

**ASPECTE CLINICE, HEMATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE
ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN DIN CELULELE
ZONEI MARGINALE**

**Sanda Buruiană – asistentă
la Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie
a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

Rezumat

Au fost analizate datele clinice, hematologice și imunohistochimice la 20 pacienți cu limfoame non-Hodgkin (LNH) din celulele zonei marginale în vârstă de la 27 ani până la 74 ani, vârsta medie fiind de 52 ani. Boala s-a dezvoltat preponderent la adulți și a predominat la persoanele de peste 50 de ani. Diagnosticul a fost stabilit histologic și imunohistochimic

la care au fost pozitive CD19 și CD20 cu CD5, CD10 și CD23 negative. La stabilirea diagnosticului au predominat stadiile generalizate ale bolii. Focarul tumoral primar s-a dezvoltat în ganglionii limfatici și în alte organe (stomacul, glanda mamară, măduva oaselor cu leucemizare). IPI în majoritatea cazurilor a fost cu risc înalt negativ și a corelat cu indicii supraviețuirii, care peste 3 ani au constituit 89,2%, iar peste 5 ani – 56,94%.

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, imunohistochimic, clinica, hematologie

Summary. Clinical, hematologic and immunohistochemical aspects of marginal zone non-Hodgkin's lymphomas

The clinical, hematologic and immunohistochemical aspects of marginal zone non-Hodgkin's lymphomas were studied in a group of 20 patients with the age range of 27-74 years old (median age – 52 years). The disease developed insidiously and prevailed in patients over 50 years old. The diagnosis was established by morphologic and immunohistochemical analyses, which proved to be CD19 – and CD20 – pozitiv, CD5, CD10 and CD23 – negative. The generalized stages were predominantly diagnosed. The primary tumor focus developed in the peripheral lymph nodes and other organs (stomach, mammary glands), bone marrow with leukemic conversion. In the majority of cases the IPI values were of highly negative risk and correlated with the survival rates, which constituted 89.2% within 3 years and 56.94% within 5 years.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, immunohistochemistry, clinical, hematological

Резюме. Клиническое, гематологическое и иммуногистохимические аспекты неходжкинских лимфом из клеток маргинальной зоны

Были изучены клинические, гематологические и иммуногистохимические данные у 20 больных с неходжкинскими лимфомам (НХЛ) из клеток маргинальной зоны в возрасте от 27 лет, средний возраст больных – 52 года. Заболевание развилось преимущественно у взрослых и доминировало у лиц после 50 лет. Диагноз был установлен гистологически и иммуногистохимически, среди которых CD19 и CD20 были положительными, а CD5, CD10 и CD23 были отрицательными. При установлении диагноза преобладали генерализованные стадии болезни. Первичный опухолевый очаг развился в лимфатических узлах и других органов (желудка, молочная железа, костный мозг с лейкомизацией). Показатели IPI в большинстве случаев были с высоким отрицательным риском и коррелировали с показателями выживаемости больных, которые через три года составили 89,2%, а через пять лет – 56,94%.

Ключевые слова: лимфома неходжкинская, иммуногистохимический, клиника, гематологически

Actualitatea temei. Limfoamele non-Hodgkin (LNH) prezintă o grupă de procese maligne ale țesutului limfatic neomogene din punct de vedere morfologic și biologic [5, 6]. Una din variantele LNH incluse în Clasificarea Internațională histologică și citologică ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS [3] este LNH din celulele din zona marginală a ganglionilor limfatici, care figurează în această Clasificare din anul 1994 când a fost propusă Clasificarea REAL [1, 7]. În ultima Clasificare din anul 2008 (3) se păstrează cele 3 tipuri (nodal, extranodal de tip MALT și din zona marginală a splinei [2]. LNH, inclusiv și limfomul din celulele zonei marginale, prezintă o patologie cu tendință sporită de creștere a morbidității și mortalității cu indicii reduși de supraviețuire [4]. În același timp aceste patologii rămân insuficient studiate. Frecvența destul de joasă a unor variante de LNH este una din cauzele studierii insuficiente a LNH incluse în ultimii ani în Clasificarea proceselor limfoproliferative. Cele expuse se referă și la limfomul din celulele zonei marginale.

Scopul acestei lucrări constă în studierea aspectelor clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfomului din celulele zonei marginale.

