

Laboratorul de Anatomie Patologică, Centrul de Cercetări Medicale (cond.: prof. dr. doc. R. Z. Barbu, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale) din Tirgu-Mureș, Disciplina de histologie (cond.: prof. dr. doc. Gioconda Dobrescu), I.M.F. din Iași și Institutul de Cercetări Veterinare și Biopreparate Pasteur (cond.: prof. dr. I. V. Pătrașcu) din București

OBSERVAȚII MICROSCOPICE ASUPRA UNOR BOLI LIMFOPROLIFERATIVE CU POSIBILĂ ETIOLOGIE VIRALĂ

G. Simu, I. Egyed-Zsigmond, D. Matei, Marina Bârsu, N. Manolescu

În ultimii ani, o serie de observații au adus în discuție etiologia virală a unor tumori maligne umane, în special de natură limfomatoasă. Este interesant faptul că virusuri cu structură diferită, dar dotate cu aceeași exprimată preferință pentru anumite categorii de limfocite sînt capabile să determine boli limfoproliferative sau stări grave de imunodeficiență ducînd nu rar la apariția, în funcție de anumite condiții, de limfoame maligne. Este vorba de virusul Epstein-Barr (VEB), foarte probabil agentul etiologic al limfomului Burkitt și al altor leziuni limfoproliferative cu potențial de transformare limfomatoasă și de recent descoperitele retrovirusuri responsabile de producerea leucemiilor și limfoamelor umane cu celule T (VLUT), dar intervenind aparent și în inducerea sindromului de imunodeficiență cîștigată (SIDC).

Actualitatea problemei nu constă numai în demonstrarea naturii virale a unor tumori maligne umane ci și în progresele realizate în înțelegerea mecanismelor intime ale transformării maligne și a posibilităților deschise în prevenirea sau chiar producerea regresiei acestei transformări.

Leziuni limfoproliferative produse de virusul Epstein-Barr

Descoperirea VEB a fost urmarea studiilor asupra *limfomului Burkitt*, cea mai frecventă neoplazie malignă a copiilor din țările calde, dar înțilnită sporadic și în țările temperate, inclusiv în țara noastră (Simu, 1974). Epstein și Barr (1964) l-au pus în evidență în marea majoritate a culturilor de celule din această tumoare (98%, din cazurile endemice, 20% din cele sporadice). Rolul virusului în producerea limfomului este demonstrat și de capacitatea sa de a determina transformarea malignă a culturilor de limfocite B, de a produce limfoame la unele specii de maimuțe, ca și de titrul ridicat de anticorpi față de antigenele sale la bolnavii respectivi. A fost atît de mult studiat încît este singurul virus căruia i se cunoaște cu oarecare exactitate data nașterii: el a apărut, probabil în urma mutației unui virus herpetic obișnuit, acum aproximativ 50 milioane de ani, cu puțin după separarea celor două complexe continentale, întrucît forme similare de virusuri herpetice limfotrope se întilnesc la toate speciile de maimuțe din lumea veche, nu și la cele americane.

Virusul infectează latent limfocitele B la o mare parte din populație, pînă la 80% din copiii sub 5 ani din Africa ecuatorială, datorită deosebitei sale afinități pentru o structură similară dar nu identică cu receptorul C3d de pe suprafața acestor limfocite. Ca orice virus ADN el poate realiza infecții de tip productiv cu liza celulelor infectate și eliberarea de noi corpusculi virali. Mai des produce însă infecții latente în cursul cărora ADN viral se integrează în genomul celular replicându-se împreună cu acesta și producind „imortalizarea“ celulelor infectate: procesul de diferențiere a acestor celule este oprit, ele căpătînd o capacitate de proliferare nelimitată, putînd genera limfomul malign. În condițiile unui organism cu imunitate normală această posibilitate este reprimată de mecanismele eficace ale supravegherii imunologice. Limfomul nu apare decît atunci cînd limfocitele T supresoare, care controlează proliferarea limfocitelor B, ca și celulele NK care distrug celulele infectate cu virus sînt deficiente. Coincidența ariei geografice a endemiei limfomului Burkitt cu cea a endemiei paludice ar demonstra acțiunea favorizantă imunoproliferativă și imunodepresoare a malariei. Infecția virală determină în majoritatea cazurilor o translocare de pe cromozomul 8 pe cromozomii 14, 2 sau 22, în vecinătatea genelor Ig din celulele B.

