

Indagine conoscitiva sulla qualità del referto dell'esame emocromocitometrico

Rachele Pajola¹, Barbara Manenti², Davide Giavarina³, Daniela Avino⁴, Maria Laura Ciardelli⁵, Benedetta Cremonesi⁶, Giorgio Da Rin⁷, Anna Maria Di Fabio⁸, Francesco Dima⁹, Alessandra Fanelli¹⁰, Sara Francione¹¹, Luca Germagnoli¹², Giovanni Introcaso¹³, Maria Gioia¹⁴, Alessandra Marini¹⁵, Angela Papa¹⁶, Silvia Pipitone¹⁷, Roberta Rolla¹⁸, Francesca Tosato¹⁹, Claudio Ortolani²⁰, Sabrina Buoro² per i Gruppi di Studio SIBioC "Diagnostica Ematologica Integrata" e "Variabilità extra-analitica"

¹Unità Operativa Complessa Laboratorio Analisi, Ospedali Riuniti Padova Sud Schiavonia, Unità Locale Socio-Sanitaria 6 Euganea, Veneto

²Unità Operativa Complessa SMeL 2 Analisi chimico-cliniche, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

³Unità Operativa Complessa Laboratorio Analisi, Unità Locale Socio Sanitaria 8 Berica, Veneto

⁴Unità Operativa Diagnostica Ematologica, Presidio Ospedaliero "A. Tortora" Pagani, Salerno

⁵Servizio Analisi Chimico Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

⁷Medicina di Laboratorio, IRCCS-Azienda Ospedaliero-Universitaria San Martino, Genova

⁸Laboratorio Analisi, Ospedale S. Salvatore L'Aquila

⁹Unità Operativa Complessa Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata, Verona

¹⁰Laboratorio Generale Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

¹¹Laboratorio Analisi, Azienda Sanitaria Locale Borgomanero, Novara

¹²Synlab Italia, Laboratorio Centrale Castenedolo, Brescia

¹³Servizio di Medicina di Laboratorio, IRCCS-Centro Cardiologico Monzino, Milano

¹⁴Laboratorio Analisi Presidio Ospedaliero "Abele Ajello" di Mazara del Vallo, Trapani

¹⁵Laboratorio Analisi, Ospedale Versilia, Unità Sanitaria Locale Toscana Nord Ovest

¹⁶Medicina di Laboratorio Fondazione CNR/Regione Toscana "G. Monasterio" Pisa

¹⁷Unità Operativa Diagnostica Ematochimica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

¹⁸Struttura Complessa Laboratorio di Ricerche Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" Novara

¹⁹Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Università di Padova

²⁰Università di Urbino

ABSTRACT

A survey on the quality of the hematological reporting among the Italian laboratories.

Introduction: the Working Groups "Hematology" and "Extra-Analytical Variability" of the Italian Society of Clinical Biochemistry (SIBioC) promoted a survey investigating the quality of the complete blood count reporting among Italian Laboratories.

Methods: the survey included 36 questions and was sent to all the SIBioC members. 251 laboratories participated in the survey.

Results: there is a full concordance in reporting the traditional parameters (leukocytes, erythrocytes and platelet count, hemoglobin, hematocrit and the calculated indices, plus the leukocytes differential count), while other relatively new parameters, like the mean platelet volume (MPV) and the platelet distribution width (PDW) are reported by 70% of the laboratories. A low percentage of laboratories (20-30%) do not report the presence of abnormal cell populations, if detected (blasts, immature granulocytes, plasma cells, prolymphocytes and erythroblasts). 70% of laboratories do not report the erythrocyte and leukocyte related parameters available on the new analyzers. Specific reference intervals for gender and age are adopted by 68% of the laboratories, but only 50% have instrument-specific

Corrispondenza a: Rachele Pajola, UOC Laboratorio Analisi, Ospedali Riuniti Padova Sud Madre Teresa di Calcutta, Via Albere 30, 35043 Monselice (PD), Tel 0429 715425 - 349 4627723, E-mail rachele.pajola@aulss6.veneto.it - rachelepajola@yahoo.it

Ricevuto: 26.04.2019

Revisionato: 03.06.2019

Accettato: 09.07.2019

Pubblicato on-line: 31.10.2019

DOI: 10.19186/BC_2019.061

intervals. 83% of the laboratories include interpretative comments in the report, but only in less than half of them these are harmonized according to the recent available recommendations. 83% of the laboratories have a shared document to manage critical values, that are communicated to the requesting physician by 90% of the laboratories. Discussion: activities promoted by the SIBioC Hematology working group to harmonize the hematological report have been effective on traditional parameters reporting with a substantial improvement compared to the 2014 survey. Two issues remain however unresolved: the inclusion of interpretative comments and of the recent available parameters in the report.

INTRODUZIONE

L'emocromo è uno degli esami di laboratorio più frequentemente richiesti e fornisce in tempi rapidi informazioni essenziali sull'omeostasi dell'emopoiesi e sulle cause e gravità in caso di eventuale alterazione della stessa (1-2).

La presentazione e i contenuti del referto dell'esame emocromocitometrico sono il cardine per una corretta interpretazione dei risultati al fine di agevolare l'efficacia del percorso diagnostico-terapeutico. L'esame emocromocitometrico è un esame multiparametrico il cui referto è costituito da un insieme di dati numerici/quantitativi, in alcuni casi accompagnati da un commento qualitativo e/o semiquantitativo. Nel referto viene generalmente incluso un numero importante (fino a circa 20) di parametri quantitativi di base, prodotti da pressoché tutti gli emocitometri disponibili sul mercato, ai quali tuttavia oggi si possono affiancare, grazie al progresso tecnologico, altri nuovi parametri. Questi ultimi offrono, se correttamente interpretati, informazioni diagnostiche aggiuntive e preziose nella gestione clinica delle diverse alterazioni dell'emopoiesi, in particolare delle piastrinopenie e delle anemie (3-6). I commenti, parte integrante del referto e generalmente derivanti dall'osservazione microscopica dello striscio di sangue periferico, sono utili per segnalare anomalie cellulari e per suggerire possibili approfondimenti diagnostici (7-8). Nel 2014, il Gruppo di Studio Diagnostica Ematologica Integrata (GdS-DEI) di SIBioC ha promosso un'indagine conoscitiva per valutare lo stato dell'arte della diagnostica ematologica in Italia con la finalità di conoscere sia le diverse modalità organizzative del servizio, sia gli aspetti più strettamente applicativi, come le regole di validazione, le regole di gestione dei parametri critici, i modelli di refertazione (9).

Nel 2018, in accordo alle politiche societarie di SIBioC in tema di armonizzazione, ad integrazione delle iniziative intraprese riguardanti il referto ematologico quali l'adozione delle unità di misura internazionali e un percorso di armonizzazione dei commenti interpretativi (10,11), il GdS-DEI in collaborazione con il Gruppo di Studio Variabilità Extra-Analitica (GdS-VEA), a seguito altresì delle criticità emerse nell'iter di valutazione del rischio clinico per il processo di ematologia di laboratorio (12), ha predisposto una nuova indagine conoscitiva con l'obiettivo di verificare il grado di applicazione delle indicazioni fornite e le modalità di refertazione dell'esame emocromocitometrico, inclusa la gestione dei commenti, la comunicazione dei valori critici e l'eventuale introduzione nel referto di parametri quantitativi di recente generazione.

