrezione mucosa, nella realtà non hanno questo aspetto, ma lo assumono come conseguenza della precipitazione delle loro componenti proteiche solforate all'atto delle procedure di fissazione e colorazione. I tralci mucosi, oltre ad essere facilmente riconoscibili per il loro aspetto, imbrigliano moltissime cellule tra le loro maglie e sono siti di osservazione preferenziale per la ricerca di determinati aspetti patologici, quali la presenza di elementi infiammatori, di microorganismi e di ife fungine; purtroppo le loro caratteristiche tintoriali a volte rendono l'esame difficoltoso a causa dell'intensa basofilia che rende imprecisi e confusi i contorni cellulari.

MATERIALE DELLA NECROSI

La necrosi è una condizione patologica estremamente seria, legata sia a disordini vascolari locali, che a fenomeni di natura biochimica, non ultimi quelli imputabili a vari processi neoplastici maligni. Il materiale necrotico è riconoscibile per il suo aspetto irregolarmente granulare e disorganizzato, nel quale a volte si possono apprezzare reminiscenze morfologiche che assomigliano alle cellule di provenienza (Fig. 2). In rari casi è addirittura possibile osservare materiale necrotico organizzato ancora in architetture simili a quelle del tessuto entro cui la necrosi si è stabilita. In presenza di un fondo di tipo necrotico è di primaria importanza, pertanto, aumentare l'attenzione nell'indagine citologica per escludere o confermare la presenza di un processo neoplastico sottostante.

AMILOIDE

La sostanza amiloide è il risultato finale della deposizione in ambito tissutale di immunoglobuline, e come tale la sua presenza segue processi infiammatori con stimolazione intensa e prolungata del sistema immunitario. La deposizione di amiloide può anche prevedere cause genetiche, come nei casi di amiloidosi renale ed epatica in gatti di razza siamese². La sostanza amiloide generalmente può essere osservata in allestimenti provenienti da agoaspirati epatici, dove assume tintorialità eosinofila e aspetto granulare compatto, distribuita irregolarmente tra gli aggregati di epatociti (Fig. 3); tuttavia non sono infrequenti le rilevazioni in corso di agoaspirati di provenienza polmonare³ e renale, soprattutto in corrispondenza dei voluminosi aggregati cellulari corrispondenti ai glomeruli renali. La sostanza amiloide si colora elettivamente con il Rosso Congo ed assume tintorialità verde brillante se osservata al microscopio con luce polarizzata.

SPIRALI DI CURSCHMANN

Tradizionalmente si ritiene che le spirali di Curschmann prendano origine da condizioni patologiche di iper-

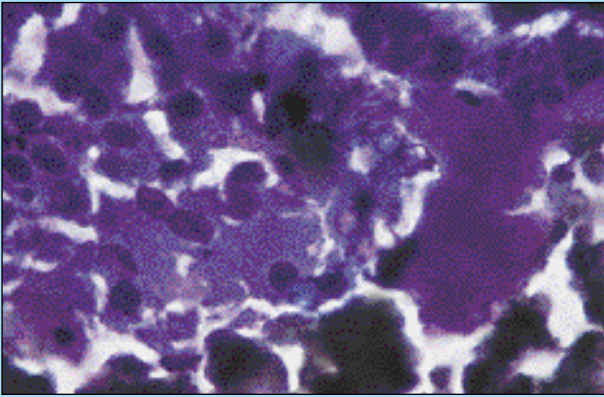


FIGURA 3 - La sostanza amiloide ha un aspetto compatto, finemente granulata a cromatismo intensamente eosinofilo; può essere individuata in adiacenza ad aggregati cellulari. Cane, amiloidosi epatica (100X; col.: Hemacolor).

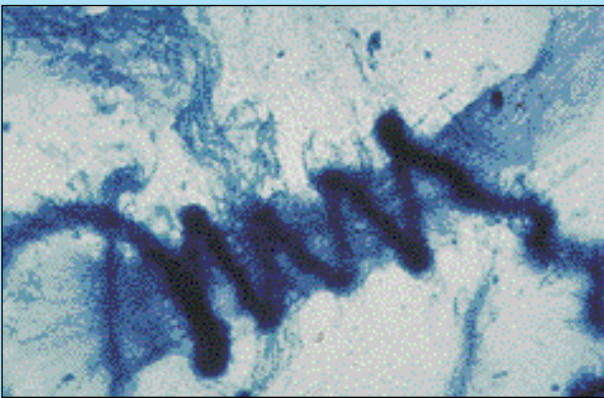


FIGURA 4 - Spirale di Churschmann. Cane, lavaggio alveolo-bronchiale (40X; col.: Diff Quick).

