

# EVALUAREA MODIFICĂRILOR ANATOMOPATOLOGICE ALE FICATULUI ÎN HIDATIDOZA CHISTICĂ HEPATICĂ EVOLUTIVĂ LA COPIL

Vergil Petrovici, Lilia Sinișina, Stanislav Babuci

Laboratorul științific *Infecții chirurgicale la copii* USMF Nicolae Testemițianu, Secția Anatomie Patologică, Secția științifică de Morfopatologie a IMSP ICȘDOSMșiC

## Summary

### *Assessment of liver morphopathological changes in children progressive liver hydatid cyst*

This study is aimed on evaluation of the morphopathological particularities in children progressive liver hydatid cyst by using statistical analysis methods to identify the informational indices and for elucidation of variability characters, dependence between some factors and classification of pathological parameters - vital activity of the larvohysts and the activity of pathologic processes in the liver parenchyma at the level of fibrous capsule, perichystic area and away from the cyst. As a result we determined the particular role of the obtained data by clustering analyzing based on k-means, and differentiation into clusters of the activity and fertility in larvohysts in liver parenchyma and the activity of injurious processes away from the cyst.

## Rezumat

Studiul dat, vizează evaluarea particularităților morfopatologice în chistul hidatic hepatic evolutiv la copil prin utilizarea metodelor de prelucrate și analiză statistică întru identificarea indicilor informaționali de valoare și elucidare a variabilității caracterului, dependenței între unii factori și clasificarea parametrilor morfopatologici – activitatea vitală a larvohistului, și activitatea proceselor lezionare evaluate în parenchimul hepatic la nivelul capsulei fibroase, zona perichistică și la distanță de chist. Ca rezultat s-au stabilit rolul deosebit pe care îl au datele obținute prin analiza clusteriană în baza k-mediilor, conform căreia indicii relevanți pentru diferențierea în clustere sunt activitatea de fertilitate în larvohist și activitatea proceselor lezionare în parenchimul hepatic la distanță.

O revizuire a datelor bibliografice a constatat, că datele din literatură dedicate hidatidozei hepatice nu elucidează pe deplin problema aspectului morfopatologic al parenchimului perichistic și la distanță de la chist, în lobul afectat și în cel controlateral, inclusiv în cazurile de chist hidatic localizat în profunzimea ficatului. Numărul lucrărilor ce țin de particularitățile morfo-funcționale ale parenchimului hepatic, în particular la copii, este extrem de mic, iar rezultatele obținute sunt contradictorii [1].

În pofida performanțelor diagnostice, diagnosticarea maladiei în stadiile incipiente de evoluție rămâne dificilă. Rămâne enigmatic caracterul de răspândire și agresivitate a modificărilor parenchimului hepatic, în deosebi la distanță de la chist, ce determină frecvența sporită a unor erori grave de diagnostic, fapt ce a justificat necesitatea efectuării unui studiu morfopatologic intravital.

## Scopul

Studiul dat, vizează evaluarea particularităților morfopatologice în chistul hidatic hepatic evolutiv la copil prin utilizarea metodelor de prelucrate și analiză statistică întru identificarea indicilor informaționali de valoare și elucidare a variabilității caracterului, dependenței între unii factori și clasificarea parametrilor morfopatologici – activitatea vitală a larvohistului, și cea a proceselor lezionare evaluate în parenchimul hepatic la nivelul capsulei fibroase, zonei perichistice și la distanță de chist.

## Material și metode

Material de studiu a servit chisturile larvare de diverse dimensiuni cu prezența manifestărilor de fertilitate, obținute în cadrul intervențiilor chirurgicale în 310 cazuri de

hidatidoză hepatică (primară și recidivantă) chirurgical rezolvată la copii cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani (fig.1).

Biopatele sau prelevat prin rezeție și puncție biopsie deschisă în baza metodologiei elaborate de noi (fig. 2) [6]. Datele obținute în baza explorărilor morfopatologice *in vitro*, histopatologice prin metode uzuale, histochimice ale larvochistului și parenchimului hepatic și suplimentare imunohistochimice și electronomicroscopice au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.0 și analizate prin metode de analiză statistică variațională, corelațională [3], regresională [9], clusteriană [8], scanare multiplă [4].