METODI

È stato predisposto un questionario costituito da 36 domande, sia a risposta chiusa con diverso grado di complessità sia a risposta aperta, e organizzato in 6 sezioni così ripartite:

- anagrafica del Laboratorio: 8 domande per definire la tipologia e l'inquadramento anagrafico dei laboratori partecipanti;
- contenuti del referto dell'esame emocromocitometrico: 6 domande per stabilire le modalità di refertazione dei parametri classici dell'emocromo, dei reticolociti e degli eritroblasti;
- gestione dei parametri di nuova generazione dell'esame emocromocitometrico: 6 domande per determinare quali sono e in che modo sono refertati tali parametri relativi alle emazie, alla formula leucocitaria, ai reticolociti;
- gestione degli intervalli di riferimento: 2 domande;
- gestione dei commenti: 8 domande;
- gestione dei valori critici: 6 domande.

Il questionario, consultabile quale materiale supplementare (1S), è stato predisposto sulla piattaforma SurveyMonkey™ (SurveyMonkey Software, SurveyMonkey Inc., USA). Il link per la compilazione del questionario è stato inviato a tutti i soci SIBioC e pubblicato sul sito della Società per due mesi (maggio-luglio 2018); a tutti i partecipanti è stato garantito l'anonimato. Per contenere l'invio di più questionari dello stesso laboratorio, nella lettera di presentazione ai soci è stato chiesto, ai fini di una corretta informazione, di far pervenire una sola compilazione per laboratorio.

L'elaborazione dei dati mediante un'analisi statistica descrittiva è stata eseguita con i software gestionali SurveyMonkey™ (SurveyMonkey Software, SurveyMonkey Inc., USA) e Analyse-it (Analyse-it Software Ltd, Leeds, UK).

RISULTATI

All'indagine conoscitiva hanno aderito 258 Laboratori (LAB). È stata eseguita a posteriori un'attenta verifica sulla completezza di compilazione, includendo nell'elaborazione solo i LAB che hanno risposto all'80% delle domande. Contestualmente, è stato eseguito un controllo incrociato dei dati realtivi alla sezione "Anagrafica di Laboratorio" escludendo questionari uguali per anagrafica. I LAB eliminati per non aver superato tali verifiche sono stati 17; pertanto l'elaborazione dei dati è derivata dalle risposte di 241 LAB.

Anagrafica dei laboratori (domande 1-8)

Le prime cinque domande di questa sezione riguardavano la regione di appartenenza, il volume di attività, il tipo di laboratorio, il tipo di pazienti, gli strumenti adottati.

I LAB partecipanti sono rappresentativi di tutto il territorio italiano. Le regioni più rappresentate sono state la Lombardia (18,6%), la Toscana (12,7%), il Veneto e il Lazio (10,1%); tra le regioni del Sud, la regione che ha manifestato la maggiore adesione all'iniziativa è stata la Campania (8,9%); nessun laboratorio del Molise e della Sardegna ha aderito all'iniziativa.

In merito al volume di attività dei LAB inclusi nello studio, definita in funzione del numero di emocromi

eseguiti per anno, la maggior parte dei LAB partecipanti processa meno di 50 000 emocromi/anno, circa un terzo dei LAB ha un volume tra 50 000 e 300 000, mentre il 16% dei LAB ne processa più di 300 000 (Figura 1). Il 58,9% dei partecipanti sono LAB di base con sezioni specializzate, il 29,9% sono LAB di base, mentre il 9,1% dei LAB è di tipo specialistico. Al 18,7% dei LAB afferiscono solo pazienti ambulatoriali, al 3,3% dei LAB solo pazienti ricoverati, al 76,8% dei LAB afferiscono sia pazienti ricoverati che ambulatoriali.

Nei LAB partecipanti al questionario sono presenti pressoché tutte le strumentazioni oggi disponibili in commercio, pur con diversa rappresentatività (Figura 2). Da sottolineare che il 10,4% dei laboratori è dotato di doppia strumentazione.

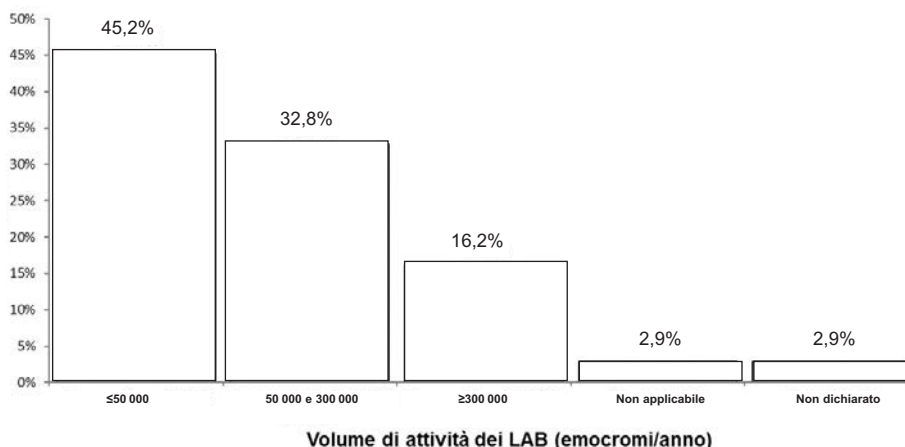


Figura 1. Distribuzione del volume di attività dei laboratori in base al numero di emocromi eseguiti per anno.

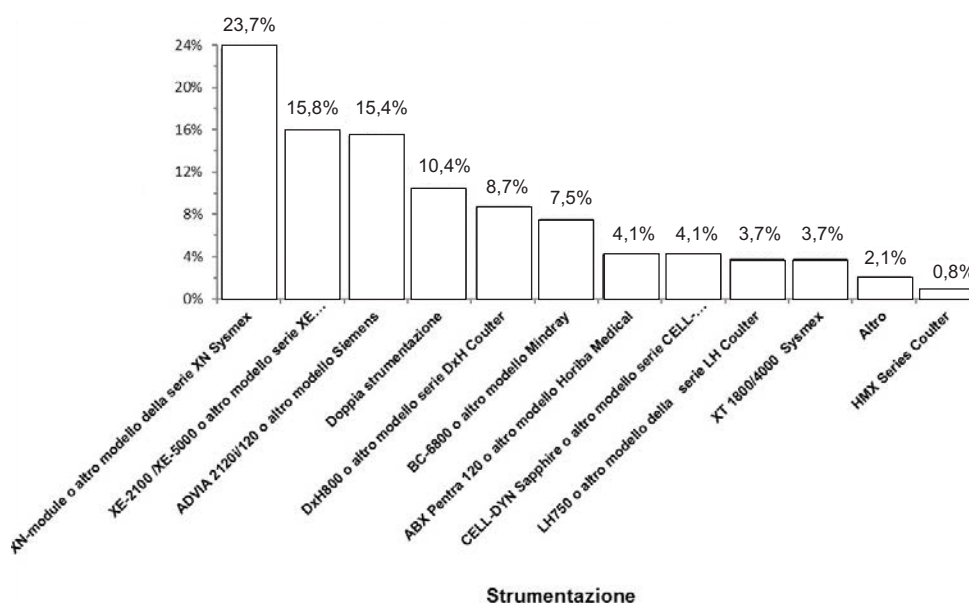


Figura 2. Distribuzione dei laboratori in funzione del tipo di strumentazione utilizzata.

