

Disciplina de morfopatologie (cond.: conf. dr. G. Simu) a I.M.F. din Tirgu-Mures

LEZIUNI LIMFOPROLIFERATIVE
CU TENDINȚĂ DE TRANSFORMARE ÎN LIMFOM MALIGN

G. Simu

ÎN MEMORIA PROFESORULUI RUBIN POPA (1901—1958)

De mai bine de 30 ani, Rubin Popa (1958), pe atunci profesor de anatomie patologică la Facultatea de Medicină din Cluj, și-a exprimat în repetate rânduri convingerea, printre primii în lume, că unele procese inflamatoare cronice se pot transforma în leucemii sau limfoame. Această concluzie a fost formulată, de exemplu, și în legătură cu cazuri de septicemie stafilococică cu evoluție lentă, în urma unui tratament prelungit dar insuficient cu antibiotice: hiperplazia limfohistiocitară generalizată ducând la ștergerea structurii folicular-sinuzale a nodulilor limfatici și a splinei ridică probleme de diagnostic diferential cu bolile menționate. Tabloul anatomopatologic respectiv a putut fi reprodus experimental pe iepuri inoculați intravenos cu stafilococi piogeni și supuși unui tratament insuficient cu antibiotice de către Maria Bedivan (1960).

În același timp, Macavei și colab. (1957) și-au publicat observațiile asupra unor bolnavi cu faringită, reumatism sau tuberculoză, la care în decurs de câteva luni sau câteva ani leziunile microscopice limfonodulare s-au transformat din limfadenite în leucemii sau limfoame. Ducea și colab. (1957) au prezentat de asemenea cazuri de mielom multiplu în care leziunile tumorale s-au constituit după o îndelungată evoluție cu tulburări disproteinemice de tipul macroglobulinemiei Waldenström. Berceanu și colab. (1967) au subliniat și ei incontestabila legătură care există între leziunile limfoproliferative reactive, benigne și cele limfomatoase, maligne, la bolnavi cu hepatită cronică, reumatism cronic sau sindrom Sjögren, bolnavi la care au constatat o incidență semnificativ crescută a limfoamelor maligne.

Posibilitatea ca limfoamele maligne să fie urmarea unor reacții imune anormale a fost sugerată de Kaplan și Smithers (1959), după cum Dameshek și Schwartz (1959) au afirmat existența unui raport de cauză-efect între reacțiile imune și leucemie. Progresul rapid al cunoștințelor de imunologie, punerea la punct a unor metode experimentale mai subtile dar reproductibile, a permis demonstrarea experimentală a transformării reacției imune în limfom. Astfel, 30—50% din șoarecii supraviețuitori unei reacții de grefă-contra-organism indusă prin inocularea de limfocite alogenice se îmbolnăvesc de limfom (Schwartz și Beldotti, 1965), ca și cei care primesc injecții repetate de vaccin anti-Salmonella sau serum-

albumină bovină (Metcalf, 1961). Moraru și colab. (1975) au indus limfoame transplantabile în serie la șoareci hiperimunizați cu antigen poli-zaharidic asociat cu Bayol F.

Toate aceste observații i-au determinat pe Miller și Osoba (1967) să vorbească despre posibilitatea „escaladării” reacțiilor imune prelungite, inclusiv autoimune, în limfoame maligne. În opinia lui Lukes și Parker (1971), majoritatea, dacă nu toate limfoamele maligne apar mai degrabă ca proliferări excesive ale țesuturilor limfatice în cadrul unor reacții inflamatoare sau imune. În acest sens, limfoamele constituite sînt de multe ori precedate de leziuni hiperplazice care încă nu îndeplinesc caracterele biologice, clinice și anatomopatologice ale limfoamelor dar prezintă o evidentă tendință de transformare în astfel de tumori. Ele au fost numite *prelimfoame* de către Lennert și colab. (1979) sau *stări prelimfomatoase* de către Lukes (1980). În conformitate cu datele din literatura medicală și cu propria noastră experiență aceste leziuni apar cu oredilectie la cei cu *imunodeficiențe congenitale sau cistigate* și la cei suferind de *boli cu patogeneză imună*, în special *autoimună*. În unele cazuri leziunile îmbracă forme anatomoclinice particulare, mai ales în legătură cu anumite modificări biochimice și microscopice.

