

## **Granuloma eosinofilo e metastasi ossea di corionepitelioma: possibilità di errore nell'interpretazione istopatologica**

S. VALENTE, M. MARCHETTI, D. DE SALVIA, D. MARCHESONI

Molte sono le incertezze e le discordanze che si ricavano dalla letteratura in merito alla classificazione delle reticolo-endoteliosi (granuloma eosinofilo, Hand-Schuller-Christian, Letterer-Siwe), alle correlazioni tra esse esistenti ed alla loro definizione come entità nosologiche (<sup>1</sup>).

Altrettanto diversi appaiono i pareri in merito alla condotta terapeutica della malattia ed alla esatta valutazione prognostica (<sup>2</sup>).

Il primo caso riportato dalla letteratura di reticolo-endoteliosi fu quello descritto da Finzi nel 1929 con il nome di « mieloma eosinofilo circoscritto ». Dopo il 1940 furono numerose le osservazioni dei vari AA. con quadri ed interpretazioni eziopatogenetiche diverse.

Tutti comunque sembrano concordi nell'affermare che le tre malattie sono varianti di uno stesso processo fondamentale riferibile ad un identico meccanismo patogenetico e cioè alla risposta del sistema reticolo-endoteliale ad un fattore sconosciuto.

È un dato di fatto che in molti casi la forma morbosa rimane misconosciuta mentre in altri casi esiste la possibilità di erronee interpretazioni. Tale eventualità si verificherebbe, come affermano alcuni AA., per il fatto che esistono molte similitudini tra le osteodistrofie fibrose, le lipoidosi ossee ed il granuloma eosinofilo per cui si presenterebbe a volte difficile, anche all'esame istologico, la diagnosi differenziale di tali forme morbose.

Il granuloma eosinofilo, che è una manifestazione morbosa caratterizzata istologicamente da una proliferazione granulomatosa del sistema reticolo-endoteliale associata ad infiltrazione di leucociti eosinofili più o meno intensa, colpisce non solo i più svariati segmenti ossei ma anche organi extrascheletrici; infatti oltre alle ossa ed alla cute esso è stato osservato nei polmoni (<sup>16</sup>), intestino, fegato, diaframma, milza, vagina, linfoghiandole (<sup>2,6,8,9,10</sup>), ecc. Comunque la localizzazione più frequente è lo scheletro con predilezione per le ossa piatte (cranio, coste, clavicola, scapole, cingolo pelvico), mentre assai meno frequentemente sono interessate le ossa lunghe.

Le localizzazioni possono essere monostotiche o solitarie come nella maggior parte dei casi descritti, oppure poliostotiche o multiple od addirittura di tipo sistemico (<sup>1,3,5,6,8,9,10,12,13,20,21</sup>). Sono state infatti osservate fino a 40 localizzazioni simultanee o sviluppatasi successivamente. La localizzazione costale è considerata rara (<sup>13</sup>).

Interessante ci sembra il caso di seguito riportato per una serie di motivi: sia per la localizzazione costale duplice della malattia, sia per il manifestarsi di tale quadro morboso in una paziente già affetta da corionepitelioma e già trattata per 3 anni con chemioterapia antitumorale, sia per la tendenza all'accrescimento tumultuoso dei focolai, sia per la sua scoperta, del tutto accidentale, essendo la forma stessa asintomatica.

\* Clinica Ostetrico-Ginecologica dell'Università di Padova (Direttore: prof. A. Onnis).  
Comunicazione alla Riunione della Società Triveneta di Ostetricia e Ginecologia - Montebelluna, 9 maggio 1976.

Interessante altresí ci sembra anche per la diffusione metastatica linfonodale ed ossea della malattia (corionepitelioma) di per sé poco frequente (rispettivamente di circa 6% e 1% secondo alcuni AA. <sup>(21,22,23)</sup>, e per i quadri istologici ottenuti dalle biopsie eseguite, che, come meglio si dirà piú avanti, erano perfettamente sovrapponibili a quelli del granuloma eosinofilo.

### CASO CLINICO

Si tratta di una paziente (B.L. a. 23, c.c. 942/76) già ricoverata diverse volte nella nostra Clinica da quando nel 1973 fu diagnosticato un corionepitelioma in seguito alla prima gravidanza abortiva al 2° mese.

