

---

CASI CLINICI — CASE REPORTS

---

**SINDROME MEDIASTINICA DA MIELOBLASTOMA  
QUALE MANIFESTAZIONE DI ESORDIO  
DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA**

**MEDIASTINAL SYNDROME DUE TO MYELOBLASTOMA AT THE ONSET  
OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA**

VITTORIO SILINGARDI - TULLIO ARTUSI - GIUSEPPE TORELLI  
MASSIMO FEDERICO

*Istituto di Patologia Speciale Medica e Cattedra di Ematologia dell'Università  
degli Studi di Modena.*

**PAROLE CHIAVE:** Mieloblastoma, sarcoma granulocitico, cloroma, leucemia mieloide acuta.

La comparsa di un sarcoma granulocitico con o senza colorazione verde (cloroma o mieloblastoma) nel corso di una leucemia acuta mieloide, mielomonocitica o monocitica<sup>4 7 8 10 13</sup> o nella fase blastica di una leucemia mieloide cronica o di una mielofibrosi<sup>12 15 21 23 26</sup> è una evenienza nota anche se non frequente. Molto più raramente il sarcoma granulocitico costituisce la manifestazione di esordio di una leucemia mieloide acuta<sup>17 20 29</sup> o la precede di settimane e talora di mesi o di anni<sup>2 3 14 18 25 28</sup>. In tale eventualità e nei casi con assenza

del colore verde delle masse tumorali la diagnosi precisa, almeno nelle fasi precoci della malattia, è quanto mai ardua.

Riportiamo un caso di mieloblastoma, esordito con un quadro di sindrome mediastinica, che solo in fase terminale ha presentato una poussée di cellule leucemiche nel sangue periferico.

**CASO CLINICO**

Giacomo B., anni 20.

Non eventi patologici fino alla età di 20 anni, quando cominciò a

lamentare tosse secca e stizzosa, cui si associarono dopo circa due mesi dispnea, febbre e adenomegalia sopraclaveare sinistra. Ricoverato in ambiente ospedaliero (ottobre 1974) furono riscontrati anche versamento pleurico destro ed adenopatia mediastinica e vennero eseguite toracentesi evacuative e biopsia di un linfonodo sopraclaveare.

Dato il persistente stato dispnoico e nel sospetto di un linfoma maligno, il paziente fu trasfe-

rito presso l'Istituto di Patologia Speciale Medica dell'Università di Modena.

All'ingresso erano presenti edema a mantellina, cianosi al viso, turgore alle vene del collo, adenomegalia in regione sopraclaveare sinistra, abbondante versamento pleurico destro ed epatomegalia. I normali esami di routine non misero in evidenza reperti abnormali, se si esclude un aumento della VES ( $1^a h = 35$ ) ed una riduzione della sideremia. L'intradermorea-