Apariția limfomului Burkitt nu este însă singura împrejurare care demonstrează capacitatea VEB de a induce proliferarea limfocitelor B. În țările temperate el este agentul etiologic al *mononucleozei infecțioase*, boală caracterizată printr-o „hiperplazie sălbatică a elementelor limfoide“ (Carter și Penman, 1969) care ridică anatomo-patologul deosebite dificultăți de diagnostic diferențial cu limfomul. După o perioadă de multiplicare activă în epiteliul rinofaringian, virusul infectează cu aviditate celulele B din structurile limfoide, determinînd concomitent infecții de tip productiv sau latent, cu prezența de corpusculi virali în sînge și de antigene caracteristice în celulele infectate. Apariția de anticorpi specifici și nespecifici, ultimii puși în evidență prin reacția Paul-Bunnell, este urmată de dispariția virusului din sînge, persistînd însă limfocitele B infectate latent. Detectarea pe suprafața acestor celule a unor antigene determinate de această infecție induce o intensă hiperplazie a celulelor T, sub formă de elemente blastice putînd constitui pînă la 98% din componentele unei leucocitoze de 12—18000/mm³ și producînd hipertrofia a multiple grupe limfonodulare și a splinei. Hiperplazia celulelor T permite în cele mai multe cazuri controlul eficient al celulelor B infectate și bolnavii se vindecă. Cel puțin 20% din populația zonelor temperate este purtătoare de limfocite B infectate latent cu VEB care se elimină periodic prin salivă. Nu se cunosc bine factorii care permit supraviețuirea unor astfel de celule în sîngele foștilor bolnavi și eliminarea periodică de corpusculi virali.

Ultimii ani au furnizat numeroase observații asupra faptului că și în regiunile temperate infecția persoanelor cu deficiențe imunologice congenitale sau cîștigate este urmată de forme grave, uneori mortale de mononucleoză infecțioasă sau de apariția de limfoame Burkitt sau de alt tip. În cazul *sindromului limfoproliferativ legat de cromozomul X* sau *sindromul Duncan*, deficiența celulelor T supresoare și NK transmisă recesiv prin cromozomul X determină în anumite familii incidența ridicată de forme grave de mononucleoză sau de limfoame printre băieți (Purtilo, 1976). Aspecte similare, independente de cromozomul X au fost

observate și în alte familii, în special la bolnavi cu ataxie-teleangiectazie (Purtilo și colab., 1981). Se descriu de asemenea din ce în ce mai frecvent boli prelungite asociate cu leziuni limfoproliferative (limfadenopatii multiple, splenomegalie) la persoane cu infecții persistente cu VEB (Tobi și colab., 1982). Este caracteristică infecția cu VEB la persoane cu limfadenopatie angioimunoblastică (Ziegler, 1981) sau granulomatoză limfomatoasă (Veltri și colab., 1982), boli caracterizate prin tulburări ale imunității sau incidența mare a limfomului Burkitt printre homosexuali, persoane preferențial expuse sindromului de imunodeficiență cistigată (Ziegler și colab., 1982).

Un aspect interesant este cel al patogenității VEB la purtătorii de transplant, în special renale, la care produce leziuni limfoproliferative, la început policlonale, reversibile, dar putând evolua în leziuni monoclonale, limfomatoase (Hanto și colab., 1983). Recent, Starzl și colab. (1984) au arătat că astfel de leziuni limfoproliferative, de cele mai multe ori imposibil de diferențiat microscopic de limfoame adevărate, pot regresa și dispar în urma întreruperii sau moderării tratamentului imunosupresiv, în special a ciclosporinei. Este caracteristică predilecția acestor leziuni pentru localizările extralimfonodulare, în special intestinale.

