

UTILITA' DELLA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE NELLO STUDIO DEL MIDOLLO OSSEO DI PAZIENTI AFFETTI DA HAIRY CELL LEUKEMIA

Federico M., Frassoldati A., Piccinini L., Davolio Marani S.[^], Bonacorsi G., Silingardi V.

Cattedra Patologia Medica, [^]Istituto di Radiologia. Universita' di Modena

La Hairy cell leukemia (HCL) e' una rara emopatia caratterizzata dalla proliferazione di tipiche cellule mononucleate (hairy cells - HCs) che infiltrano diffusamente la milza ed il midollo osseo, determinando splenomegalia e pancitopenia (in particolare neutro e monocitopenia). Dopo la prima segnalazione di Quesada (1), numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia terapeutica dell'Interferone (IFN) nella HCL (2-4). Nella maggior parte dei pazienti, l'IFN determina, gia' dopo poche settimane, una normalizzazione della crasi ematica periferica, una riduzione dell'infiltrato midollare e una diminuzione del volume splenico. La variazione dell'entita' del coinvolgimento midollare rappresenta uno dei piu' importanti criteri di valutazione dell'efficacia del trattamento. Per tale motivo la biopsia osteomidollare (BOM) e' a tutt'oggi una indagine fondamentale per monitorare la terapia di questi pazienti. Nel 1987 Thompson (5) ha analizzato con la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) il midollo osseo di 5 pazienti affetti da HCL, dimostrando che esiste una correlazione fra quadro RMN e grado di infiltrazione midollare definito con la BOM. Anche noi (6) in uno studio su 10 pazienti affetti da HCL e trattati con IFN, abbiamo confermato l'utilita' dell'indagine RMN per la valutazione del grado di infiltrazione midollare. Riportiamo ora i risultati di uno studio piu' ampio, condotto su 15 pazienti adulti affetti da HCL ed in trattamento con IFN.

Materiali e metodi

Abbiamo eseguito un esame RMN del midollo osseo ed una BOM in 15 pazienti affetti da HCL. Sei pazienti sono stati esaminati prima di iniziare il trattamento con IFN e 9 pazienti sono stati studiati a diverso intervallo dall'inizio della terapia. In 3 dei 15 casi BOM e RMN sono stati eseguiti piu' volte, a 3 mesi di distanza l'uno dall'altro, prima e durante la terapia con IFN. Il grado di infiltrazione midollare da parte della popolazione leucemica e' stato espresso in percentuale, sia sulla biopsia che all'indagine RMN: 0 % (midollo normale senza infiltrazione), 100% (sostituzione completa). La BOM veniva effettuata alla cresta iliaca con ago di Jamshidi. I preparati istologici sono stati allestiti secondo le tecniche di comune impiego ed esaminati da uno degli autori (B.G.). Tutti gli esami RMN sono stati eseguiti con un apparecchio SIGMA da 1,5 Tesla (General Electric, Milwaukee, USA). Sono stati esaminati femori, bacino e rachide lombare, con un campo di vista contemporaneo di 40 cm. Sono state effettuate sequenze ponderate in T1 con TR di 800 ms e TE di 20 ms. Il piano di scansione (spessore 1 cm ed interspazio di 5 mm) maggiormente utilizzato e' stato quello coronale, mentre quello sagittale e' stato riservato allo studio del rachide lombare. L'infiltrazione neoplastica all'RMN si traduce sempre con una riduzione del segnale ed e' piu' evidente nelle aree di midollo grasso che presentano in condizioni normali un alto segnale. La valutazione del grado di infiltrazione leucemica e' stata eseguita fondamentalmente sul bacino e sui femori, e solo marginalmente sul rachide lombare. Negli adulti infatti il midollo osseo dei corpi vertebrali ha ancora un elevato contenuto di midollo emopoietico, mentre femori e bacino contengono in prevalenza midollo giallo (7). Le immagini sono state esaminate separatamente da due revisori, che hanno espresso un giudizio sul

grado di infiltrazione senza essere a conoscenza del risultato della BOM.

Risultati

Nella Tab.I sono riportati i risultati del confronto fra esami istologici e quadri RMN nei 12 pazienti che sono stati esaminati una sola volta. La percentuale di infiltrazione leucemica del midollo osseo appare notevolmente simile alle due indagini, con una differenza di valutazione inferiore al 10 % nella maggior parte dei casi. Il grado di compromissione midollare rilevato con la RMN appare mediamente del 10-15% piu' marcato. Tre pazienti hanno eseguito i due accertamenti prima di iniziare la terapia con IFN e successivamente ogni tre mesi (Tab.II). Anche in questi casi appare evidente la concordanza fra diminuzione dell'infiltrato e variazione del reperto RMN. Solo in un caso si e' registrato, al terzo mese di terapia con IFN, una marcata discrepanza tra i due esami. La BOM evidenziava una lievissima infiltrazione leucemica (< 5%) ed una marcatissima iperplasia eritropoietica, con remissione completa periferica. La RMN forniva invece un quadro di diffusa riduzione del segnale, indice di una sostituzione delle aree di midollo giallo da parte di tessuto cellulare. Un nuovo controllo, eseguito dopo tre mesi, ha evidenziato alla RMN un segnale uniformemente ridotto ed all'esame istologico una estesa sostituzione midollare.