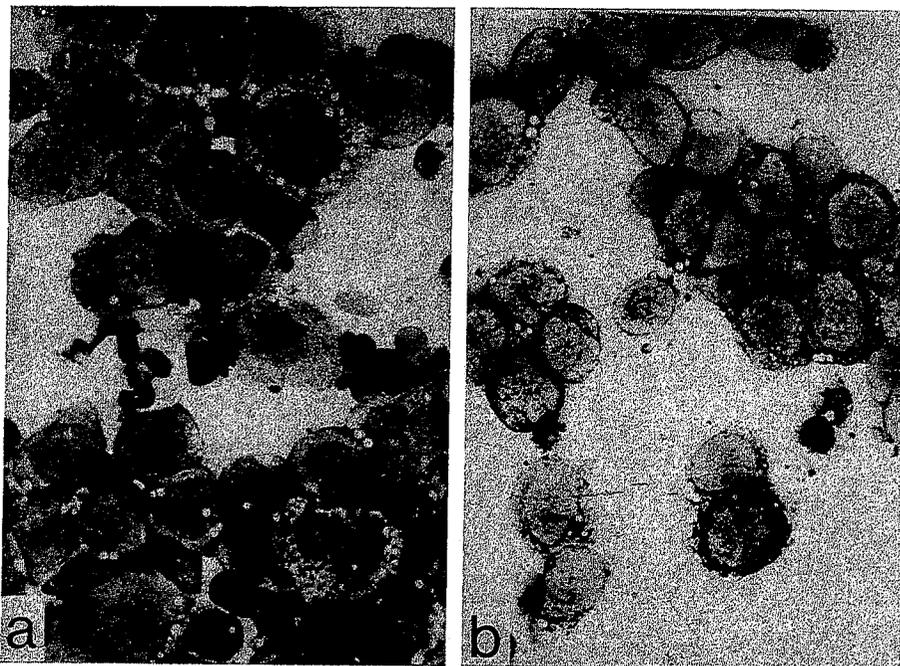


Fig. 1.

Sedimento pleurico (a e b); a) Tappeto di mieloblasti con qualche granulocita. Presenza di cellule in preda a processi regressivi. (Color. May-Grünwald-Giemsa). b) Positività della maggior parte degli elementi cellulari. (Coloraz. Sudan nero B).

Cytology of the pleural effusion (a and b); a) Sheet of myeloblasts and some granulocytes. Presence of cells showing regressive processes (May-Grünwald-Giemsa staining); b) The large majority of the cells are positive (Sudan Black B staining).

zione con PPD era negativa e l'esame emocromocitometrico era normale.

Ad una seconda toracentesi il sedimento pleurico risultò ricco di cellule in preda a processi regressivi frammentate ad una popolazione di elementi blastici atipici, ipernucleolati, con citoplasma lievemente basofilo e a volte provvisti di granulazioni azzurrofile (Fig. 1a). Tali elementi risultarono intensamente Sudan positivi (Fig. 1b) e molto debolmente positivi per le

esterasi non specifiche. Tali reperti indussero ad interpretarli quali elementi blastici mieloidi, per cui fu eseguito un arricchimento del sangue periferico ed un puntato midollare. Sia nell'uno che nell'altro venne messa in evidenza una componente blastica (1-2% nel sangue periferico, 30-40% nel midollo osseo) con gli stessi caratteri morfologici e citochimici osservati nelle cellule del sedimento pleurico; fu possibile pertanto escludere una genesi monoblastica

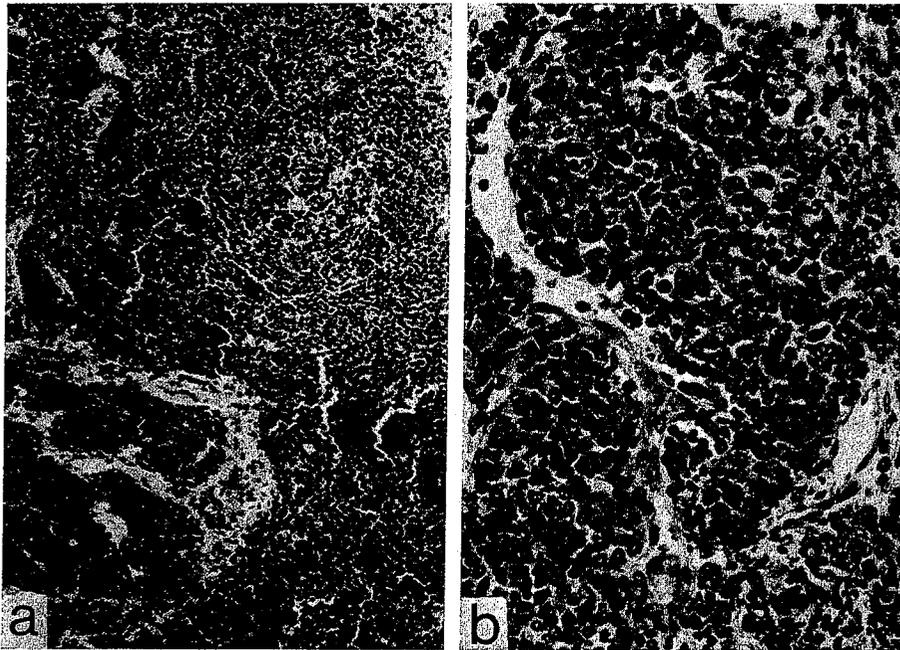


Fig. 2.