Obiectivele:

1. Studiarea localizării primului focar tumoral.

2. Estimarea caracterului generalizării procesului tumoral.

3. Determinarea frecvenței afectării diferitor organe și țesuturi.

4. Aprecierea indicilor hematologici la etapa de stabilire a diagnosticului.

5. Interpretarea rezultatelor examinărilor imunohistochimice a ganglionilor limfatici afectați.

6. Determinarea indicilor de supraviețuire a bolnavilor de acest limfom.

Material și metode de cercetare. Datele clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfomului non-Hodgkin din zona marginală au fost studiate la 20 pacienți (15 bărbați și 5 femei) în vârsta de la 27 de ani până la 74 de ani (tabelul 1). Vârsta medie a bolnavilor a constituit 52 ani.

Identificarea acestei variante de LNH s-a efectuat în conformitate cu Clasificarea Internațională histologică și citologică a patologiilor tumorale ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS în anul 2008. În acest scop au fost utilizate metode histologice și imunohistochimice ale biopsatului ganglionilor limfatici și altor țesuturi afectate.

Preparatele histologice au fost studiate sub conducerea doamnei profesor universitar Irida Iacovleva, iar metodele imunohistochimice au fost efectuate

în laboratorul patomorfologic (șef profesorul universitar Anatol Cernîi). Pentru identificarea imunohistochimică au fost folosiți anticorpii monoclonali anti CD5, CD10, CD19, CD20, CD23.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după vârstă și sex

Vârsta (ani)	Numărul de bolnavi		Sexul bolnavilor				Raportul după sex (B:F)
	abs.	%	bărbați		femei		
			abs.	%	abs.	%	
până la 19 ani	-	-	-	-	-	-	-
20 – 29	3	15	2	66,7	1		2:1
30 – 39	1	5	1				1:0
40 – 49	3	15	2		1		2:1
50 – 59	7	35	7		-		7:0
60 – 69	5	25	3		2		
70 – 80	1	5	-		1		0:1
Total	20	100	15	75	5	25	

Stadiul bolii a fost determinat în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională elaborată în Ann Arbor (SUA, 1971). În scopul stadializării procesului tumoral au fost utilizate metode clinice și paraclinice.

Semnele clinice au cuprins anamneza și examenul fizic complet, semnele de intoxicare generală „B”, simptomele de debut, factorii de prognostic pe baza cărora s-a format IPI (Indexul prognostic internațional), statusul de performanță clinică ECOG (the Eastern Cooperative Oncology Group).

Pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral au fost folosite examenul ultrasonografic, radiografie pulmonară cu tomografia mediastinului. Pentru depistarea afectării stomacului și intestinului au fost efectuate examenul radiologic și endoscopic (fibrogastroduodenoscopia și fibroco-

lonoscopia), fibroepifaringoscopia la prezența semnelor de afectare a nasofaringelui.

Examenul hematologic a inclus analiza generală a sângelui, mielograma (punctatul măduvei oaselor) și investigarea histologică a măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsia osului iliac.

Supravegherea în dinamică a pacienților pe tot parcursul bolii a permis de a urmări caracterul de răspândire a procesului tumoral de la stadiile locale până la generalizarea procesului patologic. S-a acordat atenție la caracterul de metastazare la etapele precoce și tardive ale bolii.

A fost studiată supraviețuirea bolnavilor de la momentul apariției primelor simptome ale bolii.

Rezultate și discuții. Diagnosticul de LNH din celulele zonei marginale a fost stabilit histologic și imunohistochimic. Celulele limfoide au fost puțin mai mari comparativ cu limfocitele mici cu creștere difuză. La examenul imunohistochimic au fost depistate CD19 și CD20 pozitive, care au confirmat apartenența liniei B-limfocitară cu CD5, CD10 și CD23 negative. Acest complex imunologic este caracteristic pentru LNH din celulele zonei marginale.

La stabilirea diagnosticului au predominat stadiile generalizate. Ultimele au fost prezente în 16 cazuri. Simptomele de intoxicare generală au fost depistate la 8 pacienți din care 1 a fost în stadiul III și 7 – în stadiul IV (tabelul 2).

