

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

elucidate. În ultimii ani s-a observat o asociere frecventă a bolii Castleman cu sindromul imunodeficienței umane (10).

### Obiective

Prezentarea cazului de boală Castleman în aspect clinico-morfologic, cu descrierea modificărilor macroscopice, histologice și imunohistochimice al materialului postoperator, precum și revista literaturii în patologia dată.

### Material și metode

Cazul clinic: Bolnava N., de 54 ani, internată cu diagnosticul: Hernie inghinală pe dreapta. În staționar, după examenul clinic, s-a stabilit diagnosticul: Tumoare a peretelui abdominal. A fost efectuată extirparea chirurgicală a tumorii, diagnosticul postoperator fiind: hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici din regiunea inghinală pe dreapta. Anamneza - se consideră bolnavă de 5 ani, când în regiunea inghinală dreaptă a apărut o formațiune de dimensiunile unui ou de găină, ireponibilă, puțin dureroasă. Materialul postoperator a fost fixat în formol de 10%, supus procesării histologice, iar piesele microscopice au fost colorate cu hematoxilină-eozină și picrofuxină van Gieson. Examenul histologic a stabilit Hiperplazia angiofoliculară a ganglionului limfatic (boala Castleman). Ulterior s-a aplicat o serie de metode imunohistochimice în scopul identificării compoziției celulare a formațiunii tumorale prin aplicarea anticorpilor monoclonali pentru limfocitele B (*CD20, clona L 26, Dako*), limfocitele T (*CD3, clona F 7.2.38, Dako și CD8, clona C 8/144 B, Dako*), histiocite și monocite (*CD68, clona PG-M1, Dako*), fibroblaste și alte celule de origine mezenchimală (*vimentina, clona V 9, Dako*), endoteliocite (*CD31, clona JC70A, Dako*) și endoteliocitele vaselor limfatice (*D2-40, clona D2-40, Dako*). Perioada postoperatorie la pacienta dată a evoluat fără complicații și fără recidive.

### Rezultate

Boala Castleman (BC) se manifestă prin apariția unei formațiuni tumorale nodulare benigne care se localizează în mediastin, retroperitoneu, țesuturile moi (subcutanat, intramuscular) ale diferitelor regiuni ale corpului, adesea în zona cervicală și centura scapulară (3, 5). Formațiunea este, de regulă, solitară, mai rar multiplă. Se întâlnește mai frecvent la maturii peste 30 de ani.

În cazul studiat, la intervenția chirurgicală, în peretele abdominal (regiunea inghinală dreaptă) s-a depistat submuscular o formațiune tumorală nodulară cu dimensiunile de 7-5 cm, dură-elastică, imobilă în polul superior, iar distal aderentă la vasele femurale, de culoarea albicoasă-roză la secționare, cu aspect macroscopic de ganglion limfatic și de țesut conjunctiv. Histologic s-a constatat proliferarea focală a celulelor limfoide cu diverse grade de maturitate, cu formarea de foliculi, în centrul cărora se afla un vas sanguin de diametrul mic, cu peretele hialinizat (fig. 1 A și B), tabloul microscopic fiind caracteristic pentru hiperplazia angiofoliculară a ganglionului limfatic (Boala Castleman).

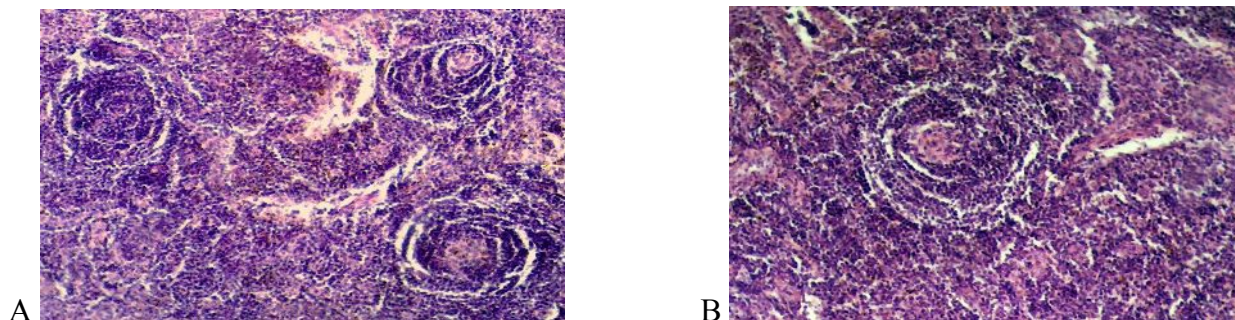


Fig. 1. Hiperplazia foliculară a limfoganglionului. În centrul foliculilor limfoizi se observă vase mici cu peretele hialinizat. A – ocularul 10, obiectivul 10, B – ocularul 10, obiectivul 20. Colorație hematoxilină-eozină.