Linfonodo supraclavicolare sinistro (colorazione: Ematossilina Eosina); a) massiccia infiltrazione blastica della midollare e della paracorticale con conservazione della rete sinusoidale e di un follicolo; b) particolare della infiltrazione blastica a più forte ingrandimento.

Left supraclavicular lymphnode (Hemat.-Eosine staining); a) massive blastic infiltration of the medulla and paracortical areas with conservation of the sinusoidal network and of a follicle; b) detail of the blastic infiltration at higher magnification.

di tali elementi e confermare la natura mieloide del processo leucemico.

All'esame istologico del linfonodo si osservava una completa sostituzione dei cordoni della midollare da parte di un tappeto di blasti, che infiltravano inoltre la paracorticale ed erano presenti anche nei sinusoidi (Fig. 2 a e b).

Le indagini radiografiche confermarono un allargamento bilaterale poliadenopatico dei settori medio-superiori del mediastino. Venne iniziato un trattamento con prednisone, Ara-C e VCR e periodicamente il paziente fu sottoposto anche a toracentesi evacuativa, con contemporanea introduzione nel cavo pleurico di prednisolone e di Ara-C.

Tale trattamento determinò un progressivo miglioramento delle condizioni soggettive ed obiettive. Poiché persisteva però quasi invariata la adenopatia mediastinica associata a tachicardia ed a dispnea da sforzo, fu sospesa la terapia antiblastica ed iniziato un trattamento attinico sull'area mediastinica.

La telecobaltoterapia determinò rapida riduzione dell'ingombro poliadenopatico mediastinico, dello edema a mantellina, della dispnea da sforzo, mentre era invariato all'indagine radiografica l'opacimento della base polmonare destra, anche dopo il massimo svuotamento possibile del cavo pleurico.

Alla fine del mese di gennaio 1975 le condizioni del paziente cominciarono a peggiorare per la comparsa di violenti dolori in sede lombare bilaterale, di ingrossamento e dolore al testicolo destro, di noduli cutanei alla parete addominale.

Il decorso della malattia venne ulteriormente aggravato dalla comparsa di febbre, di anemia, di piastrinopenia, di crisi dispnoiche con spiccata tachicardia: solo in questo periodo comparve una poussée blastica periferica con i caratteri morfologici tipici della leucemia mieloide acuta.

L'insorgenza di insufficienza cardiaca, refrattaria ai vari trattamenti, portò rapidamente il paziente all'exitus.

L'indagine autoptica evidenziò infiltrazione neoplastiforme di vari organi. Risultava particolarmente evidente l'interessamento della pleura basale destra, che aderendo al diaframma formava una cotta dello spessore di circa 5 cm (Fig. 3a), dei linfonodi mediastinici, del polmone, del cuore (Fig. 3b). Formazioni neoplastiformi con zone emorragiche erano evidenti all'esame macroscopico nella cute (noduli) dell'addome, nei linfonodi lomboaortici, nei reni, nel tessuto lasso retroperitoneale, nei testicoli e nella tiroide. L'esame istologico mostrò la presenza di ammassi di cellule blastiche mieloidi in tutte le formazioni neoplastiformi osservate ed anche nel fegato e nella milza.