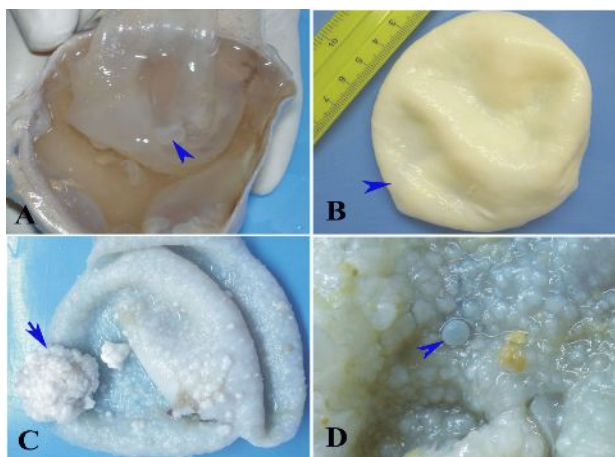


Fig. 1. Aspectul macroscopic a larvochistului în diverse stadii de fertilitate. a) activitate minimă; b) activitate medie; c) activitate înaltă; d) activitate majoră. *Macropreparate*

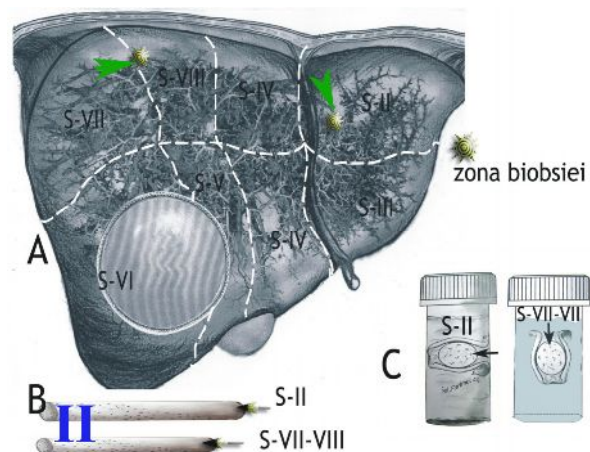


Fig. 2 Schema puncției-biopsii hepatice în chistul hidatic solitar: A) ficatul cu chist solitar în S-VI; B) aspectul biopatatului de 2 cm (S-II) și 1,5cm (S-VII-VIII); C) Biopate ambalate în hârtie, amplasate în containere separate cu sol. fixatorii.

Pentru aceasta s-a elaborat o scară de evaluare a activității proceselor de fertilitate ale larvochistului și leziunare ale parenchimului hepatic menționat conform căreia procesul activității de fertilitate s-a manifestat într-un diapazon de 4 grade (tabelul 1): gradul 1 – (activitate minimă), gradul 2 – (activitate medie) gradul 3 – (activitate înaltă), gradul 4 – (activitate majoră).

**Tabelul 1. Criteriile principale ale modificărilor și gradele de activitate a fertilității**

Indicii ce caracterizează activitatea fertilității	Caracterul intensității ale modificărilor în elementele larvochistului			
Grosimea membranei germinative	≥0,1	0,1-2 mm	0,3-0,6 mm	≥ 0,6 mm
Transparență a membranei germinative	100%	50-60%	0,0-35%	0,0%
Transparența fluidului parazitar	100%	100%	60-80%	30-55%
Intransparență (variație coloră: opacă, albicioasă suavă)	5-15%	20-45%	50-75%	75-100%
Proliferări a membranei proligere	1-10%	15-35	50-55%	65-100%
Elemente parazitare (protoscolixuri) într-o picătură de fluid	2-8 el.	60-150 al.	265-300 el.	≥ 350 el.
Grosimea membranei cuticulare	0,1-2 mm	1,5-4,5 mm	2-5 mm	≥2-5 mm
Transparența membranei cuticulare	100%	50-20%	2-15%	0,0%
Intuminiscenta structurilor lamelare	3-15%	15-45%	50-75	80-90%
Necroliză și degenerescență în aria cuticulei lamelare	absente	10-25%	25- 65%	75-90%
<b>Repartizarea activității după grade</b>	Gradul 1	Gradul 2	Gradul 3	Gradul 4

Rezultatele explorărilor histopatologice ale parenchimului hepatic utilizate în perioada anilor de studiu prin diverse metode, inclusiv de electronmicroscopie au relevat o gamă largă de modificări morfo-funcționale ale ficatului cu implicarea componentului hepatocelular, interstițial, vâsculobiliar și al stromei traiectelor porte. Modificări purtau un caracter variabil cu predominare proceselor alterativ - exudative, alterativ –proliferative sau proliferativ – sclerogene cu implicații în divers raport a capsulei periparazitare, parenchimului din zona perichistică și a parenchimului la diversă distanță de la chist.

Activitatea procesului lezionat ale ficatului au fost de asemenea cuantificată în 4 grade: gradul 1 – slab pronunțate; gradul 2 – moderată pronunțate; gradul 3 – pronunțate; gradul 4 – foarte pronunțată. Ca criterii de bază a activității proceselor leziunare sau luat procesele erozive a suprafeței de clivaj, activitatea proceselor inflamatorii celulare și proliferative mezenchimale, fibroplastice, colestatice, necrolitice și distrofice hepatocelulare.