In riferimento alla domanda 6 che indagava la modalità operativa adottata per l'esecuzione della revisione microscopica ovvero con sistemi automatizzati di digitalizzazione delle immagini o in manuale con il solo impiego del microscopio ottico, la maggior parte dei LAB (80,1%) riferisce di eseguirla esclusivamente in microscopia ottica non digitalizzata, il 12,4% utilizza sia la microscopia ottica che l'analisi morfologica digitalizzata, il 4,6% utilizza esclusivamente quest'ultima. Dall'indagine emerge inoltre che l'1,7% dei LAB non esegue in alcun modo la revisione microscopica.

Alla domanda 7 "Indicare il numero in valore percentuale (anche approssimato) di revisione microscopiche", più di un terzo dei LAB dichiara di avere un indice di revisione inferiore al 5%, mentre il 12,4% ha un indice di revisione del 10%. Inoltre risulta che circa il 20% dei LAB non è a conoscenza, neppure in modo approssimativo, di quale sia il valore percentuale di revisione microscopica del proprio laboratorio (Figura 3).

Alla domanda 8, posta per indagare sugli eventuali approfondimenti diagnostici effettuabili all'interno dello stesso laboratorio, il 64,7% dei LAB dichiara di non eseguire alcun approfondimento diagnostico; il 14% esegue un solo tipo di approfondimento, il 9,5% almeno 2 tipi di approfondimenti, il 6,2% 3 tipi di approfondimenti e il 3,3% esegue in sede i 4 diversi approfondimenti diagnostici proposti come scelta opzionale. L'approfondimento più frequentemente eseguito è la valutazione della morfologia del midollo osseo, a seguire la citofluorimetria, meno frequentemente si effettuano gli approfondimenti diagnostici in biologia molecolare e con citochimica; una piccola percentuale di laboratori dichiara di eseguire altri approfondimenti, tuttavia senza definirli (Tabella 1).

Contenuti del referto (domande 9-14)

Dalle risposte alla domanda 9 "Quali parametri sono riportati nel referto?", riassunte in Tabella 2, si evince che i parametri classici dell'esame emocromocitometrico, quali il conteggio di leucociti, piastrine, eritrociti, emoglobina, ematocrito, la concentrazione di emoglobina corpuscolare media (MCHC), il contenuto di emoglobina corpuscolare medio (MCH), il volume corpuscolare medio (MCV), l'ampiezza di distribuzione dei globuli rossi (RDW) sono presenti nel referto della quasi totalità dei laboratori. Gli indici piastrinici sono meno rappresentati sul referto: il volume piastrinico medio (MPV) è riportato dal 78,6% dei LAB e l'ampiezza di distribuzione delle piastrine (PDW) dal 67,5% dei LAB. La domanda 10 ha indagato la modalità di refertazione degli eritroblasti (NRBC). Il 29,9% dei LAB non riporta in alcun modo sul referto la eventuale presenza di NRBC, il 27,8% li riporta sia in percentuale che in valore assoluto, il 20,3% li riporta solo in valore percentuale, il 7,5% li riporta solo in valore assoluto, il 2,5% li riporta solo su richiesta del clinico, lo 0,4% esegue il conteggio inviando il campione in altra sede.

La domanda 11 sulle modalità di refertazione della formula leucocitaria ha messo in evidenza che nel 97% dei LAB la formula leucocitaria è presente sul referto con valori espressi sia in valore percentuale che in valore assoluto; il 2,6% dei LAB la riporta esclusivamente in valore assoluto.

La domanda 12 sull'impiego delle unità di misura del Sistema Internazionale ha evidenziato che queste vengono utilizzate dal 64,3% dei LAB.

I dati relativi alla domanda 13 sulla formula leucocitaria estesa, che comprende il conteggio di popolazioni leucocitarie patologiche (quali blasti,

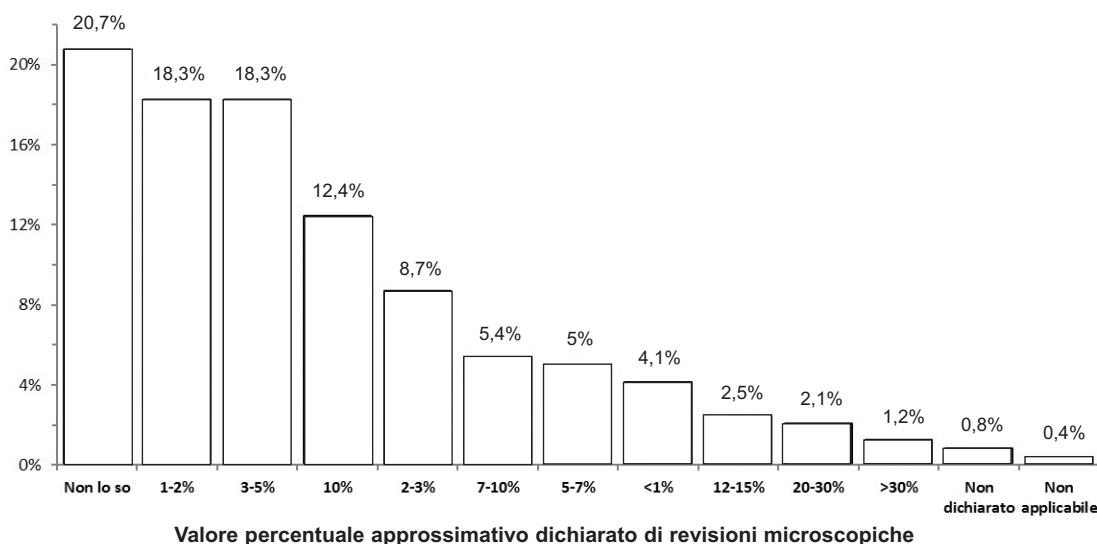


Figura 3.

Distribuzione dei laboratori in base al valore percentuale approssimativo di revisioni microscopiche dichiarato dai rispondenti al questionario.