În ultimii 2 ani, în 15 cazuri de biopsii limfonodulare cervicale provenite de la bolnavi între 17 și 46 ani, în majoritatea lor (12) sub 30 de ani, pe secțiuni la parafină obținute după fixarea materialului în amestec Herovici și colorate cu hematoxilină-eozină, tricrom van Gieson, impregnație argentică Gömöri și verde metil-pironină Brachet, s-a pus în evidență o exprimată hiperplazie limfohistiocitară foarte similară celei întâlnite în nodulii limfatici ai bolnavilor cu mononucleoză infecțioasă: structura foliculară este parțial ștearsă pe seama unei intense hiperplazii de celule limfoide, de multe ori cu caracter blastice, evidentă atât la nivelul centrilor germinali cât și în zona paracorticală. Se întâlnesc și histiocyte hipertrofiate producând aspect de cer înstelat, uneori cu caracter epitelioid (fig. nr. 1). În 2 cazuri s-au întâlnit și celule mai mari, binucleate amintind celulele Reed-Sternberg. Modificările sînt similare și celor observate în nodulii limfatici cervicali ai bolnavilor cu carcinom nediferențiat al faringelui, a cărui apariție este de asemenea curent asociată cu infecția cu VEB. Rețeaua de reticulină, desenată de impregnația argentică, este însă persistentă. În 4 din cazuri în antecedente exista mononucleoza infecțioasă diagnosticată clinic-citologic și serologic (3 cazuri).

În unul din ultimele cazuri, un băiat de 17 ani, în antecedentele cărui existase cu 5 ani înainte o mononucleoză infecțioasă seronegativă, s-a pus în evidență în nodulii limfatici cervicali aspectul unui limfom cu celule neclivate mici, asemănător limfomului Burkitt. Proliferarea tumorală era constituită din celule uniforme ca formă și dimensiuni, cu nuclee rotunzi conținând nucleoli evidenți și prezentînd numeroase mitoze; citoplasma redusă era bazofilă și pironinofilă. Între aceste celule se întâlneau rare histiocyte hipertrofiate ca și o moderată hiperplazie de vase mici (fig. nr. 2). Rețeaua de reticulină apare complet disociată. Reacția Paul-Bunnell a fost negativă în timpul mononucleozei aparente indicînd existența unei depresiuni imunologice care a favorizat probabil transformarea limfomatoasă. Acest aspect amintește cazul publicat recent de Abo și colab. (1982).

Retrovirusuri producătoare de leziuni limfoproliferative

Retrovirusurile sînt virusuri ARN care cu ajutorul enzimei revers-transcriptază induc în celulele infectate sinteza de ADN complementar pe baza modelului propriu. Ele determină la diverse specii de vertebrate, în special la păsări, rozătoare, feline, bovine și unele maimuțe tumori maligne, în special leucemii și limfoame, de unde și denumirea de oncornavirusuri (virusuri ARN oncogene). Transformarea malignă poate fi efectuată însă numai în prezența în celulele respective a unor structuri specifice, numite gene transformatoare sau oncogene. Prezența oncogenelor în celulele normale sugerează că ele au rol în reglarea proliferării și diferențierii celulare normale dar în prezența a diferiți factori carcinogeni, inclusiv a virusurilor oncogene, ele au un rol important în producerea transformării maligne. Punerea în evidență în structura unor retrovirusuri a unor oncogene identice celor din celulele vertebratelor sugerează că acestea au fost „împrumutate“ de către virusuri în decursul evoluției (Gropman, 1983). Experimental s-a putut obține transformarea malignă a unor culturi de țesuturi prin adăugarea unor astfel de oncogene, inclusiv de origine umană.