Acest caz se încadrează în tipul histologic hialino-vascular al Bolii Castleman. Histopatologic, în literatură se descriu de asemenea tipul plasmocitar și tipul mixt, sau intermediar (9). Clinic, Boala Castleman se subîmparte în forma unicentrică și forma multicentrică. Repartiția acestor forme clinico-histologice după frecvență este redată în fig. 2.

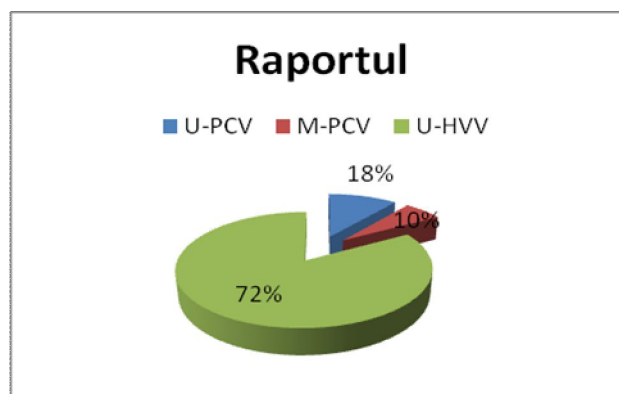


Fig. 2. Raportul dintre frecvența variantelor unicentrică hialino-vasculară (U-HVV), unicentrică plasmocitară (U-PCV) și multicentrică plasmocitară (M-PCV) a BC.

Datele statistice demonstrează o prevalență netă a formei hialino-vasculare unicentrice a Bolii Castleman, care are o evoluție clinică mai favorabilă (2, 7). Manifestările clinice de bază ale maladiei nu sunt specifice: febră, slăbiciune generală, transpirații excesive, scăderea masei corporale, rash cutanat, anemie hemolitică, în unele cazuri se asociază hepato- și splenomegalia sau hepatosplenomegalie.

Diagnosticul maladiei este bazat pe evaluarea clinică a bolnavului și include: a) anamneza detaliată; b) examene de laborator (IL-6; proteina C-reactivă; VSH); c) examenul histologic al ganglionilor limfatici afectați sau a formațiunii suspecte; d) examenul imagistic (radiologic, CT, RMN). În ultimii ani se aplică frecvent metoda PET-scanning (positron emission tomography). PET poate fi complementată de CT pentru aprecierea statutului metabolic al nodulului limfatic.

Diagnosticul definitiv se stabilește în baza examenului histopatologic. Microscopic se observă proliferarea țesutului limfoid cu formare de numeroși foliculi bine conturați, dispuși uniform, în care sunt slab evidențiate sau chiar lipsesc sinusurile. Țesutul interfolicular conține limfocite mature, uneori plasmocite (îndeosebi în forma plasmocelulară) și eozinofile. Este caracteristică prezența vaselor sanguine mici cu pereții îngroșați, hialinizați, endoteliul tumefiat atât în centrul foliculilor, cât și în țesutul interfolicular. Unii foliculi au centre germinative, alții sunt reprezentați de limfocite mature. Datorită hiperplaziei endoteliului și hialinozei pereților vaselor sanguine, în centrul foliculilor se formează structuri asemănătoare cu „corpusculii timici” (corpusculii Hassall) sau cu foliculii limfoizi ai pulpei albe lienale cu centre germinative involutive. Din această cauză, deseori se stabilește diagnosticul eronat de timom, mai ales în cazurile de localizare mediastinală a procesului tumoral (3, 8).

Rezultatele examenului imunohistochimic au relevat următoarele: la aplicarea anticorpilor monoclonali pentru limfocitele B (*CD 20*) s-a constatat o reacție intensă a celulelor din centrul foliculilor, ceea ce demonstrează cu certitudine originea B-celulară a acestora și o densitate B-celulară mult mai redusă la periferia foliculilor. Atrage atenția dispoziția concentrică, „ca în bulbul de ceapă”, a limfocitelor din centrul germinativ – un semn caracteristic al maladiei (fig. 3 A). În cazul aplicării anticorpilor monoclonali pentru T-limfocite (*CD 3*) reacția a fost mai puțin sensibilă. S-au observat T-limfocite, situate în grupuri mici perifolicular (fig. 3 B, C). Reacția imunohistochimică cu anticorpi monoclonali pentru histiocite (*CD 68*) a evidențiat dispoziția preponderentă a acestora în centrele foliculare, de regulă, în grupuri mici, de asemenea prezența histiocitelor solitare în ariile perifoliculare (fig. 3 D).



