

CRITERI CLASSIFICATORIALI E DIAGNOSTICI CITO-MORFOLOGICI  
DELLE MALATTIE PROLIFERATIVE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO.  
LE LEUCEMIE

III. La leucemia granulocitica cronica  
e la metaplasia mieloide idiopatica

LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA (LGC)

La leucemia granulocitica cronica ha un inizio poco caratteristico, con sintomi che si instaurano lentamente nel giro di mesi e che sono da riferirsi essenzialmente alla marcata splenomegalia. Un'anemia di tipo normocromico-normocitico è reperto eccezionale all'inizio, mentre può comparire col procedere ed aggravarsi della malattia. La morfologia eritrocitaria è generalmente normale anche se vi può essere talvolta un moderato grado di policromasia con rari eritroblasti circolanti. Uno stato di trombocitosi è caratteristico degli stadi iniziali della malattia, mentre una marcata trombocitopenia si instaura durante le fasi terminali. La morfologia piastrinica è complessivamente normale, anche se occasionalmente è possibile repertare in circolo piastrine modestamente alterate nella loro morfologia e megacariociti atipici.

In sede periferica è di costante reperto una condizione di leucocitosi in genere con valori compresi fra i 50.000 ed i 300.000 globuli bianchi/mm<sup>3</sup>. La leucocitosi è dovuta ad un aumento assoluto e relativo di neutrofilii ed alla comparsa in circolo di elementi immaturi, in prevalenza mielociti e metamielociti. Sempre in sede periferica si reperta abbastanza costantemente un aumento di elementi basofili ed eosinofili, che documenta la partecipazione di tutti i citotipi della serie mieloide al processo proliferativo leucemico (fig. 1). Il midollo osseo si presenta ipercellulare con una iperplasia relativa ed anche assoluta di granuloblasti (fig. 2). La fase cronica della malattia persiste finché si ha la crisi blastica. In questo periodo il midollo è occupato unicamente da cellule mieloidi immature non granulose e/o granulose e di conseguenza si ha il quadro morfologico di una leucemia granulocitica acuta. In questa fase si ha in genere una grave anemia e piastrinopenia. Istiociti atipici con gli aspetti morfologici delle cellule di Gaucher compaiono talvolta nel midollo di pazienti con LGC (fig. 3).

La microscopia elettronica ha dimostrato che queste cellule sono effettivamente simili alle vere e proprie cellule di Gaucher. In corso di LGC questi istiociti sembrano riflettere una sovrabbondanza di glucocerebrosidi come conseguenza dell'iperproduzione di cellule granulocitiche che costituiscono una delle maggiori fonti di questo sfingolipide. Ai fini diagnostici pratici è opportuno ricordare come sia i neutrofilii maturi che i metamielociti neutrofilii contengano un enzima, la fosfatasi alcalina, che può essere messo in evidenza con metodi citochimici alla portata di ogni laboratorio.

La tecnica è molto semplice e viene effettuata su un comune striscio di sangue periferico e di midollo trattato con un « substrato » come l' $\alpha$ -naftilfosfato acido di sodio e con un colorante azoico. La fosfatasi alcalina presente nei neutrofilii idrolizza il substrato con liberazione di naftolo che si combina col colorante azoico formando

---

*Key-words: Chronic granulocytic leukemia; Primary myeloid metaplasia.*

Data di arrivo in Redazione 23-2-1974.

La Ricerca Clin. Lab. 4, 387, 1974.