Existența retrovirusurilor producătoare de leucemii și limfoame la animale, inclusiv la gibbon, considerat foarte apropiat biologic de om, cit și prezența în celulele umane a unor structuri ADN complementare genelor transformatoare ale retrovirusurilor oncogene au stimulat cercetările în direcția unui retrovirus cu proprietăți oncogene la om. El a putut fi pus în evidență de Gallo și colab. (1980), ca și de Hinuma și colab. (1981) în culturi de limfocite provenite din leucemii sau limfoame cu celule T și a fost numit *virusul leucemiei sau limfomului uman cu celule T* (VLUT). El a fost izolat la început de la un bolnav cu sindrom Sézary (formă particulară leucemică a limfomului T cutanat), apoi de la persoane adulte de obicei originare din insulele Mării Caraibilor, din regiunea de sud-est a Japoniei și din unele țări africane suferind de leucemii sau limfoame cu celule T, forme rare de leziuni limfoproliferative cu excepția regiunilor menționate. Se caracterizează printr-o proliferare de celule limfoide cu caracter polimorf, celule mici asemănătoare limfocitelor mature coexistind cu celule mai mari, prezentînd indentații nucleare care le conferă un aspect răsucit, cerebriiform; unele celule bi- sau multinucleate amintesc celulele Reed-Sternberg. Se întînesc și histiocite, unele cu caracter epitelioid, plasmocite, precum și o importantă proliferare de vase mici cu endoteliu intumescenț. Activitatea fosfatazei acide este de obicei pozitivă în celulele tumorale în care examinările imunologice pun în evidență indicii caracteristici limfocitelor T. Marea variație citologică a acestei forme de limfom justifică încadrarea sa printre limfoamele cu celule mari imunoblastice de tip polimorf în conformitate cu clasificarea Bethesda (1982).

Retrovirusul izolat apare structural diferit de retrovirusurile izolate anterior la animale. Majoritatea bolnavilor japonezi sau caraibieni prezintă un titru ridicat de anticorpi față de structurile proteice purificate ale virusului, ca și unele persoane aparent sănătoase din zonele endemice, spre deosebire de bolnavii cu alte forme de leucemii sau limfoame, inclusiv formele limfoblastice cu celule T ale copiilor, la care serologia este negativă. Cultivarea celulelor limfomatoase cu celule T normale



Fig. nr. 1: Nodul limfatic de la bolnav cu mononucleoză infecțioasă: hiperplazie limfolhistiocitară difuză cu hiperplazia centrilor germinali și a zonei parafoliculare; aspect de cer instelat. Hematoxilina-erozină, x 60

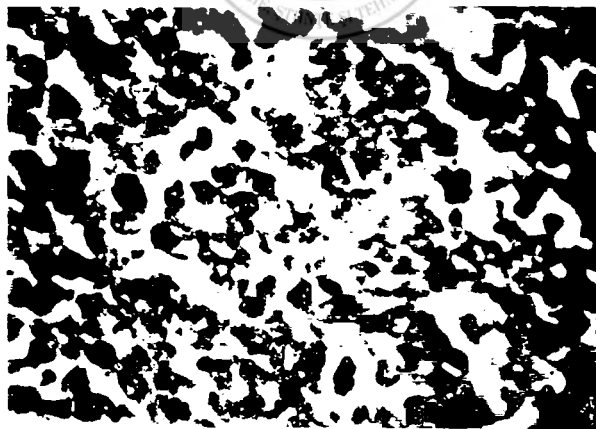


Fig. nr. 2: Limfom cu celule neclivate mici apărut la un bolnav după 5 ani de la mononucleoză infecțioasă. Hematoxilina-erozină, x 400

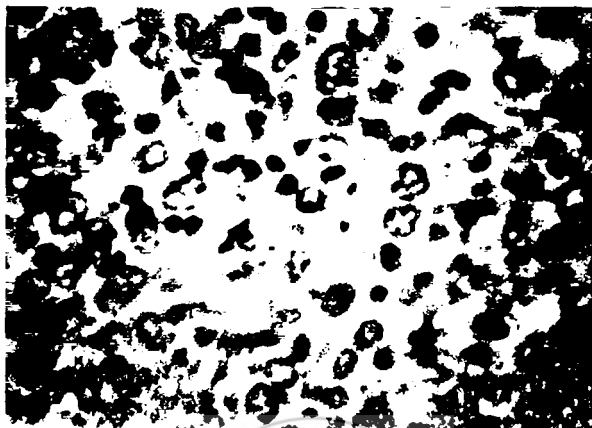


Fig. nr. 3: Limfom cu celule mari imunoblastice de tip
polimorf (limfom al zonei T). Hematoxilină-eozină, x 400

