

Disciplina de morfopatologie (cond.: conf. dr. G. Simu, doctor în medicină) a I.M.F. din Tirgu-Mureş şi Disciplina de histologie (cond.: prof. dr. Gioconda Dobrescu, doctor docent) a I.M.F. din Iaşi

OBSERVAȚII MICROSCOPICE ASUPRA UNOR LEZIUNI PROLIFERATIVE LIMFOID-VASCULARE CU TENDINȚĂ DE TRANSFORMARE NEOPLAZICĂ

G. Simu, L. Vojth, Marina Bârsu, A. Fazekas, Alexandra Bota-Chișu

Într-o lucrare anterioară (Simu, 1982), am încadrat într-o categorie particulară a leziunilor limfoproliferative cu tendință de transformare malignă, formele în care proliferarea limfatică este însoțită de o hiperplazie de vase mici, cum sînt limfadenopatia angioimunoblastică, granulomatoza limfomatoidă, hiperplazia angiofoliculară Castleman și formele de sarcom Kaposi asociate cu hiperplazie limfoidă. Ulterior și alți autori (Toccanier și Kapanci, 1983; Rywlin, 1985) au semnalat similitudinea

dintre aceste procese iar *Fauci* (1980) a sugerat că hiperplazia vasculară din granulomatoza limfomatoidă este expresia unei vasculite imune.

Actualitatea acestei probleme de imunopatologie ne-a determinat să studiem mai atent aspectele microscopice ale acestor leziuni și evoluția lor ulterioară. Întrucît o hiperplazie limfoid-vasculară similară se observă de multe ori și în nodulii limfatici regionali ai organelor cu cancer am studiat prin metode de microscopie convențională și electronică, ca și de imunofluorescență aceste modificări încercînd să surprindem amprenta unei reacții imune responsabile de geneza lor.

Material și metodă

Au fost studiate preparatele histologice colorate cu hematoxină-eozină, tricrom van Gieson, verde metil-pironină Brachet, PAS MacManus și impregnație argentică Gömöri provenind de la 9 bolnavi cu diagnosticul de limfadenopatie angioimunoblastică, 2 bolnavi cu granulomatoză limfomatoidă și 3 bolnavi cu hemangiosarcom Kaposi.

De asemenea, s-au recoltat, imediat după intervenția chirurgicală, nodulii limfatici axilari de la 15 bolnave cu carcinom mamar. Secțiuni la criostat au fost colorate cu albastru de toluidină sau au fost tratate cu ser antiimunoglobuline umane (IgG, IgM, IgA) marcat cu izotiocianat de fluoresceină (Institutul Cantacuzino București), în ultima eventualitate preparatele fiind examinate în lumină ultravioletă. Piese din același material au fost fixate în glutaraldehidă 2,5% în tampon fosfat 0,1 M la pH 7,4 și suprafixate în soluție de tetraoxid de osmiu în tampon fosfat 0,1 M la pH 7,4 ; după tratare cu etanol și propilen oxid au fost incluse în epon. S-au executat secțiuni semifine colorate cu albastru de toluidină și secțiuni ultrafine (la ultramicrotom Reichert OMU 3), care după dublă contrastare cu uranil acetat și soluție Reinoltz cu plumb au fost examinate la microscopul electronic (Tesla BS 613).

Rezultate

Principalele caracteristici ale bolnavilor studiați sînt redată în tabelul următor:

Linfadenopatie angioimunoblastică				
Nr. crt	Vîrstă	Sex	Material examinat	Observații
1.	29	F	Nodul cervical	Fără complicații la 13 ani după
2.	35	F	Nodul cervical	Limfom Hodgkin după 2 ani
3.	40	F	Nodul cervical	Fără complicații după 2 ani
4.	54	F	Nodul cervical	Limfom cu celule epiteloidoide după 6 luni
5.	54	M	Nodul cervical	Fără complicații după 2 ani
6.	55	F	Nodul cervical	Deces după 2 ani de la diagnostic prin pneumonie
7.	56	M	Nodul axilar	Fără complicații la 13 ani după diagnostic
8.	57	M	Nodul cervical	Leziune surprinsă în cursul transformării în limfom imunoblastic
9.	70	F	Nodul cervical	Fără complicații după 3 ani

