

## DIAGNOSTICUL MICROSCOPIC ȘI SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A LIMFOAMELOR NODULARE

G. Simu, A. Fazekas, I. Gábos, L. Vojth, Niculina Tănăsescu,  
Eugenia Onea

Una din contribuțiile capitale ale anatomiei patologice la progresul general al patologiei în ultimii ani este concepția după care tumorile maligne ale țesuturilor limfatice, *limfoamele maligne*, reprezintă forme particulare de neoplazii. Ele sînt expresia unor reacții imune prelungite blocate într-un anumit stadiu al desfășurării lor, rezultatul escaladării proliferării celulare caracteristice reacției imune într-o proliferare neoplazică. De aici denumirea de *procese limfoproliferative* sau *imunoproliferative* propusă de *Lukes și Collins* (1974) pentru aceste leziuni.

Concomitent au fost imaginate noi clasificări care punînd în acord terminologia anatomopatologică cu rezultatele cercetărilor moderne de imunologie, au reușit să dea o caracterizare mai diferențiată a diferitelor forme de limfom, fapt cu deosebită importanță prognostică și terapeutică. În acest sens se remarcă în special clasificările lui *Rappaport* (1966), *Lukes și Collins* (1974) sau *Lennert* (1975) pentru limfoamele comune, ne Hodgkiniene și clasificarea lui *Lukes și Butler* (1966) în modificarea comitetului de nomenclură din *Rye* (1966) pentru limfoamele Hodgkin.

În cazul limfoamelor comune, în special *Rappaport* (1966) a subliniat importanța surprinderii lor într-un stadiu nodular, cînd proliferarea neoplazică nu interesează decît parțial structura organului limfoid. Acest stadiu implică o leziune timpurie și care evoluează mai lent, presupunînd implicit un prognostic mai favorabil și un tratament mai blind. Deși foarte probabil un stadiu obligator de debut al oricărui limfom, aspectul nodular, nu este surprins în formele de limfom cu evoluție rapidă, fiind excepțional, de exemplu la copii. Deși reprezintă și o variantă a tipului cu predominanță limfocitară de limfom Hodgkin, nu se atribuie o semnificație deosebită formei nodulare a acestui limfom (*Kaplan*, 1980).

Importanța practică a recunoașterii limfoamelor nodulare ne-a determinat să studiem mai atent condițiile tehnice optime și criteriile microscopice cele mai adecvate stabilirii diagnosticului acestor leziuni.

## Material și metodă

Din materialul examinat în laboratorul nostru în ultimii 3 ani s-au reținut 124 cazuri în care s-a stabilit diagnosticul de limfom malign pe piese fixate în formol neutru 12 % sau lichid Herovici (alcool 96 % 65 ml, cloroform 20 ml, formol concentrat 10 ml, acid acetic 5 ml) și colorate, după includere în parafină și secționare, cu hematoxilină-eozină, tricrom van Gieson pentru fibre conjunctive, impregnare argentică Gömöri pentru fibre reticulare, verde metil-pironină Brachet pentru acizi nucleici și Hotchkiss-Mac Manus PAS pentru mucopolizaharide neutre.

## Rezultate

Utilizarea metodologiei menționate a permis stabilirea diagnosticului de *limfom comun* în 63 cazuri, care au prezentat următoarele tipuri microscopice în ce privește extensiunea leziunilor, ca și natura sau gradul de diferențiere ale celulelor neoplazice, în conformitate cu criteriile lui Rappaport (*Rappaport*, 1966; *Nathwani* și colab., 1978):

Limfoame nodulare	11
limfocitare (aparent) bine diferențiate	2
limfocitare puțin diferențiate	9
histiocitare	—
mixte	—
Limfoame difuze	52
limfocitare bine diferențiate	10
limfocitare puțin diferențiate	27
histiocitare	13
mixte	2

## Discuții

Experiența acumulată cu ocazia studiului acestor cazuri permite recomandarea următoarelor condiții tehnice și criterii de diagnostic microscopic al limfoamelor nodulare:

1. *Condiții tehnice.* În cazurile curențe de hipertrofii limfoganglionare se recomandă recoltarea, pe cât posibil, a unui ganglion cervical, integral, cu capsula intactă. O fixare de calitate se obține prin utilizarea lichidului Herovici timp de 24—48 ore. Este bine ca introducerea în fixator să fie precedată de secționarea piesei în sens longitudinal și executarea de amprente și froțiuni care se vor colora cu May-Grünwald-Giemsă.