1. Leziuni limfoproliferative la bolnavi cu imunodeficiențe

Gatt și Good (1971) au atras special atenția asupra incidenței semnificativ crescute a tumorilor maligne, îndeosebi a limfoamelor, la bolnavi cu *imunodeficiențe congenitale*. O incidență de 10% a limfoamelor se întâlnește la cei suferind de sindrom Wiscott-Aldrich, de ataxie-teangiectazie sau de imunodeficiențe variabile comune, una de 5% la cei cu imunodeficiență combinată gravă sau agamaglobulinemie heterosomală. Frecvența mare la acești bolnavi a infecțiilor cu virusuri, bacterii, ciuperci, paraziți puțin patogeni sau nepatogeni la persoane cu imunitate normală, a așa-numitelor *infecții oportuniste*, este probabil cauza principală a inducerii hiperplaziilor limfoide cu tendință de transformare malignă. În majoritatea cazurilor se întâlnesc limfoame ne Hodgkiniene (60%) în special limfoame imunoblastice (23%); uneori este deosebit de dificilă interpretarea naturii reactive sau neoplazice a proliferării limfoide (Frizzera și colab., 1980). Importanța deficienței imunologice, în special fiind de limfocitele T este subliniată de *sindromul limfoproliferativ leqet de cromozomul X* sau *sindromul Duncan*, caracterizat prin faptul că în unele familii cei mai mulți copii de sex masculin decedază în urma unor forme grave de mononucleoză sau prin limfom (Burkitt sau imunoblastic) ca urmare a deficienței de natură genetică a limfocitelor T și NK (Purtillo, 1976).

Limfoamele sînt mai frecvente și la persoanele la care *imunodeficiența este cistigată*, de multe ori ca urmare a unei terapii ocazională de *transplantarea de organe*. 5—7% din acești pacienți se îmbolnăvesc de limfoame, de multe ori de tip imunoblastic (Penn, 1978). Sînt impresionante observațiile lui Starzl și colab. (1984) asupra a 15 pacienți cu diferite transplantate la care au apărut limfoame și leziuni limfoproliferative similare, în timpul terapiei imunodepresive cu ciclosporină și cortizon: leziunile au regresat în urma reducerii sau aplicării discontinue a medi-

camentelor, ceea ce subliniază importanța reacției imune în evoluția limfoproliferărilor cu tendință de transformare limfomatoasă.

Printre stările de imunodepresie susceptibile de astfel de complicații sînt și cele întîlnite la bolnavii cu tumori maligne tratați cu raze și citostatice și aparent vindecați. S-a observat astfel apariția unui *al doilea limfom* la bolnavi vindecați de boala Hodgkin. De obicei se întîlnesc limfoame puțin diferențiate cu localizare abdominală.

În sfîrșit, limfomul reprezintă, alături de sarcomul Kaposi, complicația tumorală caracteristică a *sindromului de imunodeficiență cîștigată*. Este vorba de limfoame cu malignitate ridicată, limfoblastice, Burkitt sau imunoblastice, rar Hodgkin, urmare a infecțiilor oportuniste caracteristice acestor bolnavi. În special *Ioachim* și colab. (1983) au descris limfadenita similară celor întîlnite în alte infecții virale caracteristică homosexualilor cu SIDA candidați la limfom. Complicația limfomatoasă la acești bolnavi este cel mai convingător exemplu al importanței hiperplaziei limfoide indusă de infecții oportuniste și a deficienței limfocitelor T selectiv afectate de virus în producerea tumorii.

2. Boli cu patogeneză imună, în special autoimună

Limfoamele maligne apar mai frecvent la persoane suferind de boli autoimune sau cu patogeneză imună. Astfel, *sindromul Sjögren* iese în evidență prin riscul de transformare, după un anumit timp de evoluție, în limfom malign (*Talal* și *Bunim*, 1964). Acest risc l-a determinat pe *Moutsopoulos* (1980) să considere afecțiunea „ceva între hiperplazie și neoplazie“. Cu metodele microscopice convenționale este dificil, uneori imposibil, să se precizeze natura reactivă sau neoplazică a hiperplaziei limfoide care interesează glandele salivare și lacrimale. Caracterul policlonal al proliferării este însă un criteriu de benignitate, după cum uniformitatea monoclonală a imunoglobulinelor intracelulare (totdeauna de tipul IgM kappa) indică un caracter neoplazic; predominanța limfocitelor purtătoare de IgM kappa indică evoluția spre malignitate (*Zulman* și colab., 1978).