Granulomatoză limfomatoidă

1.	42	M	plămîn	Leziune pulmonară evoluind de 5 ani. în viață la 3 ani după intervenția chirurgicală
2.	58	M	plămîn	Pneumonie descuamativă. În viață la 3 ani după intervenția chirurgicală

Hemangiosarcom Kaposi

1.	56	F	Piele
2.	77	M	Piele
3.	85	M	Piele

Diagnosticul de *limfadenopatie angioimunoblastică* a fost stabilit pe baza structurii microscopice a nodurilor limfatici de către o hiperplazie de celule limfoide matura sau blastice, plasmocite și histiocite, însoțită de o proliferare de vase mici ramificate asemănătoare venulelor postcapilare. Peretele acestor vase de multe ori este îngroșat, cu structura dispărută și lumenul obliterat în urma depunerii unui material amorf, acidofil, cu aspect de hialin, de obicei PAS- pozitiv; astfel de material se întâlnește și interstițial.

În cazurile de *granulomatoză limfomatoidă*, în piesele de exereză pulmonară s-a întâlnit aspectul unei proliferări de vase al căror perete era infiltrat cu limfocite și plasmocite. Aceste celule formau noduli cu tendință confluentă. Într-un caz, în parenchimul pulmonar adiacent existau modificări de pneumonie descuamativă.

În cazurile de *hemangiosarcom Kaposi*, în contextul simptomelor clinice (leziuni cutanate multiple), pe biopsia cutanată s-au pus în evidență microscopic o proliferare de structuri vasculare cu endoteliul întumescenț, uneori cu atipii nete și numeroase mitoze, pe lângă hemoragii și infiltrate limfoplasmocitare interstițiale.

În ce privește nodurile limfatici axilari proveniți de la bolnave cu cancer mamar, în unii dintre ei s-a observat o hiperplazie limfoidă-vasculară foarte asemănătoare celei întâlnite în bolile menționate, bine vizibilă pe secțiunile semifine colorate cu albastru de toluidină. Pe secțiunile tratate cu ser marcat antiimunoglobulină umană, examinate în lumină ultravioletă, se observă de multe ori fluorescența unor zone din pereții vaselor hiperplaziate. Secțiunile ultrafine confirmă că structurile vasculare hiperplaziate sînt venule postcapilare, cu endoteliu înalt cuboidal, lipsite de celule musculare în medie. În unele cazuri, sub endoteliul acestor vase se observă mici depozite electronodense. Se observă și întumescența celulelor endoteliale ducînd la obliterarea lumenului.

Discuții

După cum reiese din rezultatele expuse, în cazurile studiate de limfadenopatie angioimunoblastică, granulomatoză limfomatoidă și sarcom Kaposi este caracteristică o hiperplazie concomitentă de celule limfoide și structuri vasculare. Acest aspect se întâlnește și în unii noduli limfatici axilari proveniți de la bolnave cu cancer mamar, în legătură cu care observațiile efectuate permit unele sugestii asupra cauzelor, mecanismului

și semnificației acestor modificări. Concluziile ar putea fi valabile și pentru bolile menționate în care se cunoaște că există tulburări imunologice.

Astfel, fluorescența pozitivă a unor zone din pereții vaselor hiperplaziate din nodulii limfatici ai bolnavelor cu cancer mamar, când sînt examinate în lumină ultravioletă după tratare cu ser marcat antiimunoglobuline umane, ca și punerea în evidență la microscopul electronic a unor depozite electronodense subendoteliale sugerează prezența în pereții vaselor hiperplaziate a unor imunoglobuline, mai probabil sub formă de complexe imune. Ele ar putea fi responsabile de hiperplazia vaselor respective, realizîndu-se o formă particulară, proliferativă de vasculită imună.

Natura imună a modificărilor vasculare din granulomatoza limfomatoasă a fost de fapt presupusă de *Fauci* (1980), care încadrează această boală între vasculitele imune. De asemenea, *Arlet* și colab. (1982) subliniază caracterul imun al leziunilor vasculare cutanate care însoțesc unele forme de limfadenopatie angioimunoblastică. *Keller* și colab. (1972) consideră materialul amorf acidofil întîlnit în leziunile din această boală, ca și din hiperplazia angiofoliculară ca fiind format din fibrină și complexe imune.