Focarul primar tumoral s-a dezvoltat în ganglionii limfatici și în diferite organe (tabelul 3) cum ar fi stomacul (1 pacient), splina (8 pacienți), glanda mamară (o bolnavă). Cel mai frecvent au fost afectați ganglionii limfatici periferici fiind ușor depistați și accesibili pentru biopsie.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor conform stadiului clinic

Stadiul clinic	I		IE		II		III		IIIIE		IV		IVE			
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B		
Numărul de bolnavi	-	-	1	-	3	-	-	-	1	1	-	-	6	7	1	-

Tabelul 3

Localizarea focarului primar tumoral

Localizarea primului focar tumoral	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
Ganglionii limfatici periferici	10	50
intraabdominali	9	45
Stomacul	1	5
Splina	1	5
Glanda mamară	8	40
Total	20	100

Tabelul 4

Datele despre metastazarea inițială

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Zonele de metastazare					
		Ganglionii limfatici				Extranodali	
		vecini		la distanță		abs.	%
		abs.	%	abs.	%		
Ganglionii limfatici periferici	9	7	70	-	-	3	30
Ganglionii limfatici intraabdominali	1	-	-	1	-	1	100
Splina	8	5	62,5	-	-	3	37,5
Glanda mamară	1	-	-	-	-	1	100
Stomacul	1	-	-	-	-	1	100
Total	20	12	60			8	40

Atrage atenția frecvența comparativ înaltă de dezvoltare primară intranodală a acestui limfom cu afectarea splinei, stomacului, glandei mamare.

La etapa inițială a predominat metastazarea în ganglionii limfatici din vecinătate față de focarul primar.

Tabelul 5

Frecvența afectării diferitor organe și grupe de ganglioni limfatici în procesul de generalizare a bolii

Localizarea afectării	Frecvența afectării	
	abs.	%
Ganglionii limfatici periferici	14	30,4
Ganglionii limfatici intraabdominali	4	8,7
Măduva oaselor	12	26,1
Nazofaringele	4	8,7
Ficatul	7	15,2
Ganglionii limfatici mediastinali	2	4,3
Splina	2	4,3
Intestinul gros	1	2,3
Total	46	100

În perioada de generalizare a procesului tumoral la 12(60%) pacienți a fost afectată măduva oaselor, care s-a manifestat și prin modificări în analiza sângelui periferic (tabelul 6).

În 7 (35%) cazuri s-a dezvoltat anemie de diferit grad conform conținutului hemoglobinei. Anemie de gradul I (Hb 91-110 g/l) s-a depistat la 3 pacienți, de gradul II (Hb 71-90 g/l) la 4 bolnavi. La restul 13 pacienți conținutul hemoglobinei a fost în limitele normale.

Numărul de leucocite a variat de la $2,8 \cdot 10^9/l$ până la $80,0 \cdot 10^9/l$. Leucopenia s-a constatat la 2 bolnavi, leucocitoză a fost la 5 bolnavi. Numărul de leucocite la acești 5 bolnavi a constituit 25,0, 29,0,

80,6, 51,2 și $14,2 \cdot 10^9/l$ din contul limfocitozei. La restul 13 pacienți numărul de leucocite a fost în limitele normale. Limfocitoza în sângele periferic în 15 cazuri a lipsit.

La 5 bolnavi cu numărul de leucocite și limfocitoză în limitele normale în punctatul măduvei oaselor au constituit 85%, 80%, 39%, 52% și 58%. Aceste date sunt argument pentru puncția sternală și trapanobiopsie în toate cazurile de LNH cu analiza normală a sângelui periferic. Trombocitopenia ($94,0 \cdot 10^9/l$ și $99,0 \cdot 10^9/l$) s-a constatat numai la 2 pacienți.

La 9 bolnavi s-a efectuat trapanobiopsia din osul iliac, care la 3 bolnavi a fost fără modificări patologice. În celelalte cazuri s-au depistat focare de infiltrare a măduvei oaselor cu celule limfoide care atât în punctatul măduvei oaselor cât și în trapanobiopsat au caracter de celule mature cu cromatina nucleului compactă fără nucleoli cu citoplasma îngustă (celule mai mari decât limfocitele mici).

Prognosticul acestui LNH în majoritatea cazurilor este nesatisfăcător (tabelul 7).

Datele prezentate în tabel denotă risc înalt la majoritatea (14) pacienților. În 2 cazuri se constată risc intermediar înalt, în 12 cazuri – risc înalt. La 2 pacienți a fost risc jos, la 4 risc intermediar jos.

Analiza datelor expuse confirmă că limfomul din celulele zonei marginale a ganglionilor limfatici prezintă o patologie limfoproliferativă B-celulară cu creștere difuză a celulelor tumorale. Primar mai frecvent afectează ganglionii limfatici periferici. Nu fac excepție și alte organe (splina, stomacul).