Tabella 1

Domanda 8 "Possibilità nello stesso laboratorio di approfondimento diagnostico?" Percentuale e numero (N) delle risposte

	%	N
Nessuno	64,7	156
Immunofenotipo	4,1	10
Morfologia del midollo	5,8	14
Biologia molecolare	3,3	8
Citochimica	0,8	2
Immunofenotipo e morfologia del midollo	5,8	14
Morfologia del midollo e citochimica	2,1	5
Immunofenotipo e biologia molecolare	0,8	2
Immunofenotipo e citochimica	0,8	2
Immunofenotipo, morfologia del midollo e biologia molecolare	4,1	10
Immunofenotipo, morfologia del midollo e citochimica	2,1	5
Immunofenotipo, morfologia del midollo, biologia molecolare e citochimica	3,3	8
Altro	1,7	4
Non so	0,4	1

Tabella 2

Domanda 9 "Quali parametri sono riportati nel referto?" Percentuale e numero (N) delle risposte

	Sì		No	
	%	N	%	N
Conteggio leucociti	100	241	0	0
Conteggio piastrine	100	241	0	0
Conteggio eritrociti	100	241	0	0
Emoglobina	100	241	0	0
MCHC	100	239	0	0
Ematocrito	100	240	0	0
RDW	95,8	227	4,2	10
MCH	99,6	237	0,4	1
MCV	99,6	239	0,4	1
MPV	78,6	169	21,4	46
PDW	67,5	141	32,5	68

MCHC, concentrazione di emoglobina corpuscolare media; RDW, ampiezza di distribuzione dei globuli rossi; MCH, contenuto di emoglobina corpuscolare medio; MCV, volume corpuscolare medio; MPV, volume piastrinico medio; PDW, ampiezza di distribuzione delle piastrine.

promielociti, linfociti atipici e quant'altro), evidenziano che ancora molti LAB non riportano tali popolazioni cellulari e che spesso, fino al 60% dei casi circa, la presenza di popolazioni cellulari anomale, viene segnalata esclusivamente con un commento semiquantitativo/qualitativo. In sintesi, il 16% dei LAB non riporta il conteggio dei blasti, mentre il 34,3% ne segnala la presenza con un commento; il 24% dei LAB non segnala promielociti, mielociti e metamielociti; solo il

55,7% dei LAB trasmette sul referto i neutrofilii "a banda". Per quanto riguarda la serie linfocitaria, circa il 20% dei LAB non riporta la presenza di linfociti atipici e attivati e circa il 30% dei LAB non riporta in alcun modo la presenza di plasmacellule e prolinfociti (Tabella 3). I reticolociti, tema della domanda 14, sono riportati nel referto sia in percentuale che in valore assoluto dalla maggior parte dei LAB, ma il 10,5% dei LAB non li esegue (Tabella 4)

Tabella 3

Domanda 13 "Quali delle seguenti popolazioni cellulari della Formula Leucocitaria Estesa sono riportate nel referto e con quali modalità?" Percentuale e numero (N) delle risposte

	In percentuale		In valore assoluto		In percentuale e in valore assoluto		Con commento semi-quantitativo		Con commento qualitativo		Parametri non riportati		Non so	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Blasti	31,8	75	1,3	3	14,8	35	14,4	34	19,9	47	16,5	39	1,3	3
Promielociti	32,7	75	0,9	2	13,1	30	15,3	35	11,8	27	24,9	57	1,3	3
Mielociti	34,2	78	0,9	2	12,3	28	16,2	37	11,4	26	24,1	55	0,9	2
Metamielociti	34,1	78	0,9	2	12,2	28	16,2	37	11,3	26	24,4	56	0,9	2
Neutrofilii "a banda"	19,6	20	1,0	2	6,7	14	16,3	34	22,1	46	41,8	87	2,4	5
Linfociti atipici	14,0	32	1,3	3	6,1	14	27,1	62	30,6	70	19,6	45	1,3	3
Linfociti attivati/reattivi	11,5	26	0,9	2	7,1	16	26,5	60	31,0	70	21,7	49	1,3	3
Plasmacellule	21,4	47	0,9	2	8,2	18	18,6	41	18,2	40	30,0	66	2,7	6
Prolinfociti	19,7	43	0,9	2	8,7	19	19,2	42	17,4	38	31,2	68	2,7	6

Tabella 4

Domanda 14 "Come sono riportati i Reticolociti nel referto?" Percentuale e numero (N) delle risposte

	%	N
In percentuale	18,9	45
In valore assoluto	3,4	8
In percentuale e in valore assoluto	66,8	159
Non sono eseguiti/riportati	10,5	25
Non so	0,42	1

Parametri di ultima generazione (domande 15-20)

Alla domanda 15 "Nel referto sono riportati i parametri di più recente introduzione relativi alle emazie? (ad esempio la percentuale di emazie ipocromiche o ipercromiche, di emazie microcitiche o macrocitiche)", il 68% dei LAB ha risposto che non riporta tali parametri, il 24% li riporta esclusivamente con un commento e solo una piccola percentuale li referta come parametri a sé stanti. Come risulta dalle risposte alla domanda 16, i parametri relativi alle emazie più frequentemente riportati sono la percentuale di emazie ipocromiche (24% dei LAB), la percentuale di emazie microcitiche e macrocitiche (16,5% e 13,9% rispettivamente) (Tabella 5).

I parametri strumento-specifici relativi ai leucociti in aggiunta alle 5 popolazioni della formula leucocitaria, indagati nella domanda 17, sono riportati da una minoranza di laboratori; infatti il 68,8% dei LAB non li riporta, il 14,7% li riporta come parametri specifici a sé stanti e il 13,8% li riporta nel referto in forma di commento. Come risulta dalle risposte alla domanda 18, i parametri leucocitari strumento-specifici più frequentemente riportati sono, per i 66 LAB che hanno risposto affermativamente alla domanda precedente del questionario, i granulociti immaturi (IG) e i linfociti atipici; le *Large Unstained Cell* (LUC) sono riportate nel referto dal 34,8% dei LAB (Tabella 5).

Alla domanda 19 sui parametri di più recente introduzione relativi ai reticolociti, più di un terzo dei LAB ha risposto di includerli nel referto come parametri a sé stanti, una minima percentuale di LAB di riportarli in appendice al commento e circa il 60% di non riportarli affatto. I parametri reticolocitari più frequentemente presenti nel referto, in base alle risposte alla domanda 20, sono IRF (frazione di reticolociti immaturi) e le specifiche frazioni reticolocitarie, come LFR (frazione reticolocitaria ad alto grado di maturazione), MFR (frazione reticolocitaria a medio grado di maturazione) e HFR (frazione reticolocitaria a basso grado di maturazione); più della metà dei LAB referta il contenuto medio di emoglobina reticolocitaria (Tabella 6).

I nuovi parametri riguardanti le piastrine non sono stati purtroppo indagati per mancata inclusione nel questionario della domanda relativa a causa di un problema tecnico.

Gestione degli intervalli di riferimento (domande 21 e 22)

La maggior parte dei LAB dichiara di riportare sul referto intervalli di riferimento stratificati sia per genere che per età, ma meno della metà utilizza intervalli di riferimento strumento-specifici per i reticolociti e per altri parametri metodo-dipendenti (Tabella 7).