### Rezultate și discuții

Rezultatele studiului efectuate și reflectate în publicațiile precedente au constatat că structural larvochistul hidatic recidivant nu manifestă deosebiri morfopatologice comparativ cu larvochistul în hidatidoză chistică primară [7].

Remarcă faptul că în studiul nostru nu au fost constatat chisturi larvare fără manifestări ale fertilității de aceia gradarea sa efectuat începând cu primele fenomene ale fertilității, capacității de perpetuare ale parazitului. Analiza statistică efectuată în baza gradului de fertilitate a stabilit că între loturile de studiu reprezentate prin chisturi de dimensiuni mici, medii, mari și gigante (în chistul recidivant) nu există deosebire statistică semnificativă ( $p > 0,05$ ), ceea ce explică faptul că atât în chisturile gigante, cât și în cele de dimensiuni mici este prezentă capacitatea de remultiplicare exprimată morfologic prin fertilitate a parazitului (fig. 3).

După cum se observă din datele *analizei variaționale* prezentate în figura 4, gradul de activitate a fertilității larvochistului a constituit  $3,14 \pm 0,06$ ; activitatea leziunilor în capsula fibroasă a alcătuit  $2,24 \pm 0,06$ ; în zona perichistică  $2,55 \pm 0,05$  și  $2,8 \pm 0,05$  în parenchimul hepatic la distanță de la chist.

Activitatea de fertilitate stabilită în larvochist este mai înaltă comparativ cu activitatea lezională în celelalte elemente structurale ale chistului hidatic hepatic ( $p \leq 0,05$ ). Totodată, există deosebire statistică între toate celelalte elemente studiate ale chistului hidatic hepatic: capsula fibroasă, zona perichistică și parenchimul la distanță ( $p \leq 0,05$ ).



Fig. 3. Date comparative ale gradului de fertilitate în funcție de dimensiunile larvochisturilor de activitate în funcție de elementele structurale ale chistului hidatic hepatic, unde 1 – larvochist, 2 – capsula fibroasă, 3 – zona perichistică, 4 – parenchimul la distanță.

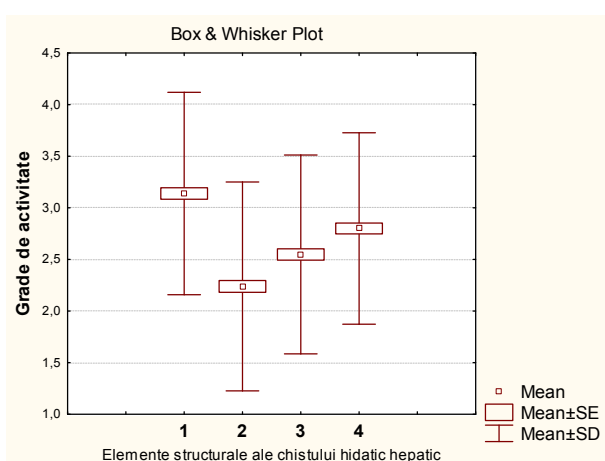
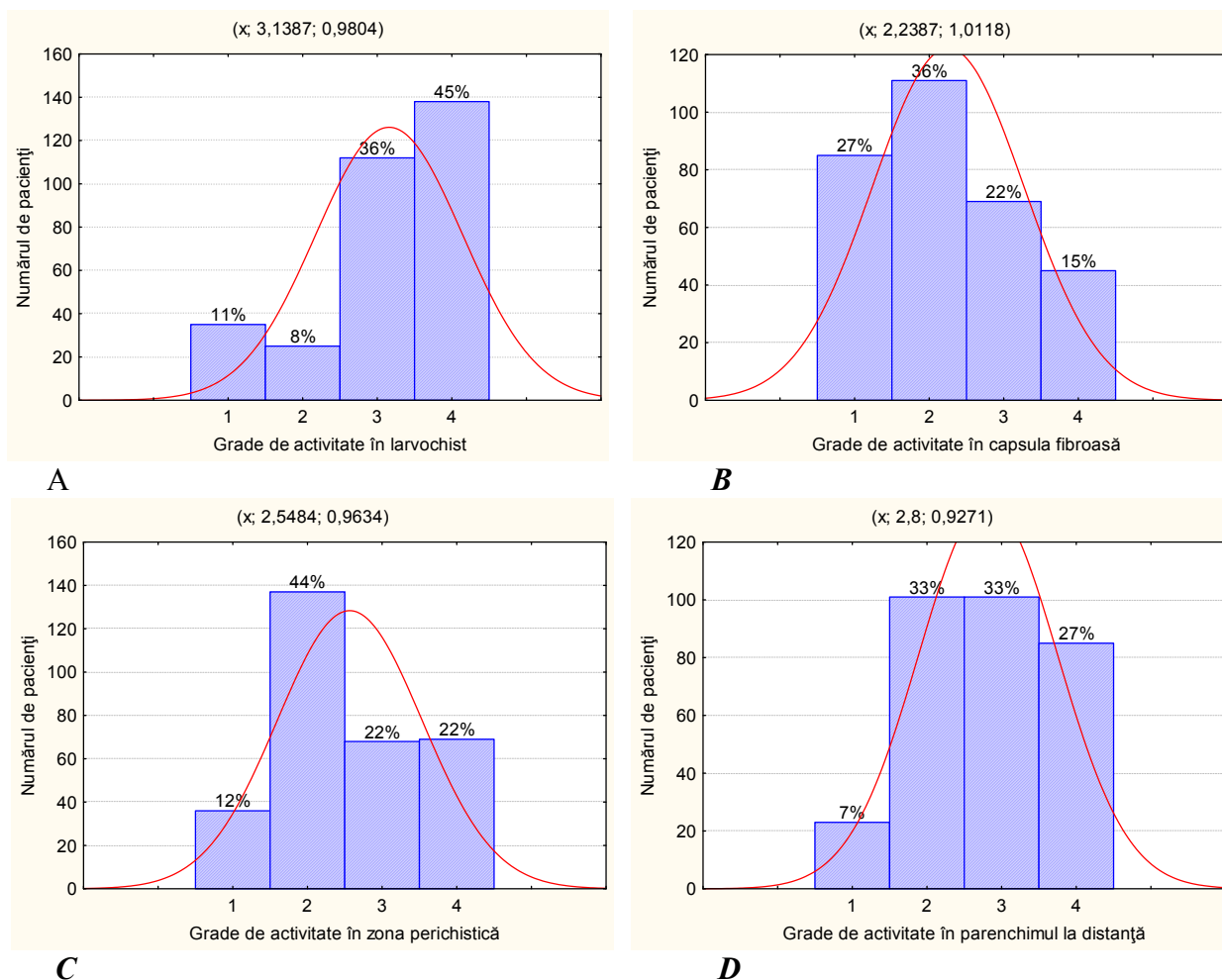