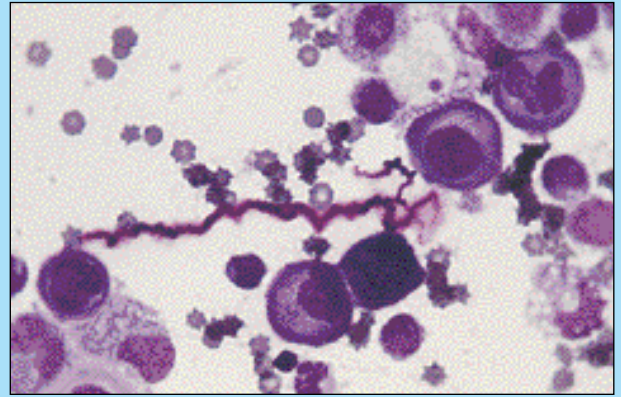


FIGURA 5 - Le spirali di Churschmann possono essere occasionalmente repertate anche in versamenti cavitari. Cane, versamento pleurico (100X; col.: Diff Quick).

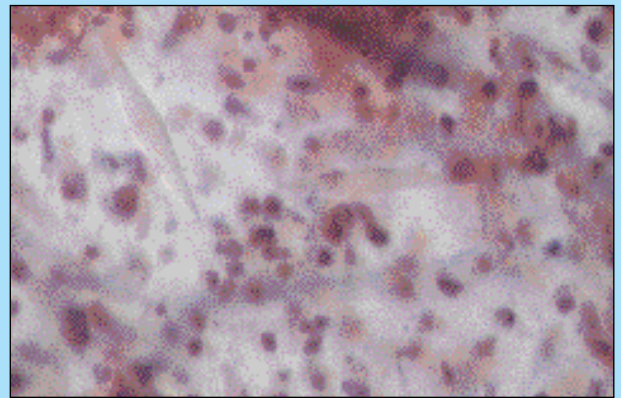


FIGURA 6 - Tra i granulociti eosinofili è possibile riconoscere la struttura bipiramidale di un cristallo di Charcot-Leiden. Gatto, polmonite eosinofila, lavaggio alveolo-bronchiale (100X; col.: Ematossilina-Eosina).

secrezione e compattamento di muco all'interno di strutture canalicolari bronchiolari, ostruiti a loro volta da processi infiammatori o neoplastici.

Effettivamente la loro forma allungata e palesemente spiraliforme, costituita da un "core" intensamente basofilo attorno al quale si addensa muco meno compatto, suggerisce che il sito di produzione possa essere appunto un segmento anatomico tubulare come il piccolo bronchiolo respiratorio⁴, all'interno del quale il muco non trova via di uscita a causa di un processo ostruttivo immediatamente superiore e ristagna, compattandosi nella caratteristica struttura (Fig. 4).

Tuttavia il reperimento di spirali di Churschmann anche in compartimenti anatomici quali la cavità pleurica (Fig. 5), in corso di versamenti su base diversa⁵, o, nell'essere umano, a livello di epitelio cervico-vaginale, dove tipicamente non sono presenti strutture canalicolari, lascia intravedere la possibilità che il meccanismo di formazione sia nettamente diverso, per esempio come conseguenza diretta della natura biochimica del muco che verosimilmente tende a precipitare attorno ad un nucleo più denso e disidratato, indipendentemente dalla presenza di uno "stampo" canalicolare⁶.

CRISTALLI DI CHARCOT-LEYDEN

Essi sono riconoscibili in allestimenti provenienti da lavaggi tracheobronchiali^{7,8}, ma in letteratura li si può ritrovare anche nelle descrizioni citologiche di versamenti cavitari. Essi vengono individuati come cristalli aghiformi bipiramidali con base di appoggio comune e tintorialità debolmente eosinofila (Fig. 6). Il loro significato è correlato alla presenza di flogosi granulocitarie eosinofiliche e la loro provenienza pare direttamente correlata alla cristallizzazione dei granuli eosinofili citoplasmatici. La loro struttura cristallina viene mantenuta solo in preparati da broncolavaggi fissati in alcool e colorati con metodi quali l'Ematossilina-Eosina o il Papanicolaou. Tuttavia il loro numero e il loro reperimento non sono direttamente proporzionali al grado di flogosi granulocitaria eosinofila presente in un determinato allestimento, e la loro formazione pare favorita da tempi lunghi e da basse temperature di stoccaggio del materiale biologico, come per esempio conservando in frigorifero per un giorno il liquido di lavaggio: in medicina veterinaria la rapidità con cui usualmente si lavora il materiale di prelievo e l'utilizzo diffuso di colorazioni di tipo Romanowsky modificato, rendono la loro osservazione particolarmente rara⁹.