Gestione dei commenti (domande 23-30)

Come riepilogato in Tabella 8, alla domanda 23 "Introduci commenti nel referto? e se Sì, come è stato

definito il contenuto?", il 37% dei LAB ha risposto di includere commenti con l'adozione integrale o parziale del Documento SIBioC "I commenti interpretativi nel referto ematologico di laboratorio" (11); circa un terzo dei LAB di utilizzare commenti sulla base delle conoscenze del laboratorio, mentre il 7,9% dichiara di non includere commenti.

Alla domanda 24 "Se introduci commenti nel referto, i commenti sono:", più dell'80% dei LAB ha risposto di utilizzare commenti standardizzati/armonizzati, ma solamente nel 33% i commenti sono condivisi all'interno del laboratorio; il 17% dei LAB riporta commenti a testo libero, quindi non codificati (Tabella 8).

Alla domanda 25 sull'adozione del documento SIBioC "I commenti interpretativi nel referto ematologico di laboratorio", il 64,2% dei LAB ha risposto di aver adottato il documento (completamente, parzialmente o con qualche modifica), il 16,9% non sa rispondere alla domanda, mentre il 18,8% non ha adottato il documento (Tabella 8). La ragione principale di non adozione al documento SIBioC è stata la non conoscenza del documento stesso (17 laboratori su 40).

Alla domanda 26 "Se hai adottato il documento SIBioC "I commenti interpretativi nel referto ematologico di laboratorio", hai qualche suggerimento in merito al documento?" hanno risposto 164 laboratori, di cui il 78,7% dichiara che non sono necessarie modifiche, il 18,3% dichiara di non essere a conoscenza del documento, mentre il 3% che ritiene necessarie alcune modifiche, non fornisce indicazioni chiare e univoche; queste indicazioni risultano pertanto di difficile interpretazione. Con la domanda 27 si sono indagate le modalità di gestione del commento dei laboratori che non hanno adottato il documento SIBioC: la percentuale maggiore di LAB utilizza commenti semi-quantitativi, il 22,7% utilizza commenti descrittivi, il 27,7% utilizza tutti i tipi di commenti presenti tra le diverse opzioni di risposta, compresi i commenti interpretativi (Tabella 8).

Alla domanda 28 "In Laboratorio sono state definite delle regole/criteri univoci per l'inserimento del commento nel referto in funzione degli esiti o della revisione microscopica?" il 63,2% dei LAB risponde affermativamente, il 33% non ha definito regole, il 3,8% non sa rispondere alla domanda.

Le regole/criteri di inserimento dei commenti nel referto, analizzati con la domanda 29, sono da circa la metà dei LAB condivisi verbalmente all'interno del laboratorio, nel 43,5% dei LAB sono condivisi e documentati, solo il 7,2% dei LAB li ha condivisi con il clinico (Tabella 9).

Alla domanda 30 "Il contenuto dei commenti utilizzati è condiviso e/o concordato con i Colleghi Clinici o con i Medici di Medicina Generale e i Pediatri di Libera scelta?", il 66% dei LAB ha risposto in modo negativo e si evince che la comunicazione verbale (non formalizzata) è ancor oggi la più diffusa modalità di condivisione, come riportato in Tabella 9.

Tabella 5

Risultati relativi alle domande 15, 16, 17 e 18 inerenti i parametri di ultima generazione riguardanti le emazie e i leucociti. Percentuale e numero (N) delle risposte.

Domanda 15 "Nel referto sono riportati i parametri di più recente introduzione relativi alle emazie? (ad esempio percentuale di emazie ipocromiche o ipercromiche, microcitiche o macrocitiche)"

	%	N
SI	7,3	17
NO	68,0	159
SI, ma solo con un commento	24,0	56
Non so	0,4	1

Domanda 16 "In caso di risposta affermativa alla precedente domanda, quali parametri di recente introduzione e/o strumento-specifici relativi alle emazie sono riportati sul referto?"

	%	N
(% emazie microcitiche) / (% emazie ipocromiche), (Rapporto M/H)	3,8	3
Fattore anemia microcitica (MAF)	1,3	1
% Emazie ipocromiche	24,0	19
% Emazie ipercromiche	10,1	8
Densità emoglobina bassa (LHD)	1,3	1
% Emazie microcitiche	16,5	13
% Emazie macrocitiche	13,9	11
Nessuno	68,3	54
Altro (specificare)	3,8	3

Domanda 17 "Nel referto, oltre alle 5 popolazioni della formula leucocitaria, sono riportati parametri aggiuntivi relativi ai leucociti ottenibili dagli emocitometri di ultima generazione"

	%	N
SI	14,7	34
NO	68,8	159
SI, ma solo con un commento	13,8	32
No so	2,6	6

Domanda 18 "In caso di risposta affermativa alla precedente domanda, quali parametri strumento-specifici relativi ai leucociti sono riportati sul referto?"

	%	N
Granulociti immaturi (IG)	62,1	41
Cellule ad elevata fluorescenza (HFC)	4,5	3
Large Unstained Cell (LUC)	34,8	23
Large Immature Cell (LIC)	10,6	7
Linfociti atipici (ALY)	43,9	29
Altro (specificare)	12,1	8

Tabella 6

Risultati relativi alle domande 19 e 20 inerenti i parametri strumento-specifici riguardanti i reticolociti. Percentuale e numero (N) delle risposte

Domanda 19 "Nel referto vengono riportati i parametri di più recente introduzione e/o strumento specifici relativi ai reticolociti?"

	%	N
SI	36,4	84
NO	58,4	135
SI, ma solo con un commento	2,2	5
Non so	3,0	7

Domanda 20 "In caso di risposta affermativa alla precedente domanda, quali parametri di recente introduzione e/o strumento specifici relativi ai Reticolociti sono riportati sul referto?"

	%	N
Contenuto medio di emoglobina reticolocitaria	53,3	49
Volume reticolocitario medio	22,8	21
Frazione reticolocitaria ad alto grado di maturazione (LFR)	54,3	50
Frazione reticolocitaria a medio grado di maturazione (MFR)	54,3	50
Frazione reticolocitaria a basso grado di maturazione (HFR)	54,3	50
Frazione di reticolociti immaturi (IRF)	59,8	55
Altro (specificare)	9,8	9

Tabella 7

Risultati relativi alle domande 21 e 22 inerenti gli Intervalli di riferimento. Percentuale e numero (N) delle risposte.

Domanda 21 "Gli Intervalli di Riferimento nel referto sono stratificati per:"

	%	N
Per genere	25,4	58
Per età	1,7	4
Per genere ed età	67,5	154
Non so	3,0	7
Altro (specificare)	2,2	5

Domanda 20 "Gli intervalli di riferimento dei reticolociti o altri parametri metodo-dipendenti sono strumento-specifici?"