Fig. 4 . Date comparative ale gradelor de activitate în funcție de elementele structurale ale chistului hidatic hepatic, unde 1 – larvochist, 2 – capsula fibroasă, 3 – zona perichistică, 4 – parenchimul la distanță.

*Analiza histogramei* de distribuție a frecvențelor (fig. 5A,B,C,D) a stabilit că în larvochist ponderea majoră revine activității de fertilitate de gradul 3-4, ea alcătuiind 81% din cazuri.

Totodată, centrul de distribuție a frecvențelor are o tendință evidentă de deplasare în direcția valorilor mari ale activității (**A**). Activitatea lezională în capsula fibroasă este relevată preponderent la nivelul gradelor 1-2, alcătuiind 63% din cazuri (**B**). În zona perichistică activitatea lezională maximă revine gradului 2 cu 44% din cazuri, iar încă 44% sunt repartizate în mod egal între gradele 3 și 4 (**C**). În parenchimul la distanță ponderea majoră revine gradelor 2-3 a procesului lezional cu câte 33% din cazuri, pe locul 2 plasându-se activitatea de gradul 4 ce alcătuieste 27% (**D**). De menționat că centrul de distribuție a frecvențelor în toate loturile cu activitate lezională are o simetrie de dreapta, deci o tendință de deplasare în direcția valorilor mari ale activității inflamatorii (**B, C, D**).



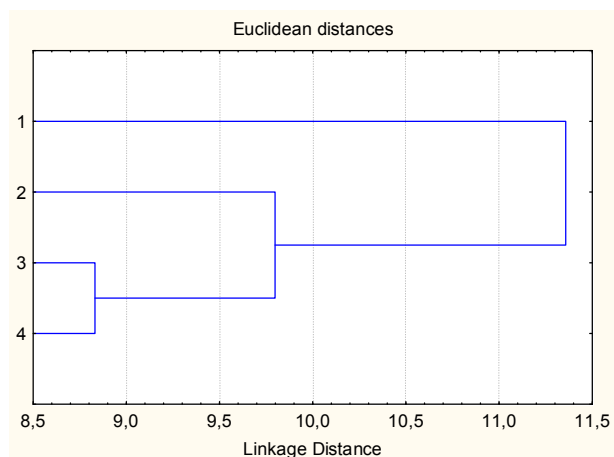
**Fig. 5.** Histogramele de distribuție a frecvențelor în baza gradelor de activitate a proceselor de fertilitate și lezională în elementele structurale ale chistului hidatic hepatic, unde **A** – activitatea de fertilitate în larvochist, **B** –activitatea lezională în capsula fibroasă, **C** –activitatea lezională în zona perichistică, **D** – activitatea lezională în parenchimul la distanță.