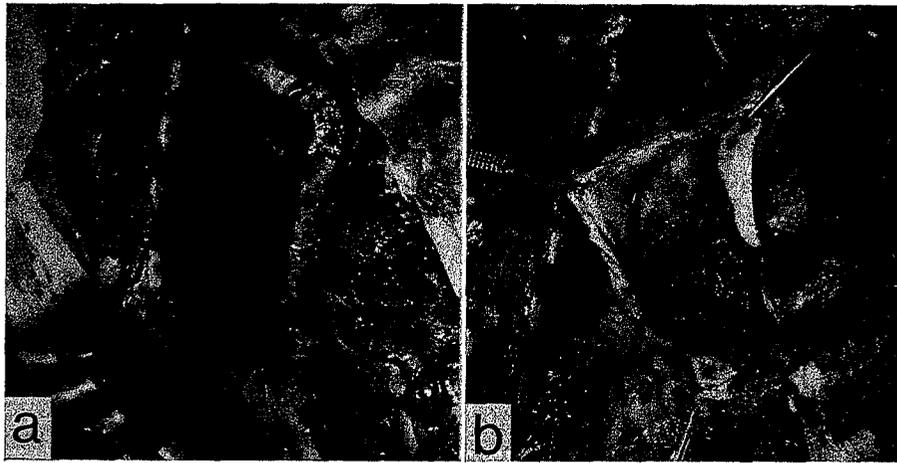


Fig. 3.

Reperti autoptici: pleura basale destra (a), cuore (b). a) massiccia infiltrazione della pleura basale destra, che aderisce al diaframma, formando una cotenna dello spessore di circa 5 cm; b) massivo interessamento del pericardio viscerale.

Post-mortem reports: right basal pleura (a), heart (b). a) a massive infiltration of the right basal pleura, that adheres to the diaphragm, forming a layer about 5 cm thick; b) marked involvement of the visceral pericardium.

#### COMMENTO

Nel caso riferito la sindrome mediastinica e lo studio citologico e citochimico del sedimento pleurico hanno reso possibile la diagnosi di sarcoma granulocitico prima che si manifestassero i segni emato-midollari della LMA.

I sarcomi granulocitici senza pigmentazione (mieloblastomi) sarebbero, secondo alcuni AA.<sup>11 16 18</sup>, meno rari di quanto non risulti dalla letteratura. E questo per il fatto che molti casi, in assenza di studio citochimico e ultramicroscopico<sup>2 18 28</sup>, finirebbero etichettati come reticulosarcomi con leucemia mieloide acuta terminale — in armonia al concetto di Ewald sul-

la pluripotenzialità delle cellule « reticolari »<sup>6</sup> — e rimarrebbero così misconosciuti.

Il mieloblastoma colpisce di preferenza pazienti nelle prime decadi di vita e può interessare uno o più organi contemporaneamente. Sembrano colpiti con maggior frequenza l'apparato scheletrico, i linfonodi, la dura madre e il sistema nervoso centrale, la mammella, l'ovaio, il tubo digerente<sup>1 2 4 7 10 22 24 25</sup>.

Il mieloblastoma va distinto dall'infiltrazione leucemica, con cui può coesistere<sup>13</sup>. In quest'ultima condizione mancano infatti i fenomeni destruenti e compressivi propri dei tumori solidi in quan-

to l'invasione mieloblastica ha carattere più diffuso, con aggregati cellulari di dimensioni microscopiche.

E' stato osservato da diversi AA.<sup>13 21 26</sup> che i mieloblasti della massa tumorale, spesso frammisti ad eosinofili, appaiono morfologicamente più immaturi ed atipici di quelli che, prima o poi, si rinvencono nel sangue periferico e nel midollo dello stesso paziente.

L'istogenesi del processo rimane oscura. E' stata rilevata una certa analogia del mieloblastoma con la leucemia sperimentale da virus in certi animali, per esempio nel topo, che spesso inizia come tumore solido<sup>27</sup>. Si è prospettato anche che il binomio mieloblastoma/leucemia mieloide acuta sia in qualche modo simmetrico a quanto si osserva in certe forme di linfoma, precedute, accompagnate o seguite da un quadro di leucemia linfatica<sup>5</sup>.