Il primo ricovero nella nostra Clinica avviene dopo la diagnosi di corionepitelioma fatta in altra sede. Durante tale ricovero e nei successivi la paziente è stata sottoposta a cicli ripetuti di monochemioterapia loco-regionale e sistemica con Ametopterina (MTX mg 205) e quindi polichemioterapia sistemica con lo stesso farmaco (MTX 90+60+150) in associazione ad altri farmaci chemioterapici antitumorali (Actinomicina D mg 2,5+2,5+2,5). Dopo poco piú di un anno dalla diagnosi la paziente fu sottoposta a laparostereotomia totale per la persistenza di nodo corionepiteliomatoso sulla parete anteriore dell'utero. Nell'ultimo ricovero del 7-1-76, programmato per ulteriore ciclo di chemioterapia antitumorale (MTX mg 40), in seguito a radiografia del torace (Figg. 1-2-3), prevista tra gli accertamenti routinari, viene rilevata una modificazione rispetto al precedente esame del 9-9-75, consistente nella comparsa di una estesa zona di osteolisi dell'estremo osseo anteriore della seconda costa di sinistra. Un'altra estesa zona di osteolisi interessa la quinta costa di destra a livello ascellare anteriore. In corrispondenza di quest'ultima si osserva una grossa raccolta extrapleurica che sporge verso il polmone.

L'esame istologico eseguito sul materiale di biopsia effettuata nelle zone di rare-

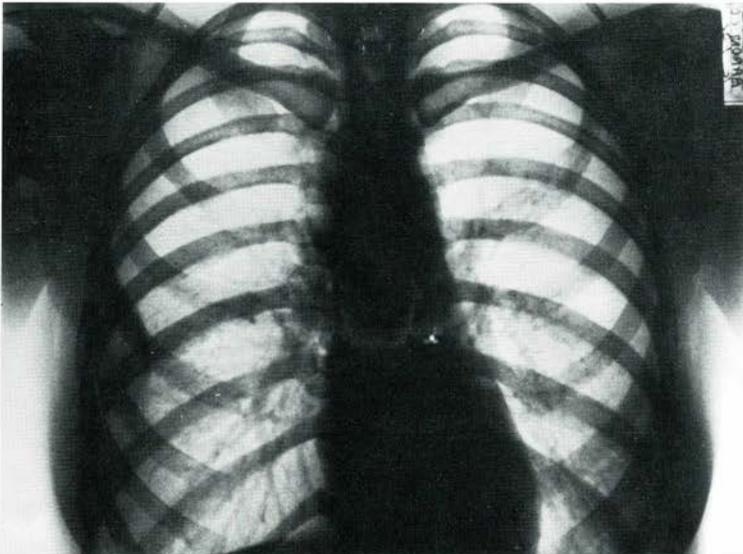


FIG. 1.

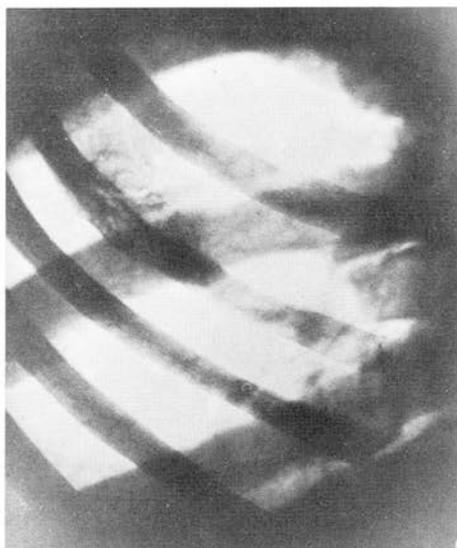


FIG. 2.



FIG. 3.