Tiroidita Hashimoto prezintă de asemenea o recunoscută tendință de complicație neoplazică, în special limfomatoasă (*Lennert* și colab., 1979; *Simu* și colab., 1986). *Lupusul eritematos* (*Berceanu* și colab., 1967), *enteropatia glutenică* (*Swinson* și colab., 1983) sau *reumatismul cronic* (*Berceanu* și colab. 1967; *Lennert* și colab., 1979) sînt alte boli cu patogeneză imună, uneori complexă și insuficient elucidată, în care se constată o incidență crescută a limfoamelor maligne. Apariția predilectă a acestor boli la purtătorii anumitor antigene de histocompatibilitate subliniază strînsa legătură dintre complexul de histocompatibilitate majoră și genele IR care determină capacitatea de reacție imună.

3. Leziuni limfoproliferative asociate cu hipersecție de Ig

Unele hiperplazii limfatice cu recunoscută tendință de transformare limfomatoasă sînt însoțite de secreția caracteristică de Ig patologice, ceea ce permite recunoașterea lor uneori într-un stadiu timpuriu, tratamentul lor eficient și oprirea evoluției. Așa se întîmplă în cazul *bolilor cu lanțuri grele de Ig*. Cea mai frecventă este *boala cu lanțuri grele alpha* (*Selig-*

man, 1972), întâlinită în special în bazinul mediteranean, în care infecții intestinale repetate la copii și adolescenți produc atrofia mucoasei și tulburări de absorbție, asociate cu o importantă hiperplazie limfoplasmocitară. Expresia acestei hiperplazii este prezența în sine a unor Ig A incomplete formate numai din lanțuri grele. După mai mulți ani, la unii din acești bolnavi apare o formă particulară de limfom intestinal, *limfomul mediteranean*, care spre deosebire de limfomul intestinal comun, numit și *occidental*, cu localizare predilectă ileocecală și rar asociat cu tulburări de absorbție intestinală, apare la persoane având de obicei astfel de antecedente și interesează porțiunea duodenojejunală. În unele cazuri transformarea hiperplaziei limfoplasmocitare în limfom a putut fi urmărită prin biopsii repetate. Excepțional, boala poate interesa arborele respirator, în lipsa leziunilor intestinale (Stoop, 1971).

Există și o boală cu lanțuri grele gama (boala lui Franklin), în care la baza secreției de lanțuri grele se găsește hipertrofia nodulilor limfatici cervicali sau axilari, asociată uneori cu hepatosplenomegalie, febră, anemie, leucopenie, limfocitoză, trombocitopenie. Boala este mai frecventă la persoane în vîrstă. Decesul survine la 6 luni — 1 an de la diagnostic prin infecții intercurrente sau apariția de limfoame, nu rar imunoblastice. Și în aceste cazuri se subliniază dificultatea diagnosticului microscopic între hiperplazia reactivă și limfomul constituit.

Rar se întâlnește și o boală cu lanțuri grele mu la bolnavi cu forme cronice de leucemie limfocitară (Forte, 1970).

Modificări biochimice caracteristice se întîlnesc și în *macroglobulinemia Waldenström*, boală monoclonală în care se secretă mari cantități de Ig omogenă, de obicei M, rar G sau A, responsabile de viscozitatea crescută a singelui. În măduva hematogenă, uneori în splină, ficat și nodulii limfatici se produce o hiperplazie de limfocite și plasmocite, distinctă prin moderația ei de cele întîlnite în plasmocitom și leucemie. În măduvă sînt caracteristice, fără să fie patognomonice, plasmocite cu citoplasmă intens eozinofilă, celule flăcără, conținînd IgM sau IgA. Aproximativ 14% din acești bolnavi prezintă transformare limfomatoasă (Robbins și colab., 1984).