un precipitato insolubile in acqua in corrispondenza della sede della reazione. La fig. 4 illustra dei neutrofilii contenenti fosfatasi alcalina che è rappresentata dai granuli citoplasmatici di colore bruno-nero. Come si è detto, la fosfatasi alcalina è presente nel 30-70 % dei neutrofilii di soggetti normali. Mentre questi valori percentuali aumentano in corso di condizioni morbose accompagnate da neutrofilia come infezioni, policitemia vera, neutrofilia da corticosteroidi, una loro diminuzione si osserva generalmente in pazienti con leucemia granulocitica cronica. A questo proposito va tenuto presente che in corso di LGC i valori percentuali di neutrofilii positivi per la fosfatasi alcalina possono tornare a livelli normali durante i periodi di remissioni terapeutiche, nel corso di una gravidanza, nella trasformazione acuta o addirittura aumentare a causa di concomitanti processi infiammatori acuti. Nonostante questi apparenti svantaggi, la valutazione dell'attività fosfatasi alcalina può essere considerata utile ai fini diagnostici. Un altro aspetto caratteristico della leucemia granulocitica cronica è dato dall'esistenza, nella maggioranza di questi pazienti, di una anomalia cromosomica consistente nella presenza del cosiddetto cromosoma Philadelphia ( $Ph^1$ ) nelle cellule midollari come granulociti, eritroblasti e megacariociti, in quelle di origine leucemica del sangue periferico ed in quelle di origine splenica. Nella fig. 5 la freccia indica il cromosoma  $Ph^1$  in una cellula midollare in metafase di un soggetto con LGC. Questo cromosoma anomalo è un piccolo autosoma acrocentrico appartenente al gruppo G del paio n. 21 della classificazione di Denver e la diminuzione delle sue dimensioni è dovuta alla traslocazione di una porzione del braccio lungo. Il cromosoma  $Ph^1$  persiste, anche durante le remissioni terapeutiche, a livello midollare. È stato osservato come in gemelli monooriali, uno con leucemia e l'altro senza, il cromosoma  $Ph^1$  sia presente esclusivamente in quello leucemico. Questa osservazione indica chiaramente che questa alterazione cromosomica è acquisita e non congenita. Rimane invece aperto il problema se considerare il cromosoma  $Ph^1$  come la causa della LGC od invece come un risultato dipendente dalla stessa.

#### METAPLASIA MIELOIDE O MIELOFIBROSI IDIOPATICA O PRIMARIA (MMI)

Nonostante che la Metaplasia Mieloide Idiopatica non venga generalmente compresa nel capitolo delle leucemie, l'esistenza di analogie cito-morfologiche fra questa anomalia del sistema emolinfopoietico e la leucemia granulocitica cronica induce a considerarla in questo capitolo, soprattutto a scopo diagnostico differenziale pratico. Entrambe le malattie sono caratterizzate da splenomegalia e da presenza di granuloblasti nel sangue periferico.

La metaplasia mieloide idiopatica può essere definita come un'alterazione proliferativa a lenta progressione e ad eziologia ignota, che involve cellule totipotenti a derivazione mesenchimale. Suoi caratteri peculiari e distintivi sono la mielofibrosi che evolve fino all'osteomielosclerosi e la marcata ematopoiesi extramidollare particolarmente evidente in sede splenica. I leucociti circolanti in pazienti con MMI sono il più delle volte modestamente aumentati di numero, con valori che non superano mai i 100.000 elementi/ $mm^3$ , ma possono anche essere nei limiti della norma o addirittura diminuiti. Questo è il primo criterio che permette di differenziare la MMI dalla leucemia granulocitica cronica, ovviamente anche quando questa si accompagna a valori di leucociti superiori ai 100.000 elementi/ $mm^3$ . La presenza di granuloblasti è caratteristica per entrambe le forme, mentre la percentuale di granulociti positivi per la fosfatasi alcalina è generalmente aumentata per la MMI.

In una elevatissima percentuale di pazienti con MMI il midollo è molto povero in cellule e fibroso (fig. 6); di conseguenza si incontrano spesso serie difficoltà nel tentativo di procedere ad aspirazione midollare a scopo diagnostico (*punctio sicca*). Ai fini diagnostici è comunque molto più utile procedere alla biopsia midollare che, in caso

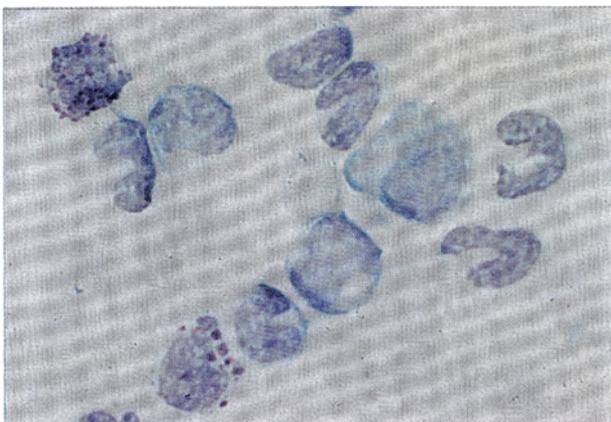


Fig. 1 - Sangue periferico. Leucemia granulocitica cronica. May-Grünwald-Giemsa; 1.200 x.