Per i casi ad esclusivo interessamento osseo con contemporaneo quadro leucemico midollare è stata formulata l'ipotesi di una diffusione del processo attraverso i canali haversiani<sup>9</sup>. La genesi delle altre forme di mieloblastoma potrebbe essere invece legata all'influenza di fattori microambientali extramidollari sulle cellule staminali circolanti.

E' noto infatti che anche nel sangue periferico dell'uomo normale circolano cellule staminali mielopoietiche, sia totipotenti che

« committed », in grado di colonizzare nel midollo osseo. Si può prospettare la possibilità che in condizioni particolari la loro colonizzazione avvenga anche in altre sedi, dando origine a cloni granulocitopoietici dotati di una certa autonomia rispetto al midollo. Tale relativa autonomia funzionale dei cloni eterotopi trova conferma, p. es., in quei casi di LMC in cui la trasformazione blastica di focolai extramidollari (splenici, linfonodali) precede anche di mesi la crisi blastica midollare<sup>15 21</sup>.

Nei mieloblastomi, la cui insorgenza precede l'evidenziazione clinica della LMA, si potrebbe ipotizzare che cellule staminali circolanti, « committed » per la granulocitopoiesi, trovino in una sede extramidollare condizioni microambientali capaci di promuoverne la trasformazione neoplastica. Solo in un secondo tempo si verificerebbe la loro colonizzazione nel midollo. Quale ipotesi alternativa, si potrebbe prospettare che in alcuni pazienti il clone neoplastico incontri per un certo tempo, a livello midollare, fattori microambientali che ne rallentano l'espansione mentre esso troverebbe in altre sedi condizioni preferenziali per il proprio accrescimento. Avremmo cioè in questi casi una manifestazione in grado estremo dello stesso meccanismo che certamente opera in quei mieloblastomi che insorgono contemporaneamente o durante il decorso di una LMA.

## SUMMARY

The authors report a case of acute myeloblastic leukemia which at the onset was characterized by a granuloblastic mediastinal tumor, without the appearance of a blastic population in the peripheral blood. The diagnosis was allowed by the cytological and cytochemical study of the pleural effusion. The autopsy confirmed the inva-

sion of several organs by the myeloid malignant cells.

The authors describe the clinical and histopathological characteristics of the disease. They point out that the histogenesis of this case and others similar ones reported in the literature remains obscure. The possibility is suggested that microenvironmental factors may have a critical role in facilitating the in situ proliferation of circulating blast cells with formation of solid tumor masses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Austin J. H. M.: *Chloroma report of a patient with unusual rib lesions*. Radiology, 93, 671, 1969.
2. Brugo E. A., Marschall R. B., Riberi A. M., Pautasso D. E.: *Preleukemic granulocytic sarcomas of the gastrointestinal tract. Report of two cases*. Am. J. Clin. Pathol. 68, 616, 1977.
3. Comings D. E., Fayen A. W., Carter P.: *Myeloblastoma preceding blood and marrow evidence of acute leukemia*. Cancer, 18, 253, 1965.
4. Demaray M. J., Coladonato J. P., Parker J. C., Rosomoff H. L.: *Intracerebellar chloroma (granulocytic sarcoma) a neurosurgical complication of acute myelocytic leukemia*. Surg. Neurol., 6, 353, 1976.
5. Editorial: *Chloroma confusion*. Lancet, 11, 1099, 1973.
6. Ewald O.: *Die leukemische reticuloendotheliose*. Deutsch. Arch. Klin. Med., 142, 222, 1923.
7. Gralnick H. R., Dittmar K.: *Development of myeloblastoma with massive breast and ovarian involvement during remission in acute leukemia*. Cancer, 24, 746, 1969.
8. Grande M., Maricchia R., D'Amico C., Specchia G., Troccoli G., Liso V.: *Mieloblastoma in corso di leucemia acuta mieloblastica*. Atti Soc. It. Emat., 2, 79, 1976.
9. Kojima M., Kikuta K., Dazai A.: *Tumor-forming leukemia*. J. Exp. Med., 81, 256, 1963.
10. Krishnamurthy M., Nusbacher N., Elguezabal A., Seligman B. H.: *Granulocytic sarcoma of the brain*. Cancer, 39, 1542, 1976.
11. Laszlo J., Grode H. E.: *Granulocytic leukemia and reticulum cell sarcoma*. Cancer, 20, 545, 1967.
12. Lieberman P. H., Rosvoll R. V., Ley A. B.: *Extramedullary myeloid tumours in primary myelofibrosis*. Cancer, 18, 727, 1965.
13. Liu P. L., Ishimaru T., McGregor D. H., Okada H., Steer A.: *Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949-1969*. Cancer, 31, 948, 1973.
14. Long J. C., Mihm M. C.: *Multiple granulocytic tumors of the skin. Report of six cases of myelogenous leukemia with initial manifestations in the skin*. Cancer, 39, 2004, 1977.