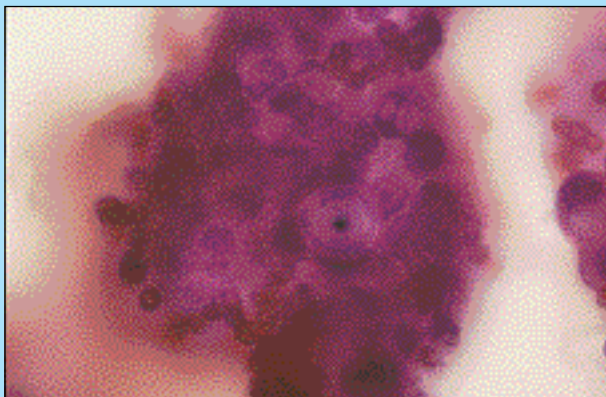


FIGURA 7 - Si osserva la struttura lamellare concentrica di un corpo psammomatoso, localizzato tra le cellule di un aggregato epiteliale. Canne, carcinoma papillare dell'ovaio (100X; col.: Ematossilina-Eosina).

CORPI PSAMMOMATOSI

I corpi psammomatosi sono formazioni rotondegianti a struttura lamellare concentrica e tintorialità intensamente basofila (Fig. 7). Essi sono ampiamente descritti in bibliografia medica umana ed il loro reperimento è correlato a numerose condizioni patologiche, che vanno dalle neoplasie con aspetti papillari tiroidee, ovariche, polmonari¹⁰, gastriche, renali, a patologie flogistiche della tiroide¹¹, a patologie neoplastiche¹² e degenerative delle meningi. Essi sono stati descritti oltre che in citologia agoaspirativa anche in citologia esfoliativa, a carico di strutture epiteliali papillari provenienti da liquido ascitico, pleurico e pericardico, ed in corrispondenza sia di patologie neoplastiche maligne, che in ambito di assoluta normalità. In medicina veterinaria l'esempio più eloquente è l'osservazione dei corpi psammomatosi nei versamenti ascitici di pazienti affetti da adenocarcinoma papillare dell'ovaio.

Numerose anche le teorie circa la loro formazione: secondo Jubb et al.¹³ il materiale ialino lamellare proveniente da alcune neoplasie, ma anche dallo stroma o dai vasi, seguirebbe un processo di impregnazione per opera di sali di ferro e di calcio fino a trasformarsi nei corpi psammomatosi. Secondo altri essi sarebbero il risultato dell'ispessimento e calcificazione di materiale secretorio ispessito, la conseguenza della degenerazione di epitelio neoplastico papillare che subisce un processo di mineralizzazione, o il risultato di un processo intracellulare di deposizione di sali minerali intorno a detriti lipidici calcifici o a emosiderina. Qualunque sia il meccanismo di formazione la maggior parte degli autori concorda nel ritenere i corpi psammomatosi come una figurazione non cellulare frequentemente correlata a patologie neoplastiche epiteliali di tipo papillare.

CORPORA AMYLACEA

Tali figurazioni possono essere individuate nell'esame citologico di vari apparati⁸, ma in medicina umana provengono soprattutto da indagini eseguite a carico della



FIGURA 8 - Corpo dell'asbesto. Lavaggio alveolo-bronchiale (100X; col.: Papanicolau).

mammella, del polmone e della prostata. Essi assomigliano moltissimo ai corpi psammomatosi, poiché conservano l'aspetto rotondeggiante e la geometria laminare concentrica, e vengono prodotti dall'attività di alcuni epitelii secernenti; tuttavia essi differiscono dai primi per il fatto di essere composti da materiale glicoproteico non calcificato, che spiega il loro comportamento cromatico meno intensamente basofilo rispetto ai corpi psammomatosi.