Prin *analiza clusteriană pe distanțe euclidiene* în dendrograma de repartiție a activității de fertilitate și lezională în elementele structurale ale ficatului în chistul hidatic hepatic s-au format 2 cluster (figura 6). Un cluster separat nesimilar este format de activitatea de fertilitate în larvochist (1), al doilea cluster este format de activitatea lezională în capsula fibroasă, zona perichistică și parenchimul hepatic la distanță (2, 3, 4), cu un grad înalt de similitudine între activitatea lezională în zona perichistică și în parenchimul la distanță (3, 4).

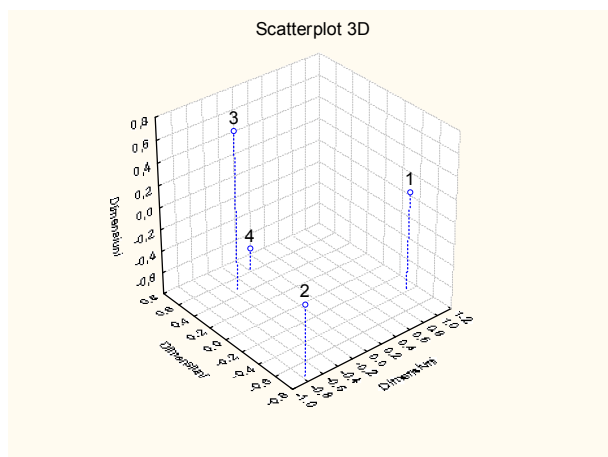
Analizând clusterelor formate, cea mai înaltă similitudine există între loturile 3 și 4 cu distanța euclidiană între ele de 8,8, iar cea mai mare deosebire este între loturile 1 și 2 cu distanța

euclidiană între ele de 19,4. Astfel, spre deosebire de activitatea de fertilitate în larvohist, activitatea lezională în capsula fibroasă, zona perichistică și parenchimul hepatic la distanță sunt similare în baza gradului de activitate a proceselor lezionale evolute.

Prin analiza *scanării multiple* (fig. 7) care este cea mai cuantificată metodă de clasificare și amplasare în spațiu tridimensional al obiectelor [4], relevând particularitățile de distribuție a indicilor [5], s-a cercetat distribuția acestora în baza similitudinii gradelor de activitate ale proceselor de fertilitate și lezionale. În calitate de criterii de clasificare au servit indicii: 1 – larvohist, 2 – capsula fibroasă, 3 – zona perichistică, 4 – parenchimul la distanță.



**Fig. 6.** Dendrograma de repartiție a activității proceselor de fertilitate și lezională în elementele chistului hidatic hepatic, unde 1 – larvohist, 2 – capsula fibroasă, 3 – zona perichistică, 4 – parenchimul la distanță.



**Fig. 7.** Scanarea multidimensională a pacienților în baza gradelor de activitate a procesului de fertilitate și lezională, unde 1 – larvohist, 2 – capsula fibroasă, 3 – zona perichistică, 4 – parenchimul hepatic la distanță.

Conform analizei s-a stabilit o localizare diferită în spațiul tridimensional al obiectelor (inducilor). Astfel, s-a relevat localizarea distanțată a activității procesului de fertilitate în larvohist (1) și a activității lezionale în capsula fibroasă (2), pe când activitatea modificărilor în zona perichistică (3) și în parenchimul hepatic la distanță (4) manifestă un grad înalt de similitudine.

Datele statistice obținute conduc la supoziția unei corelații dintre activitatea de fertilitate în larvohist și activitatea lezională în capsula fibroasă, zona perichistică și în parenchimul hepatic la distanță. Din aceste considerente s-a efectuat *analiza statistică corelațională*, care a stabilit o gamă vastă de dependențe între activitatea de fertilitate și activitatea lezională în elementele structurale hepatice ale chistului hidatic hepatic, ceea ce denotă că apariția unor indici de activitate în larvohist neapărat conduce la dezvoltarea activității lezionale în capsula fibroasă, zona perichistică și în parenchimul hepatic la distanță, astfel, acestea având o importanță predictivă în pronosticul manifestărilor clinico-morfologice.