	%	N
SI	45,8	103
NO	31,1	70
Non so	21,3	48
Altro (specificare)	1,8	4

Tabella 8

Risultati relativi alle domande 23, 24, 25 e 27 inerenti la gestione dei commenti. Percentuale e numero (N) delle risposte.

Domanda 23 "Introduci commenti nel referto? e se Sì, come è stato definito il contenuto?"		
	%	N
SI, in base alle conoscenze del laboratorio	33,3	72
SI, tramite confronto con altri specialisti di medicina di laboratorio non afferenti alla mia realtà lavorativa	7,4	16
SI, con l'adozione integrale o parziale del documento SIBioC "I commenti interpretativi nel referto ematologico di laboratorio"	37,0	80
SI, ma il contenuto dei commenti non è stato definito con nessuna delle modalità indicate	7,9	17
NO, non introduco commenti	7,9	17
Non so	1,8	4
Altro (specificare)	4,6	10
Domanda 24 "Se introduci commenti nel referto, i commenti sono:"		
	%	N
Standardizzati/armonizzati e condivisi dall'equipe ovvero utilizzati da tutti i componenti in presenza della medesima condizione	33,0	66
Standardizzati/armonizzati (ad esempio è disponibile un elenco)	14,0	28
A testo libero: ovvero ciascun operatore scrive il commento in funzione della propria competenza ed esperienza	17,0	34
Sia standardizzati/armonizzati che a testo libero	34,0	68
Altro (specificare)	2,0	4
Domanda 25 "Hai adottato il documento SIBioC "I commenti interpretativi nel referto ematologico di laboratorio" e con quali modalità?"		
	%	N
SI, completamente	5,6	12
SI, solo parzialmente	23,9	51
SI, ma con delle modifiche di adattamento al contesto del mio laboratorio	34,7	74
No so	16,9	36
NO perché	18,8	40
Domanda 27 "Se introduci i commenti nel referto, ma non hai adottato il documento SIBioC, che tipo di commenti usi nel tuo laboratorio:"		
	%	N
Descrittivi (ad esempio: presenza di linfociti atipici)	22,7	32
Semi-quantitativi (ad esempio: presenza di numerosi/alcuni/rari linfociti atipici)	36,9	52
Interpretativi (ad esempio: presenza linfociti atipici: quadro compatibile con sospetto di...)	9,2	13
Sono utilizzati tutti i tipi sopraelencati	27,7	39
Altro (specificare)	3,5	5

Tabella 9

Risultati relativi alle domande 29 e 30 inerenti la "Condivisione dei commenti". Percentuale numero (N) delle risposte.

	%	N
Condivisi verbalmente dall'equipe	47,1	65
Condivisi e documentati (ad esempio: sono state scritte delle regole per l'inserimento del commento)	43,5	60
Condivisi anche con il clinico	7,2	10
Altro (specificare)	2,2	3

	%	N
Domanda 30 "Il contenuto dei commenti utilizzati è condiviso e/o concordato con i colleghi clinici o con i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta?"		
NO	66,0	138
SI, tramite audit clinico	3,3	7
SI, tramite comunicazione verbale	16,7	35
SI, tramite comunicazione scritta a cura del Direttore del Laboratorio	2,9	6
SI, tramite la Direzione Sanitaria	1,0	2
Non so	9,1	19
Altro (specificare)	1,0	2

Gestione dei valori critici (domande 31-36)

Alla domanda 31 "Esiste in laboratorio un documento che descrive la gestione dei valori critici?", il 79,3 % dei LAB ne dichiara la presenza.

I valori critici comunicati, indagati nella domanda 32 del questionario, sono riportati in Tabella 10 con le relative percentuali. Il valore critico maggiormente trasmesso è quello dell'emoglobina <70 g/L, comunicato dal 85,4% dei LAB, mentre solo il 56,1% comunica la presenza di parassiti malarici, di batteri e di miceti.

Per la definizione di tali valori critici, investigata con la domanda 33, dei 156 LAB che fanno riferimento a Società Scientifiche, il 38,1% fa riferimento al solo documento SIBioC, ma tale documento è utilizzato complessivamente, in associazione ad altri, da quasi il 70% dei LAB (Tabella 10).

Il 73,3% dei LAB comunica al medico richiedente i valori critici sia dei pazienti ricoverati che di quelli ambulatoriali (domanda 34), il 14,4% dei LAB comunica i valori critici solo dei pazienti ambulatoriali e il 4% dei LAB comunica solo quelli dei pazienti interni; il 4% dei LAB non comunica i valori critici al medico richiedente.

Nella quasi totalità dei casi (98,4% dei LAB), la comunicazione telefonica, come appurato con la domanda 35, rimane il mezzo di comunicazione più utilizzato. La tracciabilità della comunicazione (domanda 36) è garantita mediante registrazione su documento interno nel 52,3% dei LAB, mediante registrazione sul

referto nel 28,5% e mediante registrazione personale, quindi non governata da regole condivise, nel 9,8%.

DISCUSSIONE

I dati raccolti rappresentano una fotografia dell'attuale stato dell'arte del referto ematologico in Italia, considerate l'eterogeneità geografica e le specifiche dei laboratori che hanno partecipato all'indagine.

Le diverse tecnologie strumentali oggi disponibili in commercio sono rappresentate nel loro complesso, anche se in proporzioni diverse. Il tipo di dotazione strumentale può essere un fattore determinante nell'uso dei parametri di più recente introduzione, che sono generalmente strumento-specifici; in effetti, il 10,4% dei laboratori provvisti di doppia tecnologia strumentale, può garantire, in determinate situazioni, una maggiore completezza diagnostica, legata alle specifiche caratteristiche dei diversi emocitometri a disposizione.

La maggior parte dei laboratori esegue la revisione microscopica esclusivamente in microscopia ottica ed è minoritaria la percentuale che esegue la revisione anche in microscopia digitalizzata; tuttavia, visti i processi di accentramento e di riorganizzazione dei laboratori che coinvolgono molte regioni italiane, si presuppone che i sistemi automatizzati di digitalizzazione delle immagini acquisiscano nel prossimo futuro una sempre maggiore rilevanza e diventino, grazie alle potenzialità telematiche

Tabella 10

Risultati relativi alle domande 32 e 33 inerenti i valori critici. Percentuale e numero (N) delle risposte.