La aplicarea anticorpilor monoclonali anti-*vimentină* pentru evidențierea fibroblastelor și altora celule de origine mezenchimală, s-a observat o densitate celulară mai pronunțată la periferia foliculilor (fig. 4 A). În cazul aplicării anticorpilor monoclonali pentru endoteliocite (*CD 31*), s-au evidențiat vase situate predominant perifolicular și foarte puține vase centrifoliculare (fig. 4 B).

Vasele limfatice *D2-40*-pozitive au fost mai numeroase perifolicular, în centrul foliculilor numărul acestora fiind mai mic (fig.5). Uneori vasele au fost înconjurate de fascicule colagene, deseori au pătruns în zona mantiei, ceea ce a redat foliculului un aspect de „lollipop” (candel pe băț) – al doilea semn histologic caracteristic pentru Boala Castleman. Vasele din centrele foliculilor s-au evidențiat mai bine cu *D2-40* decât cu *CD31*.

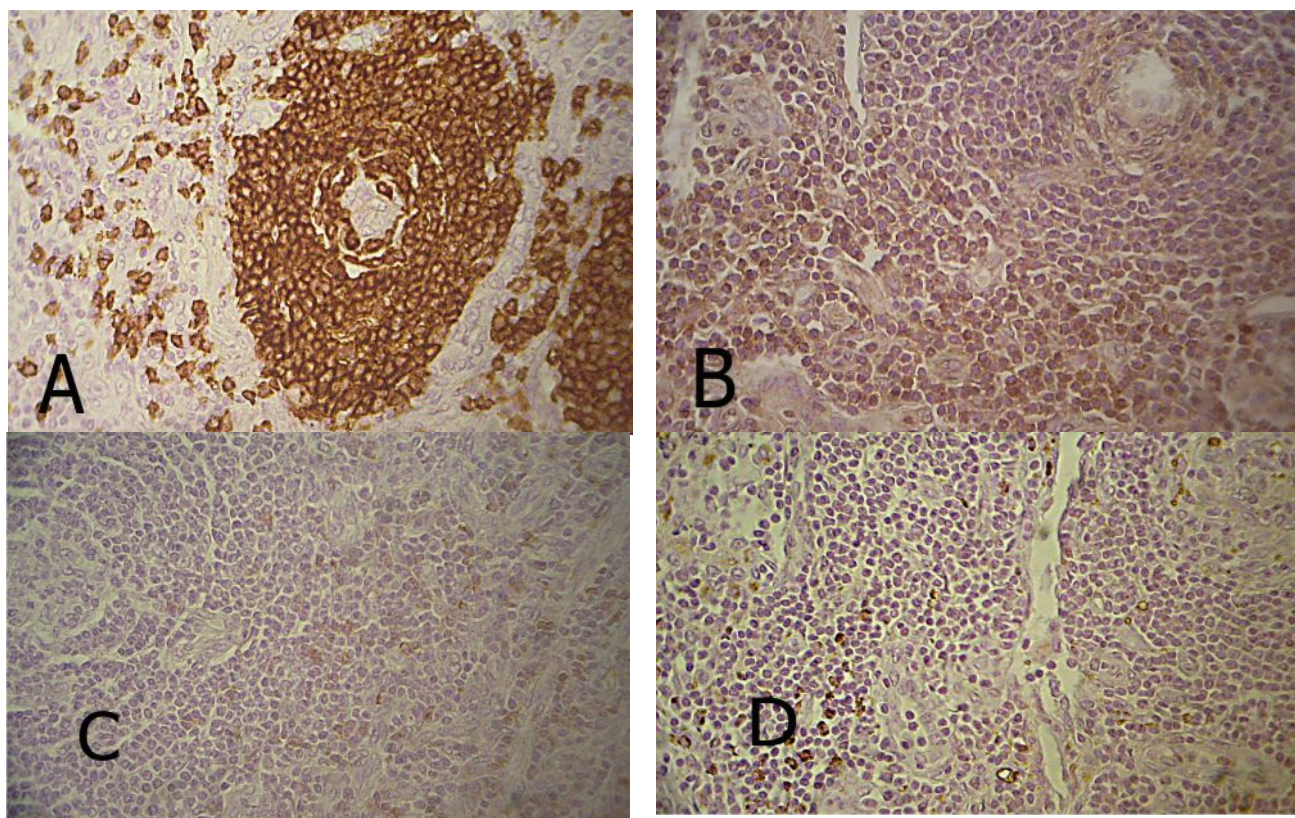


Fig. 3. Reacțiile imunohistochimice: A – cu anticorpi monoclonali pentru limfocitele B (*CD20*); B – cu anticorpi monoclonali pentru T limfocite (*CD3*); C – cu anticorpi monoclonali pentru T limfocite (*CD8*); D – cu anticorpi monoclonali pentru histiocite și monocite (*CD68*); × 45.

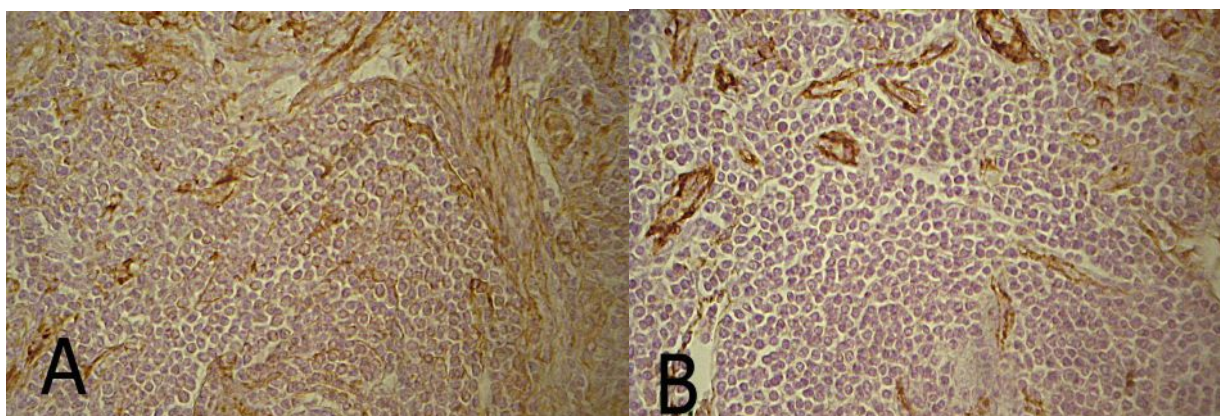