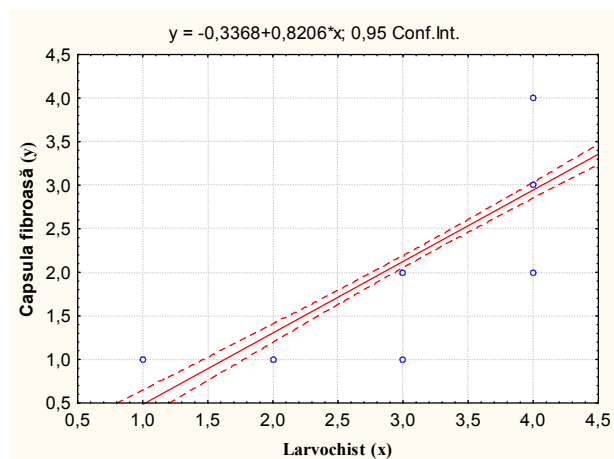
Conform tabelului 2 există dependență înaltă directă între activitatea de fertilitate a larvohistului și activitatea lezională în capsula fibroasă ( $r=0,80^*$ ), zona perichistică ( $r=0,87^*$ ) și chiar în parenchimul hepatic la distanță ( $r=0,84^*$ ).

**Tabelul 2. Analiza corelațională**

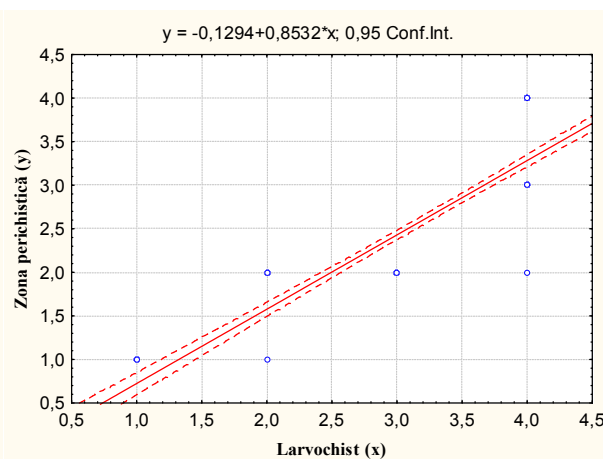
	Larvohist	Capsula fibroasă	Zona perichistică	Parenchimul hepatic la distanță
Larvohist	1,00			
Capsula fibroasă	0,80*	1,00		
Zona perichistică	0,87*	0,89*	1,00	
Parenchimul hepatic la distanță	0,84*	0,87*	0,89*	1,00

Totodată, există o dependență înaltă și între alte elemente ale chistului hidatic hepatic: capsula fibroasă și zona perichistică ( $r=0,89^*$ ), capsula fibroasă și parenchimul la distanță ( $r=0,87^*$ ), zona perichistică cu parenchimul la distanță ( $r=0,89^*$ ).

În baza analizei corelaționale s-a efectuat *analiza regresională* (fig.8,9,10), care indică nu numai gradul de dependență (0,00...1,0) și orientarea între factori (+/-), dar și ecuația matematică a corelațiilor obținute, ceea ce are o importanță predictivă. Luând în cont rolul determinant al activității de fertilitate a larvochistului, aceasta a fost stabilită ca factor independent în analiza regresională. Astfel, pentru corelațiile *larvochist-capsula fibroasă* ( $r=0,80^*$ ), *larvochist-zona perichistică* ( $r=0,87^*$ ) și *larvochist-parenchimul hepatic la distanță* ( $r=0,84^*$ ), ecuațiile regresii sunt:  $y=-0,3368+0,8206x$ ;  $y=-0,1294+0,8532x$  și  $y=0,321+0,7898x$ , respectiv (fig. 8, 9, 10).

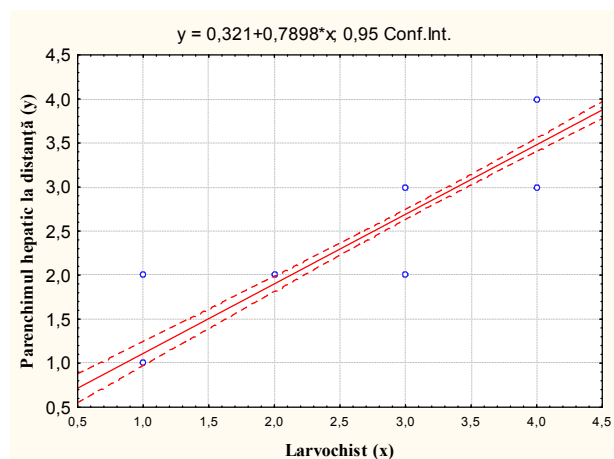


**Fig. 8.** Analiza regresională a relației activitate de fertilitate în larvochist – activitate lezională în capsula fibroasă