Gamopatiile monoclonale cu semnificație nedeterminată sînt stări în care la 1—30% a persoanelor trecute de 50 ani, cînd li se determină nivelul Ig serice, se constată creșterea IgG, IgA sau IgM în lipsa oricărei simptomatologii. În ciuda aparentei lipse de semnificație a tulburării umorale, pînă la 18% din aceste persoane au prezentat în timp de 10 ani limfoame, plasmocitoame sau macroglobulinemie (Kyle, 1982). În stadiul actual nu se poate prevedea evoluția unei astfel de gamopatii monoclonale, de unde necesitatea unor examene periodice ale singelui și urinei. În limitele benignității, măduva hematogenă prezintă un aspect normal sau conține un număr crescut de plasmocite, pînă la 5%.

4. Hiperplazii limfoide și vasculare cu tendință de transformare limfomatoasă

În 1980, *Fauci* a încadrat printre vasculitele imune așa-numita granulomatoză limfomatoasă, boală în care leziuni ale vaselor mici pulmonare sînt asociate cu o hiperplazie limfoidă susceptibilă de transformare limfomatoasă. Coexistența acestor leziuni și în alte boli ne-a determinat

să încadrăm într-o categorie aparte bolile limfoproliferative cu tendință de transformare limfomatoasă asociate cu astfel de vasculite imune de tip proliferativ (Simu și Bârsu, 1985). Observații microscopice efectuate în nodulii limfatici axilari ai unor bolnave cu cancer mamar, în care există o importantă hiperplazie de venule postcapilare, sînt foarte sugestive în sensul că această hiperplazie este urmarea depunerii în pereții vaselor a unor complexe imune, care apar la microscopul electronic ca un material electronodens cu dispoziție subendotelială, prezentînd fluorescență pozitivă în prezența serului marcat antiglobulină umană.

Granulomatoza limfomatoidă Liebow se prezintă sub formă de leziuni granulomatoase în jurul unor vase mici interesate de o inflamație fibrogenă obliterativă. Granuloamele sînt formate din limfocite și plasmocite. Interesează în special plămîinii, producînd infiltrate nodulare numite și pseudolimfoame pulmonare. În majoritatea cazurilor leziunile pulmonare sînt însoțite de leziuni extrapulmonare, în special cutanate, nervoase sau renale, cu aspect microscopic similar. Excepțional, astfel de leziuni au fost întîlnite în alte organe, în lipsa interesării pulmonare.

Netratată, boala are de obicei o evoluție defavorabilă, mortalitatea depășind 50% în decurs de 15 luni, de obicei prin complicații infecțioase pulmonare. Recent s-au obținut însă remisiuni complete prin tratament cu ciclofosamidă și prednison. În funcție de loturi, 10—50% din bolnavi prezintă însă transformare limfomatoasă, întîlnindu-se în special limfoame imunoblastice interesînd un singur organ, inclusiv creierul sau generalizate. Transformarea limfomatoasă este prezisă de prezența a numeroase celule mari, atipice. Dimpotrivă, prezența unei populații mixte de celule T și B pledează pentru caracterul încă reactiv al bolii. În acest stadiu, printre celulele T predomină cele purtătoare de receptori pentru IgG (celule T_G), spre deosebire de cele cu receptori IgM (T_M) care sînt rare (Feoli și colab., 1981). Plecînd de la caracterul granulomatos al leziunilor și de la vindecarea spontană a unor cazuri, Liebow (1972) consideră boala ca expresia unei reacții imune prelungite indusă de diferiți agenți și susceptibilă de transformare malignă. Lukes (1982) o consideră însă o formă particulară de boală a limfocitelor T, cu exprimată tendință de transformare malignă: prin biopsii repetate la același caz s-a putut urmări, cu ajutorul anticorpilor monoclonali, transformarea leziunilor constituite din celule T diferențiate în leziuni formate din celule neoplazice. Am întîlnit aspect de granulomatoză limfomatoidă la doi bolnavi cu leziuni pulmonare cu caracter tumoral (Simu și colab., 1987).

Linfadenopatia angioimunoblastică a fost descrisă de Lukes și Tindle în 1973 la bolnavi cu limfadenopatii multiple, uneori generalizate, însoțite de febră, transpirații, scădere progresivă în forțe fizice și greutate, hepatosplenomegalie, erupții cutanate, hiperglobulinemie serică, anemie hemolitică. Spre surpriza clinicianului care suspecta un limfom, examenul microscopic al biopsiei limfonodulare pune în evidență un aspect particular constînd din ștergerea structurii țesutului limfoid în urma unei hiperplazii de limfocite mature și blastice, plasmocite și histiocite. Concomitent se observă o proliferare de vase mici ramificate cu aspect de venule postcapilare, de multe ori obliterate prin depunerea de material hialin PAS-pozitiv, prezent și interstițial.