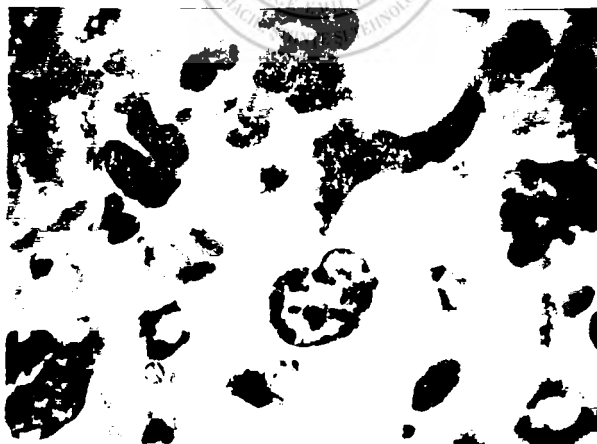


Fig. nr. 4: Limfom cu celule mari imunoblastice de tip
polimorf. Aspect de detaliu al caracterului indentat, răsucit
al nucleilor. Hematoxilină-eozină, 900 x

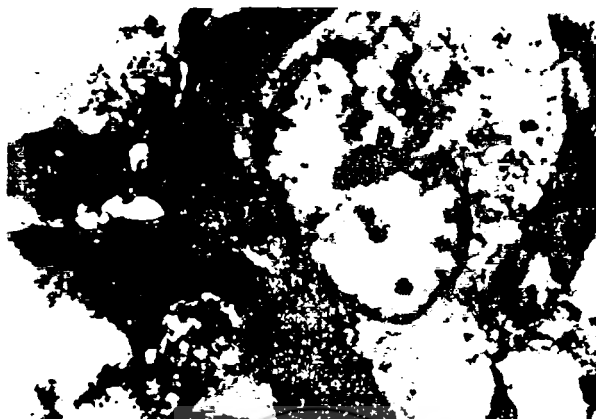


Fig. nr. 5: Limfom cu celule T. Precizarea morfologiei nucleare pe preparate deparafinate, postfixate în glutaraldehidă, incluse în epon și examinate la microscopul electronic după secționare și tratare cu acetat de uraniu. Metoda Hultquist-Karlsson, x 4400

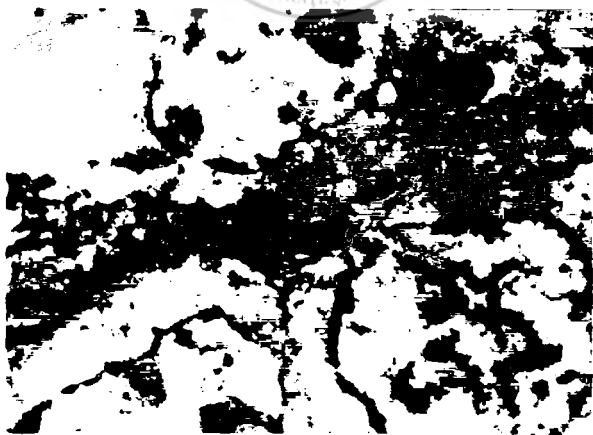


Fig. nr. 6: Limfom cu celule T. Același aspect. Metoda Hultquist-Karlsson, x 4400

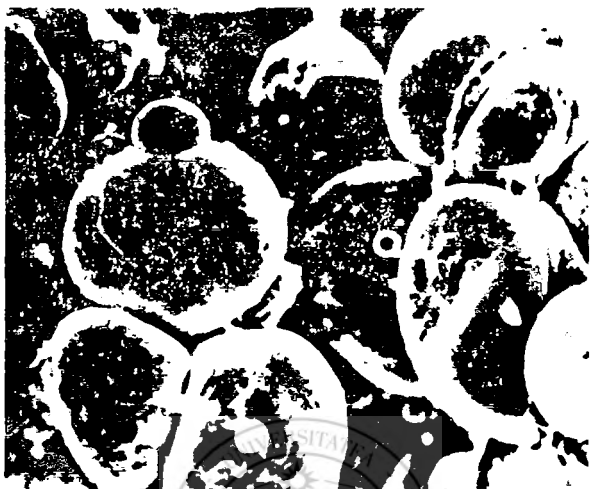


Fig. nr. 7: Limfom cu celule T. Celule limfoide neoplazice prezentînd butoni superficiali. Metalizare cu aur. Examinare la microscop electronic în relief. x 3000