Fig. 4. Reacțiile imunohistochimice: A – cu anticorpi monoclonali pentru fibroblaste și alte celule de origine mezenchimală (*vimentina*); B – cu anticorpi monoclonali pentru endoteliocite (*CD31*); × 45.



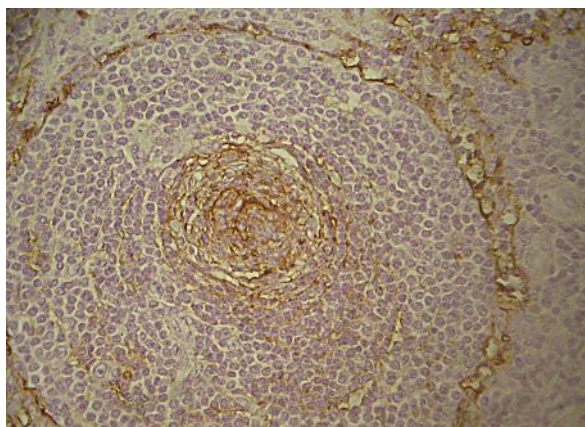


Fig. 5. Reacția imunohistochimică cu anticorpi monoclonali pentru endoteliocitele vaselor limfatice (D2-40);  $\times 45$ .

Cum am menționat, etiologia Bolii Castleman este încă obscură. În favoarea unui proces nontumoral pledează datele investigațiilor molecular-genetice, care au constatat, că celulele limfoide în Boala Castleman sunt de origine policlonală (4). Totuși aceasta se referă cu predominantă la varianta hialin-vasculară. În varianta multicentrică plasmocitară, în unele cazuri, celulele limfoide sunt totuși de origine monoclonală și procesul proliferativ poate fi considerat ca unul preneoplazic (1). În ultimii ani se consideră ca o verigă-cheie în patogeneza Bolii Castleman instalarea secreției excesive a interleukinei-6 (IL6) de către limfocitele B. IL-6 stimulează procesul de proliferare a limfocitelor. În acest context se recomandă aplicarea unora remedii cu efect anti-IL6 la pacienții cu Boala Castleman (8).