O informație convenabilă se obține prin colorarea secțiunilor cu hematoxilină-eozină, tricrom van Gieson, impregnare argentică Gömöri, verde metil-pironină Brachet și Hotchkiss-Mac Manus PAS, fiecare din aceste metode avându-și importanța în stabilirea diagnosticului pozitiv și diferențial, ca și în tipizarea corectă a limfomului nodular.

2. *Criterii de diagnostic microscopic.* Diagnosticul de limfom nodular este stabilit în cazul unei proliferări celulare nodulare de cele mai multe ori evident atipică care tinde să șteargă structura normală a limfoganglionului, structură care mai persistă însă în unele porțiuni, mai ales în medulară. Proliferarea se face în majoritatea cazurilor pe seama foliculilor

limfatici care cresc în dimensiuni și se extind în regiunea subcorticală și medulară, devenind mai numeroși, de forme și dimensiuni variate și prezentând evidente tendințe de confluență. Este caracteristică subțierea și dispariția coroanei de limfocite adulte care delimitează în mod normal periferia foliculilor.

Sinusul cortical este obliterat în cea mai mare parte sau complet de expansiunea acestei proliferări, care poate infiltra și depăși capsula; mai rar, invazia țesuturilor pericapsulare produce apariția de noduli extracapsulari. Este foarte caracteristică dislocarea și fragmentarea rețelei de reticulină la nivelul nodulilor, cu condensarea ei la periferia lor; rețeaua de reticulină continuă însă să deseneze sistemul de capilare limfatice din zonele încă indemne, demonstrând caracterul nodular al leziunii.

Natura neoplazică a celulelor care formează nodulii, reiese din prezența atipiilor citologice din majoritatea cazurilor, în special din caracterul atipic al mitozelor. În alte cazuri, tocmai caracterul monomorf al proliferării atrage atenția asupra naturii leziunii. Este foarte caracteristică, de asemenea, lipsa figurilor de fagocitoză la nivelul nodulilor, aspect constant întâlnit în limfadenite.

În funcție de particularitățile citologice ale elementelor proliferate se apreciază natura limfocitară, histiocitară sau mixtă a limfomului nodular, care condiționează într-o măsură importantă evoluția acestei leziuni relativ mai benigne. Merită de remarcat faptul că, spre deosebire de clasificarea originală a lui *Rappaport* (1966) care recunoștea existența unei forme nodulare cu caracter limfocitar bine diferențiat, se consideră astăzi că toate formele nodulare limfocitare au un caracter puțin diferențiat, ceea ce nu contrazice prognosticul mai favorabil; formele aparent bine diferențiate sînt constituite de fapt dintr-o proliferare de celule cu dimensiuni identice cu cele ale limfocitelor normale sau puțin mai mari, dar prezentînd nuclei atipici, de formă neregulată, incizați, zbîrciți, cu cromatină neregulată. Întrucît această problemă nu este definitiv rezolvată, am utilizat termenul de limfom nodular limfocitar aparent bine diferențiat în 2 cazuri în care gradul înalt de diferențiere a celulelor neoplazice a fost confirmat de evoluția favorabilă (lipsa semnelor de recidivă după 3 ani de la tratament). Am fost reținuți în identificarea formei histiocitare sugestionați de faptul că determinările histioenzimatice și imunologice indică această formă ca fiind mult mai rară.

3. *Diagnosticul diferențial* trebuie făcut în primul rînd cu limfadenitele subacute și cronice de natură variată, infecțioasă (rujeolă, herpes, monocitoză) sau parazitară (toxoplasmoză) și imunoalergică (reacții postvacinale, diferite medicamente), caracterizate prin hiperplazie limfocitocitară difuză cu hipertrofia centrilor germinali și anumite tendințe de ștergere a structurii limfoganglionare; conservarea arhitecturii reticulice este un element esențial de diagnostic. În cazurile dificile, am urmat totdeauna sugestia lui *Ackerman* (1964) de a amîna cu cîteva luni stabilirea diagnosticului ferm de malignitate, această amînare în instituirea tratamentului nemodificînd esențial evoluția dar evitînd supunerea unui inocent tratamentului agresiv al limfomului (deși astăzi se știe că diagnosticul de limfom nodular are un prognostic relativ mai favorabil și necesită un tratament mai blind).