Imunohistochimia se caracterizează prin CD19 și CD20 pozitive, CD5, CD10, și CD23 negative. Boala se depistează în majoritatea cazurilor în stadiile generalizate. Frecvent se afectează măduva oaselor cu leucemizare. Valorile IPI în majoritatea cazurilor sunt cu risc înalt negativ și corelează cu indicii supraviețuirii care peste 3 ani constituie 89,2%, iar peste 5 ani – 56,9%.

Tabelul 6

Analiza sângelui periferic la depistarea bolii

Hb (g/l)	Eritrocite (x 10 ¹² /l)	Leucocite (x 10 ⁹ /l)	Promielocite	Mielocite	Metamielocite	Nesegment. (%)	Segmentate (%)	Eozinofile (%)	Limfocite (%)	Monocite (%)	Reticulocite (‰)	Trombocite (x 10 ⁹ /l)	VSH (mm/oră)
100	3,5	6,9				6	58	1	27	8		175,0	37
119	4,0	4,0				1	76	1	10	12		280,0	20
94	3,3	2,8				18	50	1	13	18	68	99,0	5
86	3,0	25,0				3	12		81	4	67	180,0	35
119	4,0	4,5				4	25		66	5		160,0	25
120	4,0	29,0				1	18	1	76	4		220,0	12
72	2,5	4,4		2		10	45	1	28	14	3	112,3	30
124	4,3	7,8				2	68	2	19	9		258,0	63
135	4,5	80,6					13		86	1		220,0	4
158	4,9	6,4				1	62		23	5		269,0	59
90	3,1	51,2		1		1	4		93	1	20	124	23
106	3,8	6,2				5	54	2	28	11		152,0	30
175	4,8	6,2				1	45	3	43	8		330,0	6
124	4,4	9,0				3	48	3	43	3		220,0	20
158	4,9	7,5				5	71	1	17	6		225,0	1
126	4,1	14,2			1	5	13		72	9		213,2	18
120	4,0	4,6				1	46	3	41	9		280,0	10
89	3,7	3,0				9	52	6	19	14	8	94,0	58
144	4,7	4,1				1	50	5	25	19		329,0	10
121	4,1	4,0				8	48	2	27	18		278,8	2

Tabelul 7

Indexul prognostic internațional pentru LNH din celulele zonei marginale

Grupa de risc	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
Risc jos	2	10
Risc intermediar jos	4	20
Risc intermediar înalt	2	10
Risc înalt	12	60
Total	20	100

Concluzii:

1. Limfomul non-Hodgkin din celulele zonei marginale se dezvoltă numai la adulți cu predominare la persoanele mai în vârstă de 50 de ani.

2. Celulele tumorale limfoide au creștere difuză. La examenul imunohistochimic au fost pozitive CD19 și CD20, care au confirmat apartenența liniei B-limfocitară cu CD5, CD10, CD23 negativ.

3. Focarul primar tumoral s-a dezvoltat mai frecvent în ganglionii limfatici periferici cu răspândire în primul rând în zonele vecine față de focarul primar.

4. În perioada de generalizare a procesului tumoral în 60% de cazuri a fost afectată măduva oaselor, care s-a manifestat prin leucemizare s-a depistat prin modificări în punctatul măduvei oaselor și trepanobiopsie.

5. Indexul Prognostic Internațional (IPI) la ma-

ritatea (14) pacienților a fost cu risc înalt negativ, în două cazuri s-a constatat risc intermediar înalt negativ, în 12 cazuri – risc înalt, la 2 pacienți – risc intermediar jos.

6. Supraviețuirea bolnavilor la 3 ani a constituit 89,2%, iar peste 5 ani – 56,9%.

Bibliografie

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from International Lymphoma Study Group. Blood, 1994; 84:1361.

2. Isaacson P.G. Mucosa-associated tissue lymphoma. Semin. Hematol, 1999; 36: 139.

3. Jaffe E.S. The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood, 2011, 117, 5019-5032.

4. Zahom S. Lymphoma rateraise to baffle researachers. I. National Cancers inst 2001; 93:494.

5. Атлас. Опухоли лимфатической системы. Под редакци А.И.Воробьева и А.М.Кременецкой. Идательство Ньюдиаме. 2007 292 стр.

6. Глузман Д.Ф., Скляренко А.М. Надгорная. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей

(цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики). ДИА, Киев, 2008, 196 стр.

7. Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н., Флейшман Е.Н. Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской Классификации лимфоидных оухолей». Арх. Патологии. 1997, 4:65.