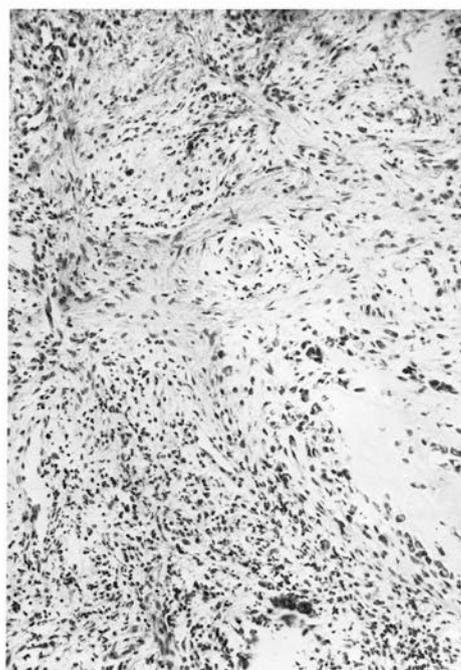


FIG. 4.

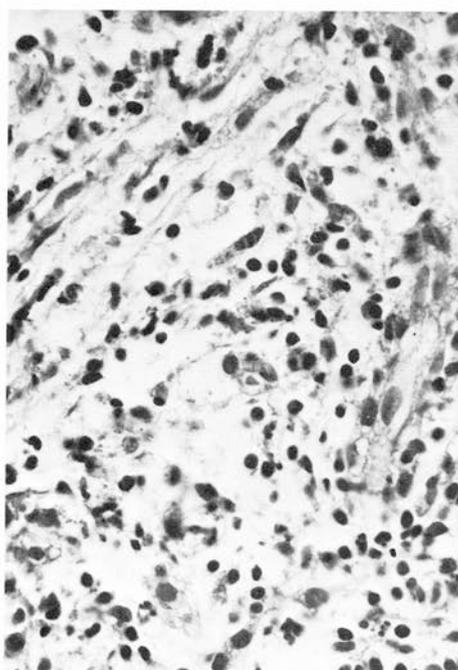


FIG. 5.

fazione ossea, riporta la diagnosi di granuloma eosinofilo (Figg. 4-5-6). Con il successivo ricovero del 23-3-76, durante il quale sono eseguiti ulteriori accertamenti, si evidenzia con la radiografia del torace una maggiore estensione della disostosi della seconda costa di sinistra e della quinta di destra. I radiogrammi delle altre parti dello scheletro escludono la presenza di nuove aree osteolitiche. Con il medesimo esame diagnostico viene segnalato anche l'aumento della raccolta extrapleurica in corrispondenza della zona di rarefazione ossea.

La paziente in tutto l'arco di tempo che va dalla diagnosi all'exitus, che avviene nell'aprile del 1977, è sottoposta continuamente a chemioterapia antiblastica ciclica.

Nel maggio del 1976 si ha la comparsa di una tumefazione a carico del linfonodo sovraclaveare sinistro.

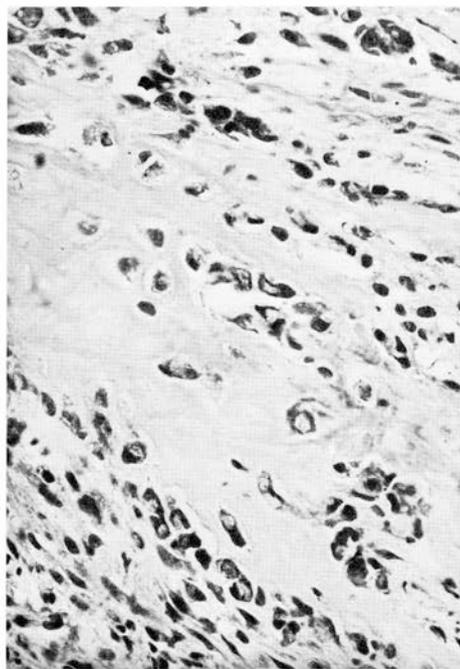


FIG. 6.

Il referto istologico della biopsia eseguita in tale sede è il seguente: « frammento costituito da un tessuto fibroso infiltrato da numerosi elementi linfoplasmocitari e granulocitari specie di tipo eosinofilo commisti a fibroblasti ed istiociti in attività macrofagica. Isolatamente dispersi tra gli elementi suddescritti si rinvencono isolate e voluminose cellule di aspetto sinciziale caratterizzate da un ampio citoplasma intensamente acidofilo e da uno o più nuclei notevolmente ipercromici ed assai spesso in attività cariocinetica, anche atipica ».