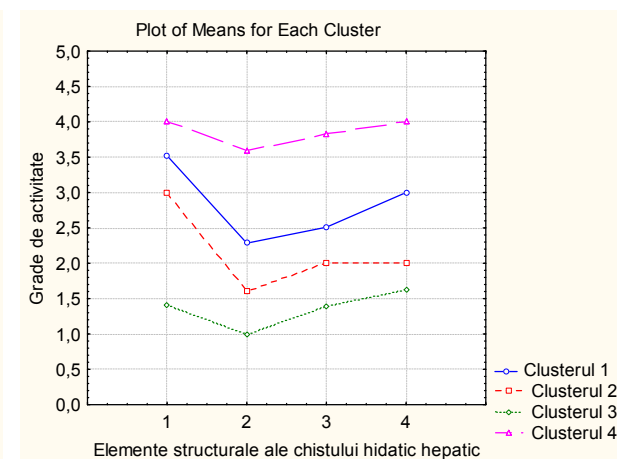


**Fig. 9.** Analiza regresională a relației activitate de fertilitate în larvochist – activitate lezională în zona perichistică..

Ca rezultat al acestor analize s-au stabilit dependențe înalte, directe, ale activității în elementele structurale ale chistului hidatic hepatic, precum și ecuațiile matematice ale dependențelor, ceea ce are o importanță predictivă în practica medicală.



**Fig. 10.** Analiza regresională a relației activitate de fertilitate în larvochist – activitate lezională în parenchimul hepatic



**Fig. 11.** Analiza clusteriană (k-medii) a pacienților cu hidatidoză chistică hepatică în baza gradelor de activitate, unde 1 – larvochist, 2 –capsula fibroasă, 3 – zona perichistică, 4 – parenchimul hepatic la distanță.

Prin analiza clusteriană pe k-medii (fig. 11) s-a efectuat clasificarea pacienților cu hidatidoză chistică hepatică în baza gradelor de activitate a proceselor de fertilitate și lezională în

diferite elemente ale chistului hidatic hepatic. Astfel, clusterul 1 este format de pacienții cu chist hidatic hepatic cu activitate de fertilitate în larvochist de gradul 3,5; activitate lezională în capsula fibroasă de gradul 2,4; activitate lezională în zona perichistică de gradul 2,5 și activitate lezională în parenchimul la distanță de gradul 3,0. Clusterul 2 este format de pacienții cu chist hidatic hepatic cu activitate de fertilitate în larvochist de gradul 3,0; activitate lezională în capsula fibroasă de gradul 1,6; activitate lezională în zona perichistică de gradul 2,0 și activitate lezională în parenchimul la distanță de gradul 2,0. Clusterul 3 este format de pacienții cu chist hidatic hepatic cu activitate de fertilitate în larvochist de gradul 1,4; activitate lezională în capsula fibroasă de gradul 1,0; activitate lezională în zona perichistică de gradul 1,4 și activitate lezională în parenchimul la distanță de gradul 1,6. Clusterul 4 este format de pacienții cu chist hidatic hepatic cu activitate de fertilitate în larvochist de gradul 4,0; activitate lezională în capsula fibroasă de gradul 3,6; activitate lezională în zona perichistică de gradul 3,8 și activitate lezională în parenchimul la distanță de gradul 4,0 (fig. 11).

Analiza clusteriană pe k-medii a relevat că cea mai bună capacitate de separare a clusterelor au avut-o indicii 1 (activitatea în larvochist) și 4 (activitatea în parenchimul hepatic la distanță), deci aceștia sunt indicii relevanți pentru diferențierea în clustere a pacienților cu chist hidatic hepatic, care manifestă diferită incidență a gradelor de activitate în elementele structurale ale chistului hidatic hepatic.

Așadar, rezultatele analizei statistice efectuate au relevat date cu impact științifico-practic al activității principalelor procese (fertilitate și leziune) evaluate în cadrul hidatidozei chistice hepatice la copii. Astfel, prin construirea histogramei de distribuție a frecvențelor, s-a stabilit că în cadrul activității de fertilitate s-au manifestat grade înalte (3-4), pe când activitatea lezională se manifesta prin intensitate redusă a activității (gradul 1-2). Totodată, centrul de distribuție a valorilor în toate elementele structurale studiate manifesta o tendință de deplasare în direcția valorilor mari ale activității. Prin analiza clusteriană pe distanțe euclidiene și scanarea multidimensională s-a relevat că, în linii generale, cel mai deosebit cluster este cel format din activitatea de fertilitate în larvochist. Aceasta a condus la efectuarea analizelor corelațională și regresională, unde în calitate de indice independent a fost luată activitatea de fertilitate în larvochist.

Un rol deosebit îl au datele obținute prin analiza clusteriană în baza k-mediilor, conform căreia indicii relevanți pentru diferențierea în clustere sunt activitatea în larvochist și activitatea în parenchimul hepatic la distanță.