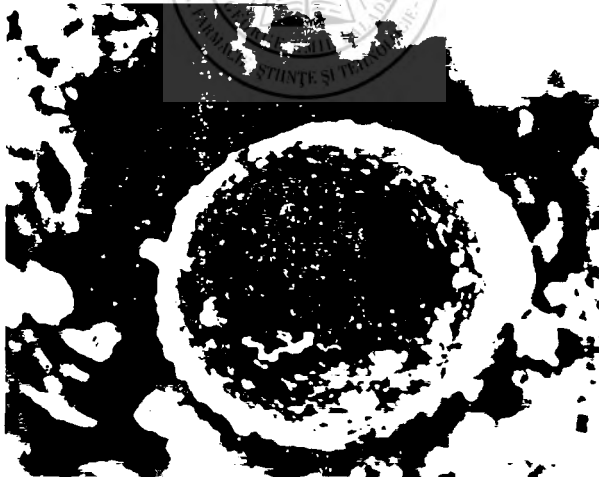


Fig. nr. 8: Limfom cu celule T. Celulă neoplazică prezentînd neregularități de membrană cu confluența butonilor superficiali. Metalizare cu aur. Examinare la microscopul electronic în relief. x 10000

produce transformarea neoplazică a celor din urmă. O formă înrudită dar distinctă de retrovirus a fost izolată de la un bolnav cu leucemie cu celule păroase, fiind numită VLUT-II, spre deosebire de primul virus VLUT-I (*Kalyanamaran* și colab., 1982).

Nu se cunoaște precis modalitatea de infecție. Se presupune contactul intim, fără să se excludă insecte vectoare. Descoperirea ulterioară la mai multe specii de maimuțe din emisfera răsăriteană, macaci japonezi și chinezi, maimuțe verzi africane, babuini caucazieni, a unor retrovirusuri identice sau foarte asemănătoare cu VLUT i-a determinat pe *Gallo* și colab. (1983) să presupună că boala a apărut în Africa, provenind prin infecția transmisă probabil printr-un vector de la maimuțe. De aici ea ar fi fost răspândită în America de negri și în Japonia de navigatorii portughezi; infecția de la maimuțe în Japonia nu poate fi însă exclusă.

În observații proprii, printre 223 cazuri de limfom malign ne Hodgkinian am întâlnit 5 cazuri în care, în conformitate cu recomandările grupului de experți de la Bethesda (1982) s-a stabilit diagnosticul de limfom cu celule mari imunoblastic de tip polimorf, corespunzând limfomului zonei T al clasificării Kiel (*Lennert*, 1982), pe secțiuni la parafină colorate cu metodele menționate anterior. Leziunile erau constituite dintr-o proliferare de celule limfoide atipice, cu caracter polimorf, pe lângă celule mari, cu nuclei mari prezentînd de multe ori incizuri profunde și nucleoli evidenți, cu citoplasmă pironinofilă existînd și numeroase celule mai mici cu aspect de limfocite mature. Se întâlneau și celule mari, binucleate sau multinucleate, ca și histiocite, uneori cu caracter epiteloid sau plasmocite. Celulele erau separate de septuri conjunctive subțiri sau hiperplazii vasculare de calibrul venulelor postcapilare (fig. nr. 3 și 4).

În unul din cazuri, un bărbat de 58 ani, din piesele incluse la parafină, după deparafinare, postfixare în glutaraldehidă și includere în epon, după tehnica Hultquist-Karlssohn, s-au executat secțiuni la ultramicrotom, care după tratare cu uranil acetat și sol. Reinoltz, au fost examinate la microscopul electronic. Prin această tehnică devin mai evidente indentațiile nucleare caracteristice limfocitelor T conferindu-le un aspect cerebriform (fig. nr. 5 și 6). În alt caz, un bărbat de 39 ani, piese fixate în glutaraldehidă și tetraoxid de osmiu și metalizate cu aur au fost examinate în microscopie electronică în relief (scanning). Imaginile au arătat celule tumorale de tipul limfocitelor T prezentînd anizocitoză și atipii, în special neregularități de membrană cu confluența butonilor superficiali care produc uneori un aspect conopidiform (fig. nr. 7 și 8).