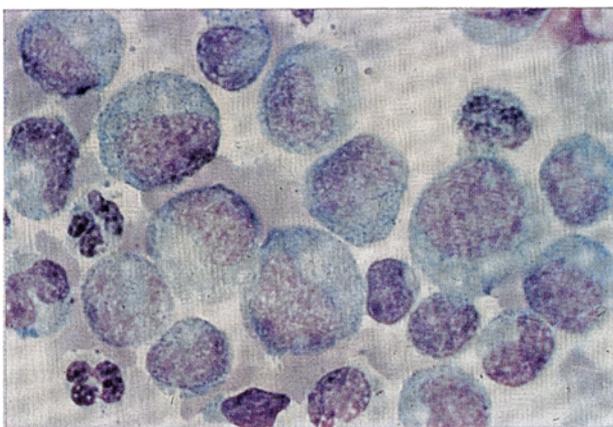


Fig. 2 - Midollo. Leucemia granulocitica cronica. May-Grünwald-Giemsa; 1.200 x.

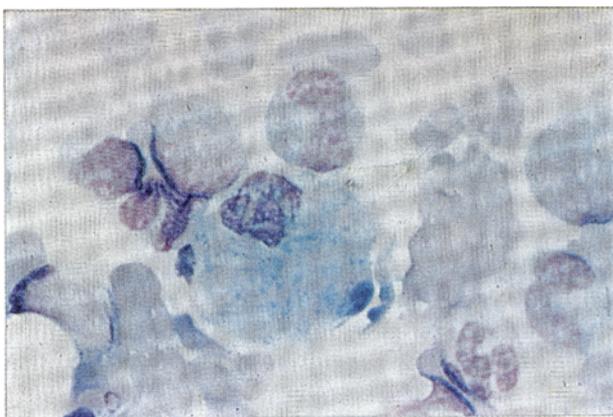


Fig. 3 - Midollo. Istiocita atipico del tipo delle cellule di Gaucher in corso di leucemia granulocitica cronica. May-Grünwald-Giemsa; 1.200 x.

Fig. 4 - Sangue periferico. Neutrofilii positivi per la fosfatasi alcalina in corso di leucemia granulocitica cronica. May-Grünwald-Giemsa; 1.200 x.

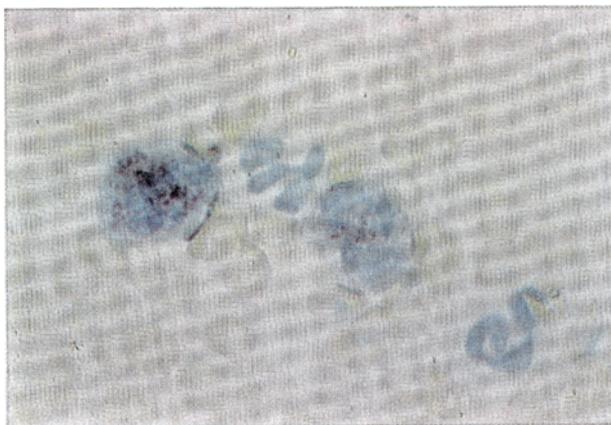
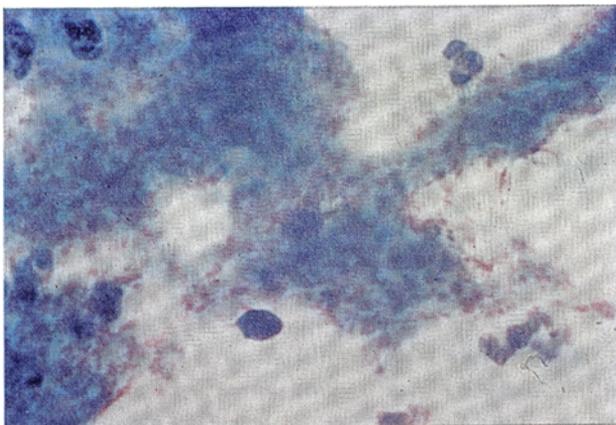