La diagnosi conclusiva è quindi di « metastasi linfonodale di corionepitelioma con estesi fenomeni di flogosi reattiva a carattere granulomatoso ».

## DISCUSSIONE

Il granuloma eosinofilo delle ossa è una lesione di tipo osteolitico ad andamento quasi sempre benigno<sup>(4)</sup>. Come già detto in precedenza molti AA. fanno rientrare tale quadro morboso nelle istiocitosi X, intendendo raggruppare sotto tale denominazione le tre forme di reticolo-endoteliosi (malattia di Letterer-Siwe, Hand-Schuller-Christian, granuloma eosinofilo) che hanno alcuni punti in comune, quali gli aspetti istopatologici, l'evoluzione e la transizione di una forma nell'altra.

Pur tuttavia non tutti gli AA. concordano su tale impostazione, in quanto la parte occupata dal granuloma eosinofilo è ancora oggetto di discussione. Infatti se è vero che lo studio istologico, la somiglianza di alcune immagini radiologiche, l'associazione di diabete insipido, l'esistenza di localizzazioni extraossee fanno ravvicinare il granuloma eosinofilo alle altre due malattie, è anche vero il fatto che quest'ultimo ne rappresenta la forma più benigna<sup>(17)</sup>. Il comune legame sarebbe costituito oltre che dalla patogenesi comune, dal substrato istologico che consiste in una proliferazione degli elementi reticolo-istocitari. Pur tuttavia il quadro clinico è sostanzialmente diverso e per tale ragione, fin quando restano sconosciuti i fattori etiopatogenetici<sup>(18)</sup>, è conveniente mantenere la distinzione delle tre forme morbose.

Il granuloma eosinofilo è una malattia che colpisce tutte le età<sup>(1, 2, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 19)</sup> anche se con maggior frequenza i bambini e gli adolescenti. Secondo alcuni<sup>(7)</sup> esisterebbe una correlazione tra età e tipo di osso interessato, nel senso che al di sotto di 20 anni l'incidenza è pressoché uguale nelle ossa piatte e lunghe, mentre al di sopra di tale età vi è prevalenza per le localizzazioni alle ossa piatte. Contrastanti appaiono le opinioni sulla distribuzione delle lesioni nei due sessi; secondo alcuni<sup>(12, 16, 17, 19)</sup> sarebbe dimostrata una certa predilezione per il sesso maschile, mentre non è stato segnalato nessun caso di familiarità o di ereditarietà<sup>(19)</sup>.

Da un'ampia casistica di AA. statunitensi<sup>(6, 7)</sup> si rileva una netta prevalenza per i soggetti di razza bianca.

Per quanto riguarda l'etiopatogenesi di tale quadro morboso, essa è tuttora oggetto di studio, essendo sconosciuta.

In passato un certo favore aveva goduto la teoria etiopatogenetica traumatica; oggi essa è solo considerata come una causa concomitante che concorre a rivelare una lesione già preesistente. Anche la etiologia infettiva (batterica, virale), la diatesi eosinofila costituzionale familiare, hanno perduto sostenitori<sup>(2, 4, 12, 16)</sup>.

L'ipotesi che allo stato attuale sembra più attendibile è quella che inquadra il granuloma eosinofilo tra i fenomeni di iperergia locale nei confronti di una affezione a carattere generale, in base alla comune nozione secondo la quale la eosinofilia costituisce un indice di reazione allergica dell'organismo.

Per quanto riguarda la sintomatologia non ne esiste una specifica per l'affezione, variando il quadro clinico a seconda della localizzazione dei focolai granulomatosi. I sintomi generali possono essere modesti e per nulla patognomonici (astenia, pallore, lievi rialzi termici, dolenzia diffusa). L'esame clinico può evidenziare solo lesioni superficiali; è evidente quindi che né la sintomatologia né l'esame clinico possono indirizzare verso una diagnosi precisa.