Retrovirusurile și sindromul de imunodeficiență cîștigată

Ultimul, dar nu cel mai puțin actual și interesant aspect de patologie legat de retrovirusuri este faptul că recent s-au făcut observații foarte sugestive în sensul că ele ar avea un rol esențial în producerea SIDA. Incidența acestei stări patologice grave crește progresiv în Statele Unite, dar și în unele țări europene și africane, în special printre homosexuali și cei care își fac injecții intravenoase de droguri, dar și printre cei care primesc transfuzii repetate, în special hemofilici și per-

soane de origine din Haiti. Se caracterizează prin depresia progresivă a imunității de tip celular, exprimată prin scăderea raportului dintre limfocitele T auxiliare și cele supresoare și prin deosebită susceptibilitate față de agenți puțin patogeni la persoane cu imunitate normală cum sînt unele virusuri (citomegalic, herpetic), microbacterii aviare, ciuperci (candida, aspergillus, criptococcus), paraziți (pneumocystis, toxoplasma, criptosporidii), avînd frecvent o evoluție fatală. Se întîlnesc frecvent hipertrofiile limfonodulare multiple (sindrom de limfadenopatie cronică, *Fauci*, 1984) urmare a unei hiperlazierii foliculare sau asociată cu involuția acestor structuri (*Ioachim*, 1983; *Davis* și colab., 1984). Complicații curente sînt sarcomul Kaposi și diverse tipuri de limfom (Burkitt, imunoblastic, limfoblastic, Hodgkin).

Legătura dintre retrovirusuri și SIDC a fost sugerată de capacitatea retrovirusului leucemiei feline, de a produce, în funcție de împrejurări, atît leucemie cît și un sindrom de imunodeficiență (*Hardy* și colab., 1976). de afinitatea retrovirusului uman (VLUT) pentru celulele T purtătoare ale antigenului OKT 4, celule cu rol auxiliar (helper) esențial în desfășurarea reacției imune (*Popovic* și colab., 1983), ca și de coincidența endemiei cu VLUT și a SIDC în bazinul caraibian, în special în Haiti. De fapt, *Essex* și colab. (1983) a pus în evidență în serul al pînă la 85% din bolnavii cu SIDC anticorpi față de VLUT, după cum *Gallo* și colab. (1983) au izolat virusul din limfocitele unor astfel de bolnavi, sugerînd că există forme mutante care și-au pierdut capacitatea oncogenă, avînd un efect toxic asupra limfocitelor T auxiliare (variații minime în genomul virusurilor murine leucemogene sînt urmate de pierderea capacității oncogene). Un al treilea retrovirus uman, diferit structural de primele 2 a fost izolat de la un bolnav cu SIDC de către *Barré-Sinoussi* și colab. (1983) și a putut fi menținut în culturi de limfocite T. Ultimele observații întăresc presupunerea că retrovirusuri, posibil de mai multe tipuri, ar fi responsabile, prin acțiunea cînovă asupra limfocitelor T, de apariția SIDC.

Concluzii

Datele din literatura de specialitate și unele observații proprii subliniază posibilitatea ca un număr important de limfoame sau leziuni limfoproliferative cu anumită tendință de transformare limfomatoasă să fie legate de infecții cu virusuri. în special cu virusul Epstein-Barr, rareori și cu retrovirusuri. În acest sens sînt necesare urmărirea evoluției și tratarea corectă a unor limfadenite persistente după mononucleoză infecțioasă sau alte boli aparent de natură virală, existînd posibilitatea ca astfel de leziuni, la persoane cu imunitate deficientă, să se transforme în limfom malign. Infecția virală trebuie confirmată de către laboratorul de imunologie și virusologie prin examinări serologice și virusologice.

Importanța capacității de reacție imună a organismului în determinarea evoluției acestor infecții impune restabilirea unei imunități deficiente printr-un tratament imunostimulant, inclusiv prin vaccinare specifică. Noi perspective terapeutice se deschid și prin descoperirea unor substanțe cu acțiune antivirală.