Este unanim acceptat, că prognosticul în Boala Castleman depinde în mare măsură de varianta histologică a procesului proliferativ. Prognosticul favorabil se observă în varianta hialin-vasculară unicentrică, în care se aplică extirparea chirurgicală a formațiunii tumorale (6, 7). În variantele multicentrice plasmocitare cu prognostic ne favorabil se recomandă tratamentul cu corticosteroizi și citostatice. La pacienții cu aceste variante a maladiei persistă un risc înalt de transformare în limfoame și se observă asocierea frecventă cu infecția herpetică (cu HHV-8), dar rolul patogenetic al virusului fiind încă puțin elucidat (1, 10).

### Concluzii

Boala Castleman, deși este o patologie rară, trebuie să fie în vizorul oncologilor, chirurgilor și altor specialiști în scopul evitării unor erori de diagnostic și tratament. Diagnosticul diferențial se efectuează cu limfomul non-Hodgkin, varianta foliculară, limfomul din celulele mantiei, hiperplazia foliculară reactivă, limfadenopatia cauzată de infecția HIV și cu alte procese limfoproliferative. Diagnosticul poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigației histopatologice. Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat și pentru estimarea prognosticului la pacienții cu Boala Castleman.

### Bibliografie

1. Al-Maghrabi J, Kamel-Reid S, Bailey D. Immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangement in Castleman's disease: molecular genetic analysis. *Histopathology*. 2006; 48(3): 233-238.
2. Delmer A, Karmochkine M, Le Tourneau A, et al. Castleman's disease (giant lymph node hyperplasia): clinical, biological and developing polymorphism. *Ann Med Interne (Paris)*. 1990; 141(2): 123-128.
3. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol*. 1988; 5(4): 346-364.

4. Kojima M, Nakamura S, Nishikawa M et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Res Pract.* 2005; 201(4): 325-332.
5. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. (ред.). Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Москва, 1993, т. 2, pp. 449-450.
6. Martino G, Cariati S, Tintisona O et al. Atypical lymphoproliferative disorders: Castleman's disease. Case report and review of the literature. *Tumori.* 2004; 90(3): 352-355.
7. McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev.* 1995; 21(4): 291-310.
8. Palestro G, Turrini F, Pagano M, Chiusa L. Castleman's disease. *Adv Clin Path.* 1999; 3(1-2): 11-22.
9. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc.* 1995, 70(10): 969-977
10. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol.* 2004; 43(8): 698-704.

## **MORFOLOGIA NEURONILOR MULTIPOLARI DIN MICROGANGLIONII NERVOȘI AI VENEI CAVE SUPERIOARE**

**Galina Certan, Angela Babuci, Zinaida Zorin, Roman Angheliu, Lilian Globa**

Catedra Anatomia Omului USMF "Nicolae Testemițanu"

### **Summary**

*Morphology of the multipolar neurons of the nervous microganglia of the superior vena cava*  
Study of the morphology of the multipolar nervous cells of the nervous microganglia results in presence of the Doghiel II and Doghiel I types of neurons, which integrate correlations between the parts of the Superior Vena Cava.

### **Rezumat**

Studiul morfologiei celulelor nervoase multipolare din microganglionii nervoși rezultă prezența neuronilor de tip Doghiel II și Doghiel I ce integrează corelațiile nervoase dintre porțiunile venei cave superioare (VCS).

### **Actualitatea**

Raționamentul decizional în medicina practică necesită cunoștințe bogate în morfologie, a cărei probleme principale a stat stabilizarea legităților structurii organismului uman. Medicina clinică tot mai mult necesită de a se baza pe cercetările științifice orientate spre asigurare a profilaxiei și tratamentul integral al organismului. Problemele inervației vasculare rămân mereu actuale. Ele nu pot fi rezolvate fără înțelegerea profundă a mecanismelor nervoase periferice din peretele vascular și relațiile lor cu SNC.

### **Obiectivele**

Scopul lucrării constă în examinarea morfologiei neuronilor multipolari din microganglionii nervoși ai VCS.

### **Material și metode**

Morfologia neuronilor s-a studiat pe 41 disecții pe vene, prelevate de la cadavre în 24 ore după sucombare ca sex și vârstă. Pentru evidențierea celulelor nervoase în peretele venei cave superioare s-a utilizat metoda de argintare după E.I. Rasskazova, 1956.