D'altra parte anche il quadro radiologico non è sufficiente da solo a fornire gli elementi per una diagnosi esatta, per cui questa si basa esclusivamente sul reperto istologico. Ma, come detto in precedenza, difficile può essere l'interpretazione istopatologica. Nel nostro caso infatti, come risulta dalla Fig. 5, appare chiara la scomparsa delle trabecole ossee e la sua sostituzione da parte di un tessuto inten-

samente ricco di cellule con elementi disposti a costituire grossolane travate alterate con altre di apparenza reticolare. Nella successiva Fig. 6 si nota che l'aspetto compatto di alcune aree del preparato è dovuto ad una massiva essudazione di granulociti eosinofili che maschera quasi completamente il tessuto reticolare di sostegno; notevole appare dappertutto la tendenza istiocitaria delle cellule reticolari. Rimangono tuttavia ben visibili le sezioni. Tale quadro istologico potrebbe quindi indurre l'istologo a formulare la diagnosi di granuloma eosinofilo.

Se si osservano invece i preparati ottenuti dalla biopsia linfonodale si riscontrano elementi giganti sinciziali che potrebbero essere espressione di metastasi midollare di corionepitelioma, mentre l'estesa reazione granulomatosa eosinofila perfettamente sovrapponibile a quella delle biopsie ossee, dove essa è prevalente, può essere invece rappresentata da un processo reattivo a necrosi di elementi neoplastici in seguito alla terapia antitumorale.

Concludendo, la diagnosi di granuloma eosinofilo è difficile poiché esiste la possibilità di erronee interpretazioni; si è detto anche che il granuloma eosinofilo non è altro che un fenomeno di iperergia locale nei confronti di una affezione a carattere generale, in base alla comune nozione secondo la quale la eosinofilia costituisce un indice di reazione allergica dell'organismo.

Il caso sopracitato sarebbe stato un chiaro esempio di falsa interpretazione di granuloma eosinofilo dell'osso senza l'esame comparativo dei preparati della biopsia linfonodale che ha dato la possibilità di formulare la diagnosi esatta di diffusione metastatica ossea ed extraossea di corionepitelioma.

#### RIASSUNTO

Il granuloma eosinofilo è una entità morbosa di difficile interpretazione. Il caso presentato di corionepitelioma è un esempio della possibilità di errore nell'interpretazione istopatologica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Virenque J., Pasquie M., Gaubert J.: *Presse Méd.*, 58, 2304, 1960. - 2. Pennino P.: *Il Policlinico (Sez. Pratica)*, 70, 1136, 1963. - 3. Posarelli S.: *Min. Chir.*, 16, 808, 1961. - 4. Maggi G.C., Grassi E.: *Min. Med.*, 51, 2801, 1960. - 5. Coppola A., La Paglia G.: *Rif. Med.*, 83, 101, 1969. - 6. Fabris F., Vaccarino A., Morassutti-Indovina M.P., Longo P.: *Min. Med.*, 191, 1728, 1966. - 7. Sbarbaro J.L., Francis K.C.: *J.A.M.A.*, 178, 706, 1961. - 8. Salvini A.: *Arch. Ital. Chir.*, 86, 329, 1960. - 9. Ravaglia M., Marini G.: *Min. Med.*, 52, 3527, 1961. - 10. De Kraker J., Voute P.A., Van Putten W.J., Delemarre M.: *Ned. T. Geneesk.*, 118, 1397, 1974. - 11. Turiaf J., Basset F.: *Min. Med.*, 58, 1074, 1967. - 12. Fugazzola P.: *Min. Med.*, 64, 4115, 1973. - 13. Maggi G.C., Grassi E.: *Min. Med.*, 52, 1848, 1961. - 14. Fevre M., Milani T.: *Rev. Chir. Orthop.*, 48, 525, 1962. - 15. Padua S.: *Arch. Putti*, 18, 359, 1963. - 16. Maconi F.: *Rif. Med.*, 49, 1409, 1960. - 17. Balli L.: *Ann. Rad. Diagn.*, 21, 238, 1949. - 18. Casuccio C.: *Osteopatie rare*, Rizzoli Ed., Bologna 1949. - 19. Guerzoni L.P., Modena M.: *Chir. Org. Mov.*, 52, 343, 1963. 20. Green W.T., Farber S.: *J. Bone Joint Surg.*, 24, 499, 1942. - 21. Rutledge F.D., Boronow R., Warton J.T.: *Gynecologic oncology*, 139/156, 1976. - 22. Goldstein D.P.: *J.A.M.A.*, 220, 209, 1972. - 23. Teoh E. S., Ratnam S.S.: *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 50, 247, 1971.