15. Longo D. L., Whang-Peng J., Jaffe E., Taichet I., Young A. C.: *Myeloproliferative syndromes: a unique presentation of chronic myelogenous leukemia (CLM) as a primary tumor of bone*. Blood, 52, 793, 1978.
16. Lowenbraun S., Sutherland J. C., Feldman M. J., Serpick A. A.: *Transformation of reticulum cell sarcoma to acute leukemia*. Cancer, 27, 579, 1971.
17. Lusher J. M.: *Chloroma as a presenting feature of acute leukemia*. Amer. J. Dis. Child., 108, 62, 1964.
18. Mason T. E., Demaree R. S., Margolis C. I.: *Granulocytic sarcoma (chloroma), two years preceding myelogenous leukemia*. Cancer, 31, 423, 1973.
19. Meyer R. J., Cuttner J.: *Central nervous system involvement at presentation in the chronic phase of chronic myelogenous leukemia in childhood*. Cancer 42, 305, 1978.
20. Mullin B. R., Harris J. W.: *Chloroma (granulocytic sarcoma)*. Am. J. Med. Sci., 264, 415, 1972.
21. Pascoe H. R.: *Tumors composed of immature granulocytes occurring in the breast in chronic granulocytic leukemia*. Cancer 25, 697, 1970.
22. Rappaport H.: *Tumor of the hematopoietic system*. In: *Atlas of Tumor Pathology*, Sec. 3, Fac. 8, p. 239. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1966.
23. Reardon G., Moloney W. C.: *Chloroma and related myeloblastic neoplasms*. Arch. Intern. Med., 108, 864, 1961.
24. Ross P. R.: *Chloroma and chloroleukemia*. Am. J. Med. 18, 671, 1955.
25. Sears H. F., Reid J.: *Granulocytic sarcoma. Local presentation of a systemic disease*. Cancer, 37, 1808, 1976.
26. Seo I. S., Hull M. I., Pak H. Y.: *Granulocytic sarcoma of the cervix as a primary manifestation. Case without overt leukemic features for 26 months*. Cancer, 40, 3030, 1977.
27. Siegler R.: *Pathology of murine leukemias*. In: Rich M. A. (Ed.): *Experimental leukemia*, pag. 51. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1968.
28. Storti E., Perugini S.: *La mielofibrosi idiopatica*. Atti XXI Congr. Nazionale Soc. It. Ematol., Modena, 1967. Ed. Viscontea, Pavia 1969.
29. Wiernik P. H., Serpick A. A.: *Granulocytic sarcoma (Chloroma)*. Blood, 35, 361, 1970.

---

V. SILINGARDI, Aiuto universitario - T. ARTUSI, Assistente Universitario - G. TORELLI, Assistente universitario - M. FEDERICO, Assistente universitario supplente dell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica dell'Università di Modena.

Per richiesta di estratti scrivere a: Prof. V. Silingardi, Viale L. A. Muratori, 171 - 41100 Modena (Italy).