CORPI DELL'ASBESTO

Questi importanti agenti contaminanti sono reperibili in corso di esame citologico del materiale ottenuto per lavaggio tracheobronchiale, poiché la fonte principale di ingresso nell'organismo è quella per inalazione, ma possono essere reperiti dispersi tra il materiale cellulare proveniente da versamenti cavitari pleurici, probabilmente per un effetto artificiale di punzione del parenchima polmonare. Essi assumono aspetto aghiforme, dotato di due protuberanze alle estremità e di una sorta di stretta spirale lungo lo sviluppo del loro asse (Fig. 8). Originariamente si è ipotizzato che l'amianto costituisse il metallo preponderante di queste figurazioni, ma attualmente è assodato che alla loro struttura partecipino numerose altre sostanze, tra cui il ferro¹⁴. Essi sono responsabili riconosciuti dell'insorgenza di varie forme di mesoteliomi umani ed animali e di alcune neoplasie maligne broncopolmonari¹⁵, ragione per la quale il loro reperimento dovrebbe attivare un'attenta monitoraggio dell'ambiente dove vive il paziente, primariamente per individuare possibili fonti di contaminazione che oltre a mettere a serio repentaglio la vita di animali da compagnia, rappresentano un pericolo gravissimo per la salute dei proprietari¹⁶.

CONCLUSIONI

Le considerazioni fin qui espresse hanno come obiettivo quello di ampliare i confini di esplorazione del citopatolo-

go, che non deve fermarsi ad analizzare i corpi cellulari nelle loro varie configurazioni, ma anzi deve raccogliere da un allestimento ogni componente che possa avvicinarlo ad una diagnosi precisa, soprattutto in quei casi dove aspetti non convenzionali sono numerosi e ripetitivi nelle loro manifestazioni.

Le figurazioni affrontate nel presente lavoro sono solamente alcuni esempi tra quelli che più frequentemente si possono incontrare nella pratica medica veterinaria, selezionati all'interno di un'ampia gamma di oggetti e di materiali microscopici conosciuti, ciascuno dei quali risulta correlato a condizioni patologiche o parafisiologiche ben determinate.

Parole chiave

Citologia, muco, necrosi, amiloide, spirali di Curschmann, cristalli di Charcot-Leyden, corpi psammomatosi, corpora amylacea, asbesto.

Key words

Cytology, mucous, necrosis, amyloid, Curschmann's spirals, Charcot-Leyden crystals, Psammoma bodies, corpora amylacea, asbestos.

Bibliografia

1. Cowell R.L., Tyler R.D. Diagnostic Cytology of the dog and cat. American Veterinary Publications, Goleta, California, 1993.
2. Carlton W.W., McGavin M.D. Amyloidosis; in Thomson's Special Veterinary Pathology, Mosby-Year Book; 229-230, 1995.
3. Chen K.T.K Cytology of tracheobronchial amyloidosis. Acta Cytol 28: 133-135, 1984.
4. Antonakopoulos G.N, Lambrinaki E., Kyrkou K.A. Curschmann's spirals in sputum: histochemical evidence of bronchial gland ductal origin. Diagn Cytopathol 3:291-294, 1987.
5. Whal R.W. Curschmann's spirals in pleural and peritoneal fluids: report of 12 cases. Acta Cytol 30: 147-151, 1986.
6. R.M. De May. Art and Science of Cytopathology. ASCP Chicago; 217-218, 1996.
7. Sakula A.: Charcot-Leyden Crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. Thorax 41: 503-507, 1986.
8. Schmitz B., Pfitzer P. Acellular bodies in sputum. Acta Cytol 28: 118-125, 1984.
9. Cowell R.L., Tyler R.D., J.H. Meinkoth. Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat. Mosby Inc.; 168-169, 1999.
10. Bauer T.W., Erozan Y.S. Psammoma Bodies in Small Cell Carcinoma of the Lung. Acta Cytol; vol 26, n°3, May-June 1982; 327-330.
11. Dugan J.M. et al. Psammoma Bodies in Fine Needle Aspirate of the Thyroid in Lymphocytic Thyroiditis. Acta Cytol; vol 31, n°3, May-June 1987; 330-334.
12. Fagerland J.A., Greve J.H. Unusual psammoma bodies in an extracranial syncytial meningioma from a dog. Vet Pathol 17: 45-52, 1980.
13. Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. Pathology of Domestic Animals. Academic Press, San Diego 1993.
14. Greenberg S.D. Asbestos. In Pulmonary Pathology. Edited by D.H. Dail, S.P. Hammar, New York Springer-Verlag 1988.
15. Roggly V.L., Johnston W.W., Kaminsky D.B. Asbestos bodies in fine needle aspiration of the lung. Acta Cytol 28: 493-498, 1984.
16. Vanda B. et al. Inflammatory Cells and Ferruginous Bodies in Bronchoalveolar Lavage in Urban Dogs. Acta Cytol; vol 42, n°4, Jul-Aug 1998; 939-943.