Identificarea unor forme particulare de limfadenită, cum sînt limfadenitele cronice cu histiocitoză sinusală sau cu reacție epiteloïdă și cele plasmocitare, ca și a leziunilor situate la limita dintre reacția imună și limfomul malign, numite în ultimul timp de *Lennert* și colab. (1979) pre-limfoame, cum sînt limfadenita angioimunoblastică (limfogranulomatoza X), limfadenita angiofoliculară Castleman (hamartomul limfoid), diferitele forme de boală cu lanțuri grele de imunoglobuline, leziunile limfoepiteliale de glandă salivară, lacrimală sau tiroïdă trebuie de asemenea avută în vedere.

4. *Importanța practică a diagnosticului de limfom nodular* este subliniată de mai multe observații care arată supraviețuire mai îndelungată, uneori vindecare, ca și intervale mai lungi lipsite de recidivă după aplicarea tratamentului (*Jones* și colab. 1973; *Quazi* și colab., 1976; *Mandard* și colab., 1977); chiar și persistența unor zone nodulare pe lângă cele difuze poate fi asociată cu o evoluție mai favorabilă (*Warnke* și colab., 1977). Sînt sugestive datele recente furnizate de *Gattiker* și colab. (1980) după care în 12 % din limfoamele nodulare s-au observat remisiuni spontane, în contrast cu mai puțin de 3 % în cazul limfoamelor difuze.

Evoluția este condiționată de tipul citologic al limfomului nodular. Formele limfocitare și chiar cele mixte (multe din ele probabil forme limfocitare pleomorfe) au o evoluție sensibil mai favorabilă decît cele difuze; în formele histiocitare evoluția se menține gravă, dar intrucitva mai lentă decît în corespondentele difuze. Implicit, tratamentul necesitat de formele nodulare este mai puțin agresiv (*Rosenberg*, 1979). Toate aceste considerații subliniază importanța diagnosticului microscopic corect al acestor leziuni, care, printr-o executare mai timpurie a biopsiei și prin perfecționarea anatomopatologului trebuie să fie făcut în aproape 50 % din cazurile de limfom malign (44 % pe materialul Centrului Medical al Universității Stanford publicat de *Jones* și colab., 1973, față de 17,5 % pe materialul nostru).

#### Bibliografie

1. *Ackerman L. V.*: Surgical Pathology, C. V. Mosby, St. Louis. 1974;
2. *Gattiker H. H., Wiltshaw E., Galton D.A.G.*: Cancer (1980), 45, 2627;
3. *Jones S. E., Fuks Z., Bull M., Kadin M. E., Dorfman R., Kaplan H. S., Smithers D. W.*: Cancer (1973), 31, 806;
4. *Kaplan H. S.*: Cancer (1980), 45, 2439;
5. *Lennert K.*: Eur. Div. Int. Soc. Haem. Milan (1975), 31, 193;
6. *Lennert K., Knecht H., Burkert M.*: Verhandl. Deutschen Gesellschaft Path. (1979), 170;
7. *Lukes R. J., Butler J. J.*: Cancer Res. (1966), 26, 1063;
8. *Lukes R. J., Collins R. D.*: Cancer (1974), 34, 1488;
9. *Mandard A. M., Tanguy A., Vernhes J. C., Abbattucci J. S., Mandard J. C.*: Bull. Cancer (1977), 64, 347;
10. *Mann R. B., Jaffe E. S., Berard C.*: Am. J. Path. (1979), 94, 105;
11. *Tathwani B. N., Kim H., Rappaport N., Solomon J., Fox M.*: Cancer (1978), 41, 303;
12. *Quazi L. N., DeVita V. T., Kun L.*: Cancer (1976), 39, 481;
13. *Rappaport H.*: Tumors of the hematopoetic system. Armed Forces Inst. Path., Washington, 1966;
14. *Rosenberg A.*: New Engl. J. Med. (1979), 301, 924;
15. *Warnke R. A., Kim H., Fuks Z., Dorfman R. F.*: Cancer (1977), 40, 1221.

Sosit la redacție: 5 februarie 1981

*G. Simu, A. Fazekas, I. Gábos, L. Vojth, Niculina Tănăsescu, Eugenia Onea*

## **MICROSCOPICAL DIAGNOSIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF NODULAR LYMPHOMAS**

The criteria for the microscopical diagnosis of nodular lymphomas, and — related to the biological significance of these lesions — the clinical, prognostic, as well as therapeutic implications resulting from the study of 11 such cases out of 63 cases of common malignant lymphomas are discussed.

The nodular lymphoma appears as an early form of the common diffuse lymphoma, having a more favourable prognosis and requiring a less aggressive therapy. Some technical conditions of collecting, processing and examination of the specimens are recommended.

---