### **Concluzii**

1. Conform tehnologiilor informaționale statistice în hidatidoza chistică hepatică la copil rolul determinant revine *activității de fertilitate în larvochist*, care definește intensitatea proceselor lezionale în toate elementele structurale ale chistului hidatic hepatic, inclusiv în parenchimul hepatic la distanță.
2. Analiza clusteriană pe k-medii a relevat că cea mai bună capacitate de separare a clusterelor au avut-o activitatea în larvochist și activitatea în parenchimul hepatic la distanță, deci aceștia sunt indicii relevanți pentru diferențierea în clustere a pacienților cu chist hidatic hepatic, care manifestă diferită incidență a gradelor de activitate în elementele structurale ale chistului hidatic hepatic.
3. Este relevantă importanța predictivă a rezultatelor detectate în aprecierea evoluției clinico-morfologice a hidatidozei hepatice la copil, astfel încât cunoscând nivelul activității lezionale în parenchimul hepatic la distanță se poate presupune nivelul activității de fertilitate în larvochist.

### **Bibliografie**

1. Bortoletti G., Cagetti M., Gabriele F., Conchedda M. Morphological variability and degenerative evolution of human hepatic hydatid cysts. *Parassitologia*. 2002. 44(3-4):159-171.

2. Brehm K., Wolf M., Beland H. et al. Analysis of differential gene expression in *Echinococcus multilocularis* larval stages by means of spliced leader differential display. *Int. J. Parasitol.* 2003. 33(11):1145-59.
3. Chan Y. H. Biostatistics 104: Correlational Analysis. *Singapore Med. J.* 2003, vol. 44, nr. 12, p. 614-619
4. Cheung K. W., SO H. C. A multidimensional scaling framework for mobile location using time-of arrival measurements. *Signal Processing*, 2005, vol 53, nr. 2, p. 460-470.
5. Lupașcu-Volentir F. Particularități clinico-evolutive ale bolii mixte a țesutului conjunctiv și elucidarea unor markeri genetici. Chișinău, Teză de doctor în medicină, 140 p.
6. Petrovici V., Gudumac E., Babuci S. et al. Metodă instrumental-morfologică în diagnosticul particularităților morfo – funcționale ale ficatului în hidatidoza hepatică la copii. *Anale Științifice USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ed. XI-a, vol. 1. Chișinău, 2010, p. 173-182.
7. Petrovici V. Патоморфологические особенности эхинококковой кисты печени у детей. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. Чернівці, Україна, 2010, № 4, том. 9, с. 24-30.
8. Tseng G.C. Penalized and weighted K-means for clustering with scattered objects and prior information in high-throughput biological data. *Bioinformatics*, 2007, Vol. 23, nr. 17, p. 2247-2255.
9. Холафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований, 2008, 320с. //urss.ru/cgi-bin-db.pl?lang=/Ru&blang=ru&page=Book&id=64320&list=549

## **BOALA CASTLEMAN: CARACTERISTICA CLINICO – HISTOPATOLOGICĂ ȘI IMUNOHISTOCHEMICĂ**

**Evghenii Canțîr, Anatol Cernîi, Vladimir Vataman**

Catedra Morfopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul Morfologia Tumorilor,  
Institutul Oncologic

### **Summary**

#### ***Castleman`s disease: clinical, histopathological and imunohistochemical characteristics***

This paper represents a case of Castleman`s disease, investigated clinically, histopathologically and immunohistochemically. It was studied in right inguinal lymph node, that was surgically removed. Based on histological examination was established the diagnosis of lymph nodal angiofollicular hyperplasia (Castleman`s disease). The microscopic features of proliferative process was described; the histological forms, treatment and prognosis of disease, also were discussed.

### **Rezumat**

Lucrarea reprezintă descrierea unui caz de boală Castleman, cu analiza clinică, histopatologică și imunohistochimică a materialului postoperator. A fost studiată formațiunea tumorală din regiunea inghinală dreaptă, înlăturată chirurgical. În baza examenului histologic s-a stabilit diagnosticul de hiperplazie angiofoliculară a ganglionilor limfatici (boala Castleman). Sunt descrise aspectele microscopice ale procesului proliferativ respectiv, de asemenea, sunt discutate formele histologice, aspectele de tratament și de prognostic a maladiei.

### **Actualitatea**

Boala Castleman, sau hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici, este o patologie rară, descrisă pentru prima dată în anul 1954 de către patologistul american Benjamin Castleman (1906-1982), maladia prezentând un interes continuu atât în aspect clinic, cât și științific. Pe parcursul a câtorva decenii, datorită investigațiilor clinico-patologice și biomoleculare, au fost identificate unele aspecte ale acestei maladii, etiologia și patogeneza ei rămânând incomplet