Domanda 32 "In caso di risposta affermativa, quali valori critici sono comunicati al medico curante?"		
	%	N
Emoglobina <70 g/L	85,4	146
Emoglobina <50 g/L	12,9	22
Emoglobina >200 g/L	34,5	59
Piastrine <50 x 10 ⁹ /L	43,9	75
Piastrine <20 x 10 ⁹ /L	52,0	89
Piastrine >1000 x 10 ⁹ /L	59,1	101
Granulociti neutrofili <0,5 x 10 ⁹ /L	58,5	100
Leucociti >50 000 x 10 ⁹ /L	35,1	60
Leucociti >30 000 x 10 ⁹ /L	34,5	59
Leucociti <2 000 x 10 ⁹ /L	46,8	80
Riscontro di anomalie quantitative e/o qualitative per sospetta emopatia (ad esempio presenza di blasti; incremento del numero di granulociti basofili; presenza di linfociti atipici; altro)	70,2	120
Presenza di parassiti malarici o batteri o miceti	56,1	96
Altro (specificare)	9,4	16
Domanda 33 "I valori critici indicati nella domanda precedente sono stati recepiti dalle indicazioni di quale delle seguenti Società scientifiche:"		
	%	N
Joint Commission on Accreditation of Health Organizations (JCAHO)	14,7	23
Royal College of Pathologist (RCP)	10,3	16
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)	32,7	51
SIBioC	66,7	104
International Council for Standardization in Haematology (ICSH)	21,8	34
Altro (specificare)	14,7	23

e all'ottimizzazione dei tempi di risposta che sono in grado di offrire, una soluzione importante per la revisione microscopica e un'alternativa valida per sopperire alla sempre più carente disponibilità di esperti in morfologia ematologica (13-14).

Uno dei dati di maggiore criticità evidenziati dall'indagine è che l'1,7% dei laboratori non esegue in alcun modo la revisione microscopica; tali laboratori non sono quindi in grado di differenziare ad esempio una pseudopiastrinopenia da una vera piastrinopenia, esponendo il paziente a rischio trasfusionale (15) o di individuare alcune urgenze quali il sospetto di leucemia acuta promielocitica, la presenza di schistociti o di drepanociti (6).

Le risposte alla domanda sulla percentuale di campioni sottoposti a revisione microscopica evidenziano un'ampia variabilità, che può essere

spiegata dal diverso tipo di laboratorio (di base o specialistico), dal tipo di pazienti che vi afferiscono (ambulatoriali e/o interni), dalla disponibilità all'interno dello stesso laboratorio di approfondimenti diagnostici e, probabilmente, dalla scarsa armonizzazione delle regole e dei criteri di revisione adottati sulla base della tecnologia strumentale utilizzata e del tipo di pazienti. Quest'ultima considerazione richiederebbe maggiori informazioni per essere avvalorata, ma a suo favore vi è l'evidenza che circa il 20% dei laboratori non è a conoscenza, neppure in modo approssimativo, di quale sia il proprio indice di revisione microscopica medio. Il numero elevato di risposte "Non so" a questa e ad altre domande del questionario impone comunque una riflessione sul grado di condivisione e di armonizzazione dei percorsi intra-laboratorio. Non vi può essere un referto dell'esame emocromocitometrico

qualitativamente completo senza un'appropriata gestione del processo analitico e altresì della revisione microscopica (16,17).

I dati relativi alla seconda sezione del questionario (domande 9-14) ci permettono numerose osservazioni. La quasi totalità dei laboratori riporta i parametri classici dell'esame emocromocitometrico, ma anche gli indici piastrinici PDW e MPV sono presenti nei referti di più del 70% dei laboratori. È noto che i parametri piastrinici presentano ampia variabilità legata al conteggio piastrinico, al sesso, all'età, all'etnia e soprattutto alla fase preanalitica. Se si considera che la validità delle informazioni cliniche che offrono rimane dubbia, a meno che non sia garantito un rigido controllo sulla fase preanalitica e non siano utilizzati specifici intervalli di riferimento, al momento si sconsiglia la loro inclusione sul referto (18).

La maggior parte dei laboratori utilizza unità di misura conformi al Sistema Internazionale: questa evidenza rappresenta un ragguardevole progresso rispetto al 2014, quando sulla base dei dati dell'indagine conoscitiva di allora solo il 6% dei laboratori ne faceva uso (9,10). Il merito di tale successo va dato senza dubbio alle società scientifiche che si sono impegnate in una serie di iniziative, avviando percorsi di informazione e formazione con l'obiettivo principe dell'armonizzazione del referto di laboratorio.

Un dato estremamente allarmante, appurata la loro rilevanza in ambito diagnostico e soprattutto prognostico, è che il 30% dei laboratori non riporta nel referto gli eritroblasti. Questo elemento è in controtendenza anche con l'evoluzione tecnologica: oggi molti degli emocitometri di ultima generazione hanno un canale di analisi dedicato al conteggio degli NRBC con prestazioni analitiche adeguate alle esigenze cliniche (19).

Estremamente critica è anche l'evidenza che ci siano laboratori che non riportano in alcun modo la presenza di blasti e che un numero significativo non segnali l'eventuale presenza di promielociti, mielociti e metamielociti, linfociti atipici e attivati; circa il 30% dei laboratori non indica la presenza di plasmacellule e prolinfociti. La presenza di alcune di queste cellule è da considerarsi in molti casi una vera e propria "urgenza ematologica" e, pertanto, appare auspicabile mettere in atto soluzioni finalizzate alla divulgazione capillare di una conoscenza ematologica di base.

I reticolociti sono riportati sul referto dalla maggior parte dei laboratori, perlomeno sia in percentuale che in valore assoluto; risulta difficile comprendere perché il 10% dei laboratori non esegua il conteggio reticolocitario, visto il ruolo insostituibile ormai comprovato che esso gioca nella diagnostica delle anemie e non solo (3-6).

Relativamente ai parametri di più recente introduzione e/o strumento-specifici, l'indagine evidenzia come questi non siano presenti nel referto di più della metà dei laboratori e che, quando presenti, siano di solito indicati in appendice al commento e non come parametri a sé stanti. Trattandosi prevalentemente di

parametri strumento-specifici, essi dipendono dalla tecnologia strumentale adottata dal laboratorio e dalla disponibilità di intervalli di riferimento dedicati. Inoltre, la loro rappresentazione sul referto presuppone non solo la competenza di chi li emette, e quindi del professionista in medicina di laboratorio, ma anche la formazione del clinico, in modo che sia garantita una richiesta appropriata e clinicamente utile, nonché una valutazione competente dei valori riportati (3-6,20). I parametri strumento-specifici maggiormente proposti dai laboratori italiani sono le emazie ipo/ipercromiche e micro/macrocitiche per la serie eritrocitaria, le frazioni reticolocitarie e il contenuto di emoglobina reticolocitaria, gli IG e i linfociti atipici per la serie leucocitaria. Sono davvero molti i laboratori, quasi il 35% tra coloro che utilizzano parametri strumento-specifici relativi ai leucociti, che riportano le LUC: questo è correlabile ai dati scoraggianti relativi all'impiego della formula estesa. Le azioni promosse dalle società scientifiche per migliorare l'armonizzazione hanno sicuramente dato una spinta verso l'impiego di intervalli di riferimento stratificati per età e sesso (9,21), mentre sono ancora pochi quelli che utilizzano intervalli di riferimento strumento-specifici per i parametri metodo-dipendenti. Questo dato rileva carenze culturali spiegabili anche con la scarsa diffusione e conoscenza del significato dei parametri di nuova introduzione (3-6).