Se întâlnește de obicei la persoane trecute de 50 ani și apare ca expresia unei proliferări de celule B întreținută de reacții de hipersensibilitate sau infecții virale. În lipsa unui tratament, decesul poate surveni în câteva luni prin complicații infecțioase. S-au obținut supraviețuiri îndelungate prin tratament prudent cu citostatice și corticoizi. Lipsită la început de caracter neoplazic, boala poate suferi transformare limfomatoasă: 3 din primele 32 cazuri s-au transformat în limfom imunoblastic.

Alte 15 cazuri cu simptomatologie anatomo-clinică similară au fost descrise de *Frizzera* și colab. (1974), fiind considerate de asemenea urmarea unei dereglări imunologice. *Radaskiewicz* și *Lennert* (1975) au numit *unijogranulomatoză X* boala asemănătoare caracterizată prin ștergerea structurii limfonodulare, cu dispariția foliculilor și proliferarea de venule. După tipul predominant al proliferării celulare ei au identificat 5 variante: tipul imunoblastic, tipul plasmocitar, tipul epitelioid, tipul limfocitar și tipul mixt. Transformarea limfomatoasă a fost observată în 6,4% din cazuri. La un număr important de bolnavi, în țesuturile limfatice s-a pus în evidență virusul rujeolei.

Mai recent, *Nathwani* și colab. (1980) au observat transformarea malignă în 42 (50%) din 84 cazuri, apărând în special limfoame imunoblastice. Iminența transformării limfomatoase este presupusă de aglomerarea celulelor blastice în grămezi sau insule cu tendință de confluență, ca și de scăderea importantă a globulinelor serice indicind înlocuirea limfocitelor și plasmocitelor funcționale cu celule neoplazice lipsite de capacitate secretoare. Există și cazuri în care malignizarea s-a tradus printr-o creștere a imunoglobulinelor serice, sugerând hiperplazia masei celulare secretoare de astfel de principii. S-a observat și transformarea monoclonală a proliferării policlonale reactive.

Am întâlnit aspectul acestei boli în 10 cazuri, dintre care 2 complicate cu transformare limfomatoasă. O femeie de 37 ani a prezentat după un an de la diagnostic un limfom Hodgkin, formă rară de transformare malignă (*Yataganas* și colab., 1977). La un bărbat de 57 ani, în nodulii limfatici hipertrofiați s-a surprins tocmai transformarea limfadenopatiei în limfom imunoblastic, apărând sub lentila microscopului transformarea reacției imune în limfom malign.

Hiperplazia angiofoliculară Castleman amintește cele două boli precedente prin caracterul mixt, limfoid și vascular, al leziunilor, ca și prin aceeași probabilită patogeneză imună. Se prezintă sub forma unei mase limfonodulare cu aspect tumoral, bine delimitată, în majoritatea cazurilor cu localizare mediastinală, dar și cu alte localizări (abdominală, cervicală, axilară). Modificările microscopice îmbracă un caracter angiofolicular, adică sint formate din limfocite dispuse în foliculi centrați de vase cu pereți hialinizați, simulind uneori corpusculi Hassall timici. În spațiile dintre foliculi există de asemenea vase hiperplaziate, înconjurate de limfocite, plasmocite și polinucleare eozinofile. Față de aceste forme evoluind de obicei asimptomatic, există și forme numite plasmocitare, în care aceste celule sint foarte numeroase, asociate cu febră, anemie, hiper-gamaglobulinemie, modificări care de obicei regresează rapid după îndepărtarea leziunii. Această formă prezintă și o anumită tendință de multiplicitate a leziunilor, inclusiv cu interesare splenică.

Din 10 cazuri studiate de Rosai (1981), 3 au decedat în urma unor complicații renale sau pulmonare, unul în urma unui limfom imunoblastic. S-a remarcat și existența unor modificări de hiperplazie angiofoliculară în nodulii limfatici netumorali ai unor bolnavi cu limfom malign, ca și asocierea lor cu sarcomul Kaposi. Din această cauză, după ce mult timp a fost considerată un hamarton inocent, leziunea apare ca expresie a unei reacții imune prelungite susceptibilă uneori de complicații limfomatoase.