De fapt, aceste trei condiții patologice cu anumită susceptibilitate de transformare limfomatoasă se întîlnesc de multe ori la persoane cu tulburări imunologice apărute în legătură cu infecții repetate sau cronice sau cu stări de hipersensibilitate, situații în care apar frecvent complexe imune. Aceeași situație se întîlnește în legătură cu sarcomul Kaposi, boală în care leziunile vasculare multiple maligne apar pe fondul unor tulburări imunologice. La un număr important de bolnavi se constată și o concomitentă proliferare limfoidă, simulînd limfomul sau chiar adevărate limfoame maligne (*Rywin*, 1985).

Recentele observații asupra existenței pe suprafața celulelor endoteliale a unor receptori Fc sau C₃ (*Baldwin*, 1982) fac verosimilă ipoteza că agenți imuni, în special complexe imune sînt responsabile de proliferarea vaselor în aceste boli. Acest lucru este presupus de *Levy* și *Ziegler* (1983) în legătură cu sarcomul Kaposi și de *Jones* și colab. (1978) în limfadenopatia angioimunoblastică.

În lumina acestor date, pare foarte probabil ca și hiperplazia limfatică putînd duce la constituirea unui limfom, cît și hiperplazia vasculară concomitentă susceptibilă uneori de transformare sarcomatoasă să fie expresia aceluiași fenomen, a unei reacții imune prelungite decurgînd în organisme cu tulburări ale acestei funcții. Importanța practică a recunoașterii acestor leziuni susceptibile de transformare limfomatoasă, uneori sarcomatoasă, constă în posibilitățile terapeutice actuale de suprimare a infecției, inclusiv virale, de moderare sau suprimare a unor reacții autoimune, ca și de modulare convenabilă a imunității persoanelor la care această funcție este deficientă.

Bibliografie

1. *Arlet P., Laroche M., Delsol G., Seigneuric G., Duffaut M., Le Tallec Y.*: *Nouv. Presse Méd.* (1982), 11, 3713; 2. *Baldwin W. M.*: *Immun.*

Today (1982), 3, 267; 3. *Fauci A. S.*: Vasculitis. *Clinical Immunology*, Parker C. W. ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1980, 473; 4. *Jones D.B., Castleden M., Smith J.L.*: *Br. J. Cancer* (1978), 37, 1053; 5. *Keller A.R., Hochholzer L., Castleman B.*: *Cancer* (1972), 29, 670; 6. *Levy J. A., Ziegler J. L.*: *Lancet* (1983) 11, 78; 7. *Rywlin A. M.*: *Anderson's Pathology*, C. V. Mosby, St. Louis, 1985, 1300; 8. *Simu G.*: *Cancerul. Hemopatii maligne*, Inst. Oncologic, Cluj-Napoca, 1982, 411; 9. *Toccanier M. F., Kapacny Y.*: *Ann. Peth.* (1983), 3,29.

G. Simu, L. Vojth, Mariana Bărsu, A. Fazakas, Alexandra Bota-Chișu

**MICROSCOPICAL OBSERVATIONS CONCERNING CERTAIN
LYMPHOID-VASCULAR LESIONS WITH NEOPLASTIC TRANSFORMATION
TENDENCY**

Nine cases of angioimmunoblastic lymphadenopathy, 2 cases of lymphoma-toid granulomatosis and 3 cases of Kaposi's sarcoma, pathological conditions with certain tendency to neoplastic transformation and microscopically characterized by a concomitant lymphoid and vascular hyperplasia were studied. At the same time the optic, electrono-optic and immunofluorescent study of axillary lymph nodes of 15 patients with breast carcinoma, in which a similar lymphoid-vascular hyperplasia was observed some time before, has led us to some conclusions concerning the genesis of these lesions: in pathological conditions associated with prolonged immune responses inducing lymphoid hyperplasia, the deposition of immunoglobulins, possibly in the form of immune complexes, might generate the vascular proliferation, the expression of a chronic immune vasculitis.