Nel 2014, il 96% dei laboratori si avvaleva di commenti nel referto dell'esame emocromocitometrico, ma solo nel 32% dei casi tali commenti erano condivisi e documentati all'interno dell'equipe, nel 41% dei laboratori erano condivisi ma non documentati e solo il 5% dei laboratori aveva condiviso il significato dei commenti con i clinici (8).

La presente indagine conoscitiva ha rilevato che la gestione dei commenti interpretativi negli ultimi anni è migliorata; nel 2018 si rileva infatti un aumento dei laboratori che introducono commenti, di cui la maggior parte standardizzati/armonizzati, che utilizzano regole univoche per l'inserimento degli stessi a seguito della revisione microscopica e che condividono il loro significato con il clinico. Il Documento SIBioC del 2016 "I commenti interpretativi nel referto ematologico di laboratorio" (11) ha dato un impulso positivo rilevato dal confronto dei dati delle due indagini: tale documento è stato adottato con diverse modalità dalla maggior parte dei laboratori italiani, stimolando una sensibilizzazione dei professionisti in medicina di laboratorio in tema di armonizzazione e condivisione con i clinici e con i medici di medicina generale.

A tal proposito è da evidenziare come spesso i clinici non sfruttino appieno il potenziale diagnostico del referto ematologico (22-23), per quanto esso possa essere ancora qualitativamente perfezionato: solo 4 parametri quantitativi sono comunemente letti e valutati, cioè emoglobina, ematocrito, piastrine e leucociti totali. È stato riscontrato come solo il 30% dei clinici legga eventuali commenti presenti nel referto, ma che tali commenti, quando recepiti, hanno contribuito

notevolmente alla diagnosi o alla gestione clinica del paziente. Queste informazioni non particolarmente positive devono indurre lo specialista di medicina di laboratorio ad intraprendere attività correttive e a cercare, anche se può risultare difficoltoso, un contatto diretto con i medici ospedalieri e con i medici e i pediatri che operano sul territorio. È necessario, anche attraverso le società scientifiche coinvolte, promuovere un dibattito costruttivo con i colleghi che si servono ogni giorno dei nostri referti, al fine di definire quali siano le informazioni clinicamente utili che il referto può contenere e quale sia la forma più adatta affinché tali informazioni siano fornite, recepite e utilizzate.

La gestione dei valori critici è risultata generalmente efficace, poiché la maggior parte dei laboratori possiede un documento che la descrive; i valori critici sono definiti prevalentemente in accordo con le indicazioni delle società scientifiche, quasi sempre comunicati al medico richiedente, soprattutto mediante comunicazione telefonica, e con una tracciabilità della comunicazione ampiamente garantita.

In conclusione, le attività sostenute negli anni dal GdS di Diagnostica Ematologica Integrata al fine di armonizzare il referto dell'esame emocromocitometrico sono state efficaci sui parametri classici con un progresso rispetto all'indagine del 2014, ma ampi margini di miglioramento vi sono relativamente ai nuovi parametri. La gestione dei commenti presenta ancora notevoli diversità, mentre appare generalmente efficiente quella dei valori critici.

Sarebbe opportuno promuovere, con il coinvolgimento delle diverse società scientifiche, iniziative finalizzate alla formazione e alla diffusione della conoscenza, affinché possa diventare, tramite le avanzate e innovative modalità di comunicazione oggi presenti, capillare e fruibile a tutti. Inoltre, una nuova raccomandazione dedicata all'armonizzazione del referto ematologico nel suo complesso potrebbe essere il trampolino di lancio per raggiungere un obiettivo impegnativo, ma possibile.

RINGRAZIAMENTI

Il GdS Diagnostica Ematologica Integrata e il GdS Variabilità Extra-Analitica ringraziano tutti gli specialisti di Medicina di Laboratorio che hanno partecipato all'iniziativa.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Leach M. Interpretation of the full blood count in systemic disease—a guide for the physician. *J R Coll Physicians Edinb* 2014;44:36-41.
2. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol* 2014;36:279-88.
3. Lecompte TP, Bernimoulin MP. Novel parameters in blood cell counters. *Clin Lab Med* 2015;35:209-24.
4. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, et al. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med* 2015;35:133-63.
5. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol* 2016;38:123-32.
6. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hem* 2009;31:277-97.
7. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005;353:498-507.
8. Buoro S, Da Rin G, Fanelli A, et al. Harmonization of interpretative comments in laboratory hematology reporting: the recommendations of the Working Group on Diagnostic Hematology of the Italian Society of Clinical Chemistry and Clinical Molecular Biology (WGDH-SIBioC). *Clin Chem Lab Med* 2018;57:66-77.
9. Buoro S, Apassiti Esposito S, et al. Stato dell'arte della diagnostica ematologica nei servizi di Medicina di Laboratorio in Italia. *Biochim Clin* 2015;39:25-40.
10. Papa A, Buoro S, Marini A et al. Armonizzazione del referto ematologico con l'impiego di unità di misura conformi al Sistema Internazionale. *Biochim Clin* 2015;39:627-30.
11. La Gioia A, Balboni F, Buoro S, et al. I commenti interpretativi nel referto ematologico di laboratorio. *Biochim Clin* 2016;40:255-69.
12. Aita A, Tosato F, Balboni F, et al. Rischio clinico e sicurezza del paziente e diagnostica ematologica integrata. *2018 Biochim Clin* 2018;42:300-12.
13. Riedl JA, Stouten K, Ceelie H et al. Interlaboratory reproducibility of blood morphology using the digital microscope. *J Lab Autom* 2015;20:670-5.
14. Merino A, Puigví L, Boldú L, et al. Optimizing morphology through blood cell image analysis. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:54-61.
15. Balboni M, Morrocchi B. Gestire il rischio clinico in medicina di laboratorio: un'inaspettata piastrinopenia. *Biochim Clin* 2017;41:e1-e3.
16. Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, et al. The International Consensus Group for Hematology Review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. *Lab Hematol* 2005;11:83-90.
17. Pipitone S, Germagnoli L, Da Rin G, et al. Comparing the performance of three panels rules of blood smear review criteria on an Italian multicenter evaluation. *Int J Lab Hematol* 2017;39:645-52.
18. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets* 2016;27:607-12.
19. Da Rin G, Vidali M, Balboni F, et al. Performance evaluation of the automated nucleated red blood cell count of five commercial hematological analyzers. *Internat J Lab Hematol* 2017;39:1-8.
20. Sehgal KK, Tina D, Choksey U, et al. Reference range evaluation of complete blood count parameters with emphasis on newer research parameters on the complete blood count analyzer Sysmex XE-2100. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56:120-4.
21. Roehrl MHA, Lantz D, Sylvester C, et al. Age-dependent reference ranges for automated assessment of immature granulocytes and clinical significance in an outpatient setting. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:471-7.
22. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? *Am J Clin Pathol* 2002;118:787-93.
23. Sandhaus ML, Wald DN, Sauder KJ, et al. Measuring the clinical impact of pathologist reviews of blood and body fluid smears a laboratory outcome study. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:468-72.