Cel mai interesant aspect este însă coexistența *sarcomului Kaposi* cu limfomul la bolnavi cu tulburări imunologice, în special la cei cu sindromul de imunodeficiență cistigată. Astfel, în leziunile timpurii, hiperplazia vasculară este asociată cu un infiltrat inflamator de intensitate variabilă, dar constant, de celule limfoide, plasmocite și histiocite. După apariția leziunilor net neoplazice, în nodulii limfatici sateliți se întilnesc modificări microscopice cu caracter variabil, îmbrăcînd în general 4 aspecte. Pe lângă hiperplazie limfohistiocitară necaracteristică sau leziuni evidente de sarcom Kaposi, se poate întilni aspect de limfom. Într-un lot studiat de Hajdu (1979), mortalitatea prin limfom a bolnavilor a fost mai mare (29⁰/₀) decît cea în urma leziunilor sarcomatoase (17⁰/₀). Există și cazuri în care exprimata hiperplazie vasculară în foliculi și spațiile inter-foliculare asociată cu importantă hiperplazie limfoidă determină executarea de numeroase secțiuni înainte de a se exclude diagnosticul de sarcom Kaposi (Rywin, 1985).

Acest grup de boli demonstrează că în diferite tulburări de imunitate se poate întilni o dublă hiperplazie limfoidă-vasculară, prima indusă de infecții cronice sau stări de hipersensibilitate, a doua expresie a depunerii pe pereții vaselor mici a unor complexe imune, fenomen favorizat de existența pe suprafața celulelor endoteliale a unor receptori Fc și C₃ (Baldwin, 1982). În multe cazuri hiperplazia limfoidă poate duce la constituirea unui limfom, dar uneori hiperplazia vasculară este cea care generează un hemangiosarcom sau ambele leziuni se întilnesc concomitent.

5. Alte leziuni limfoproliferative la limita limfomului

În diferite organe se pot întilni hiperplazii limfatice solitare și circumscrie, care îndepărtate chirurgical în majoritatea cazurilor nu recidivează. Microscopic, caracterul monomorf al leziunii face uneori deosebit de dificilă, chiar imposibilă, diferențierea de un limfom, cu metode microscopice convenționale. În rare cazuri ele recidivează, demonstrîndu-și natura tumorală, alteori se dovedesc a fi expresia interesării organelor respective de procese limfomatoase sau leucemice. Sînt numite, în funcție de optica specialiștilor, *hiperplazii limfatice solitare*, *limfomatoze benigne*, *pseudolimfoame* sau *prelimfoame*. Determinarea caracterului policlonal sau monoclonal al leziunii îi poate preciza natura (recent, Clark și colab., în 1986, au pus la punct o metodă de determinare a caracterului mono- sau policlonal și în cazul hiperplaziilor cu celule T).

De exemplu, la persoane cu stare generală bună și fără alte leziuni, punerea în evidență a unei *leziuni limfomatoase lacrimale* prevesteste numai rareori apariția unui limfom sau a unei leucemii, deși nu poate fi diferențiată microscopic de astfel de leziuni. Aceleași dificultăți le pre-

zintă și leziunile limfomatoase izolate ale orbitei. În cazul unor hiperplazii limfoide cutanate monomorfe numai caracterul solitar și circumscris decide, în lipsa determinărilor imunologice, caracterul lor reactiv.

La nivelul tubului digestiv, hiperplazia limfoidă în focare a stomacului trebuie diferențiată de limfoamele adevărate; unele cazuri interpretate ca benigne au prezentat după ani de zile transformare malignă.

Toate aceste observații confirmând posibilitatea transformării reacției imune în limfom constituie o impresionantă confirmare a ideilor științifice ale lui Rubin Popa, un omagiu adus prințului gândirii medicale clujene, acum cînd se împlinesc 30 ani de la trecerea sa în eternitate.