Bibliografie

1. Abo W., Kamada M., Motoya T.: *Lancet* (1982), I, 1272;
2. Barré-Sinoussi F., Chermann J. C., Rey F.: *Science* (1983), 220, 868;
3. Carter R. L., Penmann H. G.: *Histopathology of infectious mononucleosis*. Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1969;
4. Davis J. M., Mouradian J., Fernandez R. D.: *Arch. Surg.* (1984), 119, 90;
5. Essex M., McLane M. F., Lee T. H.: *Science* (1983), 220, 259;
6. Fauci A.: *Ann. Int. Med.* (1984), 100, 92;
7. Gallo R. C., Sliski A., Wong-Staal A.: *Lancet* (1983), II, 162;
8. Gallo R. C., Sarin P. C., Gelmann E. P.: *Science* (1983), 220, 865;
9. Groopman J. E.: *Am. J. Med.* (1983), 75, 377;
10. Hanto D. W., Gajl-Peczalska K. J., Frizzera G.: *Ann. Surg.* (1983), 198, 356;
11. Hardy W. D., Hess P. W., Mac Ewen E. G.: *Cancer Res.* (1976), 36, 582;
12. Ioachim H. L., Lerner C. W., Tapper M. L.: *J.A.M.A.* (1983), 250, 1306;
13. Kalyanaraman V. S., Sarngadharan M. G., Robert-Gouffon M.: *Science* (1982), 218, 571;
14. Lennert K.: *Non-Hodgkin-Lymphome (nach der Kiel-Klassifikation)*. Springer Ver., Berlin, 1981;
15. Manolescu N., Ciocnitu V., Dimitriu C.: *Ultrastructura unor celule sanguine în microscopia electronică de baleiaj*. Ed. St. Enciclop., București, 1979;
16. Popovic M., Sarin P. S., Robert-Gouffon M.: *Science* (1983), 219, 856;
17. Purtilo D. T.: *Lancet* (1976), II, 882;
18. Purtilo D. T., Sakamoto K., Saedmundsen A. K.: *Cancer Res.* (1981), 41, 4226;
19. Starzl T. E., Nalesnik M. A., Porter K. A., Iwatsuki S., Griffith B. P., Rosenthal J. T., Hakalo T. R., Shaw B. W., Hardesty R. L., Atchinson R. W., Jaffe R., Bahnson H. T.: *Lancet* (1984), I, 583;
20. Tobi M., Ravid Z., Feldmann-Weiss V., Ben-Chetrit E., Morag A.: *Lancet* (1982), I, 61;
21. Veltri R. W., Raich P. C., Mc Clung J. E., Shah S. H., Sprinckle P. M.: *Cancer* (1982), 50, 1513;
22. Ziegler J. L.: *New England J. Med.* (1981), 305, 735;
23. Ziegler J. L., Drew W. L., Miner R. C., Mintz L., Rosenbaum E., Gershon J., Lennette E. T., Greenspan J.: *Lancet* (1982), II, 435;
23. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: *Cancer* (1982), 49, 2112.

Sosit la redacție: 6 iunie 1985.

G. Simu, I. Egedy-Zsigmond, D. Matei, Marina Bârsu, N. Manolescu

MICROSCOPIC OBSERVATIONS ON LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES WITH POSSIBLE VIRAL AETIOLOGY

The lymph node biopsy of 15 young patients with persistent lymphadenopathies, 5 of them subsequent to infectious mononucleosis, were studied microscopically, concerning the capacity of Epstein-Barr virus to induce, depending on the immune response of the host, benign or malignant lymphoproliferative diseases. In the case of a 17-year-old patient, a sero-negative infectious mononucleosis evolved during 5 years into a small non-cleft cell lymphoma similar to Burkitt's lymphoma.

Concerning the relation between human retroviruses and T cell lymphoma of the adults, the authors revealed 5 cases of large cell polymorphous lymphomas (T cell lymphomas) studied by means of optic and electronic microscopy, possibly induced by such a viral infection. The recent findings in literature regarding the Epstein-Barr virus and retrovirus capacity to induce lymphoproliferative and lymphomatous lesions, as well as the practical implications of this phenomenon are discussed.