Discussione

Le componenti anatomiche del midollo osseo sono facilmente distinguibili ad una indagine RMN per il diverso segnale prodotto dalle molecole di lipidi (alto segnale) e da quelle di acqua (basso segnale). Per tale motivo la RMN risulta estremamente efficace nell'individuare fenomeni infiltrativi neoplastici nelle aree di midollo giallo, in quanto determinano un aumento della cellularita' con una apprezzabile riduzione di segnale. Cio' e' stato verificato nelle leucemie acute (8), in alcune malattie mieloproliferative croniche (9) e nei linfomi maligni (10). Daffner in uno studio su 50 pazienti con neoplasia primitiva o secondaria interessanti il midollo osseo ha riscontrato una sensibilita' ed una specificita' della RMN, confermato da un esame biptico mirato, nel 100% dei casi esaminati (11). In uno studio condotto da Shields (10) su 31 casi di linfoma maligno la RMN e' risultata piu' sensibile della BOM, avendo documentato la presenza di una infiltrazione del midollo osseo anche in 4 casi risultati inizialmente negativi all'istologia. Anche la probabilita' di reperti falsamente positivi appare molto bassa, inferiore al 0,1% secondo Ludwig (12). Nella HCL la RMN appare particolarmente utile in considerazione del carattere spesso irregolare dell'infiltrazione neoplastica del midollo osseo, tale da poter sfuggire ad un esame istologico su un limitato campione di tessuto. Thompson (5) e noi stessi (6) abbiamo verificato una notevole concordanza fra reperto istologico ed RMN in pazienti affetti da tale patologia. Il presente studio, condotto su un piu' ampio numero di casi, ha ulteriormente confermato tali osservazioni, sottolineando anche l'estrema sensibilita' della metodica. Solo in un caso abbiamo notato una notevole discordanza tra reperto RMN e BOM. Tale discrepanza potrebbe forse essere attribuita alla forte iperplasia eritroide riscontrata istologicamente, ma piu' probabilmente alla infiltrazione leucemica ancora presente ma non rilevata alla BOM, casualmente eseguita in zona di iperplasia rigenerativa. Questa interpretazione sarebbe suffragata, oltre che dal meccanismo d'azione dell'IFN nell'HCL (che difficilmente determina variazioni rapide del grado di infiltrazione midollare), dal successivo controllo istologico eseguito dopo altri tre mesi di trattamento, che ha documentato nuovamente una estesa infiltrazione neoplastica.

La RMN inoltre appare di notevole interesse per la possibilita' di mirare

il prelievo biptico su zone sospette e per la possibilita' di analizzare contemporaneamente vaste aree di tessuto, oltre che per monitorare con mezzi non invasivi la risposta al trattamento (anche se per un giudizio definitivo e' opportuno ancora associare l'esame istologico).

Bibliografia

1. Quesada JR., Reuben J., Manning JT et al: Alpha interferon for the induction of remission in hairy cell leukemia. N.Engl,J.Med.,1984; 310:15-20.
2. Federico M.,Chisesi T.,Lauria F. et al.: Human lymphoblastoid interferon as initial therapy in hairy cell leukemia. A multicenter study in non splenectomized patients. Brit. J. Haematol, 1989, (in press)
3. Glaspy JA., Jacobs AD., Golde DW.: The UCLA experience with type I interferon in hairy cell leukemia. Leukemia,1987; 1:323-325.
4. Catovsky D., Quesada JR., Golomb HM.: Giudelines for the treatment of hairy cell leukemia. Leukemia,1987; 1: 405-406.
5. Thompson Ja.,Shields AF.,Porter BA et al.: Magnetic resonance imaging of bone marrow in hairy cell leukemia: correlation with clinical response to alpha interferon. Leukemia,1987; 1;315-316.
6. Silingardi V.,Davolio Marani S.,Federico M. et al.: Bone marrow infiltration in hairy cell leukemia after interferon therapy detected by magnetic resonance imaging. Eur J Cancer Clin Oncol,1988 (in press).
7. Federico M.,Magin R.,Swartz H et al.: Detection of bone marrow involvement in patients with cancer: what a role for MRI? Tumori, 1989 (in press)
8. Moore SG., Gooding CA., Brasch RC et al.: Bone marrow in children with acute lymphocytic leukemia: MR relaxation time. Radiology,1986;160:237-240.
9. Porter BA., Shields AF., Olson D.: Magnetic resonance imaging of bone marrow disorders. Radiol Clin North Am, 1986;24:269-289.
10. Shields AF., Porter BA., Churchley S. et al.: The detection of bone marrow involvement by lymphoma using magnetic resonance imaging. J.Clin Oncol,1987;5:225-230.
11. Daffner RH., Lupetin AR., Dash N et al.: MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow. Am J Roentgenol,1986;146:353-358.
- 12.Ludwig H., Tscholakoff D.,Neuhold A.et al.: Magnetic resonance imaging of the spine in multiple myeloma. Lancet,1987;i:364-366.

Tabella I

Pz	Eta	Tp con IFN (mesi)	Percent.Infiltraz.Mid.	
			BOM	RMN
D.I.	65	6	20	15
G.L.	38	18	70	70
L.V.	55	12	80	75
I.A.	55	12	0	15
I.P.	54	18	0	30
T.L.	59	6	15	30
M.E	61	12	10	25
M.L.	45	18	60	50
B.P.	44	12	50	50
U.S	62	-	70	50
P.S.	37	-	90	100
P.D.	52	-	50	40

Tabella II

Pz.	Percentuale infiltrazione midollare (BOM/RMN)		
	Pre-IFN	3^mese	6^mese
N.M	90/100	5/80	90/100
C.G.	20/25	10/15	-
G.E.	50/60	5/30	0/20