Bibliografie

1. Baldwin W. M.: Immun, today (1982), 3, 267; 2. Bedivan M.: Septicemii stafilococice cu evoluție lentă. I.M.F.I., Cluj, 1960; 3. Berceanu S.: II Symposium Immunotherapy. Bucharest, 1967; 4. Clark D. M., Boylston A. W., Hall P. A., Carrel S.: Lancet (1986), II, 835; 5. Dameshek W., Schwartz R. S.: Blood (1959), 14, 1151; 6. Ducea C., Pitea P., Marinca E., Macavei I.: Clujul med. (1957), 29, 14; 7. Fauci A. S.: Immune vasculitis. W. B. Saunders, Philadelphia, 1980; 8. Feoli F., Carbone A., Dina M. A., Lamiola L.: Cancer (1981), 48, 2218; 9. Forte F. A.: Blood (1970), 36, 137; 10. Frizzera G., Rosai J., Dehner L. P.: Cancer (1980), 46, 692; 11. Gatti R., Good R. A.: Cancer (1971), 28, 89; 12. Hajdu S. I.: Pathology of the soft tissue tumors. Lea et Febiger, Philadelphia, 1979; 13. Ioachim H. L., Lerner C. W., Tapper M. L.: J.A.M.A. (1983), 250, 1306; 14. Kaplan H. S., Smithers D. W.: Lancet (1959), II, 1; 15. Kyle R. A.: Clin. Hematol. (1982), 11, 125; 16. Lennert K., Knecht M., Burkert M.: Deutsch Ges. Path. (1979), 63, 176; 17. Liebow A. A., Carrington C. R. B., Friedman P. J.: Hum. Path. (1972), 3, 457; 18. Lukes R. J.: Malignant lymphoproliferative diseases. Leiden Univ. Press, Hague, 1980. 19. Lukes R. J.: Am. J. Med. (1982), 72, 467; 20. Lukes R. J., Parker J. W.: Disorders of the hematopoietic system. Mac Millan, New York, 1971; 21. Lukes R. J., Tindle B.: New Engl. J. Med., (1975), 292, 1; 22. Macavei I., Hărăguș S., Perian S., Papilian V. V., Cofariu D.: Clujul med. (1957), 30, 109; 23. Metcalf D.: Brit. J. Cancer (1961), 15, 769; 24. Miller J. F. A. P., Osoba D.: Phys. Rev. (1967), 47, 437; 25. Moraru I., Sulică A., Medeșan C.: Sesiunea Inst. Babeș. București. 1975; 26. Moutsopoulos H. N.: Ann. intern. med. (1980), 92, 212; 27. Nathwani B. N., Rappaport H., Pangalis G.: Malignant lymphoproliferative diseases. Leiden Univ. Press, Hague, 1980; 28. Penn I.: Cancer (1978), 41, 1474; 29. Purtillo D.: Lancet (1976), II, 882; 30. Popa R., Quai I., Simu G.: Obst Gynecol. (1958), 6, 69; 31. Radaszkiewicz T., Lennert K.: Deutsch. Med. Wochensh. (1975), 100, 1157; 32. Robbins S. L., Cotran R. S., Kumar V.: Pathologic Basis of Disease. Saunders, Philadelphia, 1984; 33. Rosai J.: Ackerman's surgical pathology. Mosby, St. Louis, 1981; 34. Ryulin A.: Anderson's pathology. Mosby, St. Louis, 1985; 35. Schwartz R. S., Beldotti I.: Science (1965), 149, 1511; 36. Seligman M.: Rev. eur. étud. clin. biol. (1972), 17, 349; 37. Simu G., Bârsu M.: Cell. Mol. Biol. (1985), 31, 117; 38. Simu G., Jung J., Vojth V., Fazekas A.: Morph. Embryol. (1986), 32, 99; 39. Simu G., Vojth L., Bârsu M., Fazekas A., Bota-Chișu A.: Rev. med. (1987), 33, 72; 40. Starzl T. E., Porter K. A., Iwatsuki S.: Lancet

(1984), 1, 583; 41. *Stoop J. W.*: Clin. exp. Immunol. (1971), 9, 625; 42. *Swinson C. M., Coles E. C., Slavin G.*: Lancet (1983), I, 111; 43. *Talal N., Bunim J.*: Am. J. Med. (1964), 36, 529; 44. *Yataganas X., Papadimitriou C., Pangalis C.*: Cancer (1977), 39, 2183; 45. *Zulman J., Jaffe R., Talal N.*: New Engl. J. Med. (1978), 299, 1215.