Fig. 5 - Midollo. Cellula midollare in metafase di un soggetto con leucemia granulocitica cronica. La freccia indica il cromosoma Ph<sup>1</sup>.



Fig. 6 - Midollo. Metaplasia mieloida idiopatica. Si noti l'estremo grado di ipocellularità. May-Grünwald-Giemsa; 180 x.



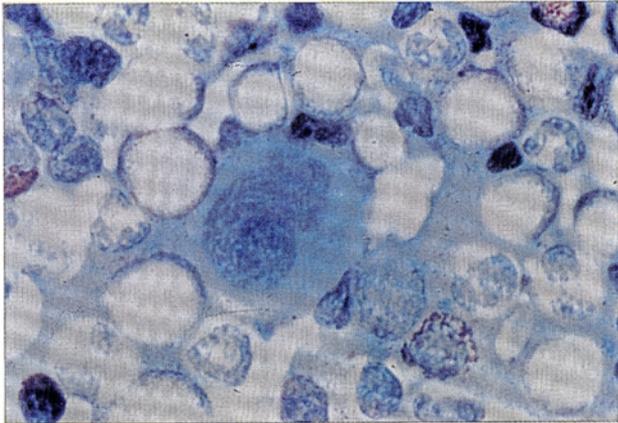
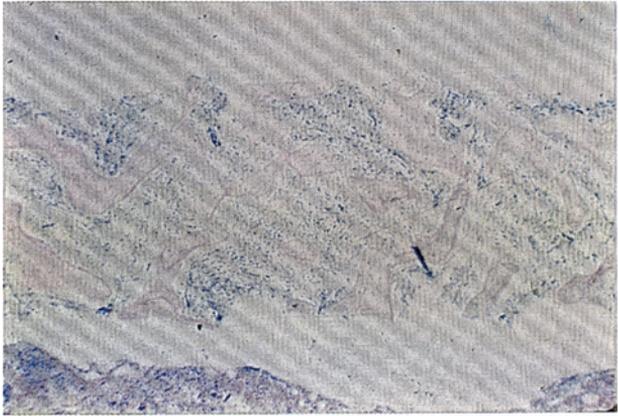


Fig. 7 - Biopsia midollare di soggetto con metaplasia mieloide idiopatica. Evidente fibrosi midollare. Ematossilina-eosina; 100 x.

Fig. 8 - Puntato splenico di soggetto con metaplasia mieloide idiopatica. May-Grünwald-Giemsa; 1.200 x.

di MMI, dimostrerà un quadro di evidente fibrosi midollare consistente in una sostituzione connettivale (fig. 7). Gli strisci di puntati splenici di pazienti con MMI hanno un quadro morfologico che ricorda molto da vicino il midollo normale (fig. 8). Si possono infatti riscontrare megacariociti, a vario stadio di maturazione, granuloblasti, eritroblasti ed una percentuale di linfociti che varia dal 30 al 50 %. Il quadro morfologico del puntato splenico in corso di LGC è analogo, con una quota di linfociti di solito inferiore al 20 %. I reperti midollari ed il quadro clinico rappresentano un criterio diagnostico molto importante allo scopo di differenziare la metaplasia mieloide idiopatica dalla leucemia granulocitica cronica.

#### RIASSUNTO

Nel corso della presente nota vengono descritte le caratteristiche citologiche ed enzimatiche che permettono di porre diagnosi di leucemia granulocitica cronica e di metaplasia mieloide idiopatica.

CARLO D. BARONI - M. LAURA PERONACE  
*Istituto di Anatomia e Istologia Patologica II  
dell'Università di Roma  
Viale Regina Elena 324, 00161 Roma - Italia*