

GIUSEPPE AMADORI (*)

LE LESIONI
ANGIOCENTRICHE IMMUNOPROLIFERATIVE.
ASPETTI CLINICO-PATOLOGICI

Le più recenti acquisizioni sulla fisiopatologia del sistema immunitario e l'affinamento delle metodiche citochimiche ed immunoistochimiche hanno permesso negli ultimi anni di ampliare notevolmente le possibilità di diagnosi corretta delle malattie linfoproliferative, evidenziando ancora una volta come le tradizionali classificazioni siano applicabili con qualche difficoltà alla realtà clinica. È oggi infatti noto che le proliferazioni linfocitarie sia reattive che neoplastiche possono simulare molto da vicino i substrati morfologici della normale risposta immunitaria rendendo la diagnosi istologica assai difficile senza il supporto di metodiche diagnostiche sofisticate che comprendono la stessa analisi genetica delle cellule. Inoltre la proliferazione monoclonale neoplastica non raramente si accompagna ad una componente reattiva indistinguibile sul piano strettamente morfologico da processi puramente flogistici, così da rappresentare serie difficoltà anche per il Patologo esperto.

È ora assodato che il concetto di monoclonalità non è necessariamente sinonimo di neoplasia in quanto non sempre tale situazione è seguita dalla proliferazione incontrollata propria di ogni tumore. D'altra parte si è dimostrato che in condizioni di immunodepressione si verificano talvolta proliferazioni policlonali che mostrano comportamento aggressivo come classiche neoplasie. Le conseguenti incertezze interpretative valgono precipuamente per i cosiddetti «pseudolinfomi» per indicare iperplasie linfatiche localizzate, non facilmente interpretabili

(*) Professore Associato in Ematologia dell'Università di Padova.

come reattive o neoplastiche. Il più delle volte manifestazioni di questo tipo compaiono nelle ghiandole salivari, tratto gastroenterico, orbita, cute ed annessi, tiroide, polmone, talvolta in corso di collagenopatie o di crioglobulinemia.

Il termine «lesioni angiocentriche immunoproliferative» fu introdotto da JAFFE nel 1972 (1) per comprendere sotto un comune denominatore morfologico un gruppo di quadri clinici a decorso assolutamente benigno, come la vasculite linfocitica benigna, e forme che in passato venivano considerate processi infiltrativi a carattere reattivo (2) quali la granulomatosi linfomatoide, la reticulosi polimorfa e il «midline granuloma» e che attualmente vengono considerate come veri e propri linfomi maligni fino dagli stadi iniziali dello sviluppo e come tali inquadrati nell'ambito dei linfomi post-timici periferici (3, 4, 5, 6, 7).

Tali proliferazioni sono costituite da cellule T esprimenti un fenotipo maturo a livello di membrana (assenza dell'enzima nucleare TdT), espressione dei marcatori CD3, CD4, CD8, caratterizzati dalla frequente assenza per delezione di alcuni marcatori pan-T (CD7, CD2, CD5) (7, 8, 9). Una caratteristica importante dei linfomi T periferici è il polimorfismo nucleare, quale lobulazione e finanche la formazione di cellule polinucleate.

Un altro aspetto patognomonico di tali patologie è appunto la presenza di infiltrato infiammatorio commisto alle cellule neoplastiche: esso appare costituito da istiociti, eosinofili, plasmacellule, cellule epiteloidi e si produce per l'azione di linfocine liberate dalle cellule neoplastiche. Inoltre va anche considerata la proliferazione di venule post-capillari legate alla liberazione di fattori angio-stimolanti da parte delle cellule neoplastiche.

Un primo tentativo di classificazione dei linfomi periferici a cellule T secondo la Working Formulation distingue 4 gruppi istologici:

- linfomi a piccole cellule atipiche;
- linfomi misti diffusi con cellule piccole e grandi;
- linfomi diffusi a grandi cellule, e
- linfomi diffusi a grandi cellule di tipo immunoblastico (10).

L'applicazione di schemi classificativi a questa patologia è subito apparsa difficile per la presenza di cellule con caratteri di benignità, quali piccoli linfociti, eosinofili, plasmacellule, cellule epiteloidi, istiociti, sia per la rarità degli aspetti anaplastici e per la dissociazione tra attività mitotica e differenziazione cellulare. D'altra parte i piccoli linfociti nella variante a «small cells» non presentano l'aspetto dei piccoli linfociti

clivati dei centri follicolari né dei piccoli linfociti ben differenziati, mentre mostrano similitudini con quelli della variante linfocitica.

Le classificazioni basate su criteri morfologici non sono prognosticamente significative, non esistendo differenze sostanziali in termini di sopravvivenza tra pazienti con linfomi a cellule grandi o piccole sottoposti a chemioterapia aggressiva; invece altri criteri quali lo stadio (in rapporto alla possibilità di remissione), l'età, il grading istologico, il performance status, la presenza di lesione a tipo «bulky» e di linfocitopenia, il numero di localizzazioni extranodali ed i sintomi B assumono significato prognostico (12).

Un'altra classificazione (13) ha suddiviso i linfomi periferici post-timici in forme a basso grado di malignità (quali leucemia cronica, mi-cosi fungoide, linfoma di Lennert, linfoma angioimmunoblastico, linfoma della zona T, linfoma pleomorfo a piccole cellule) e ad alto grado (linfoma pleomorfo a medie e grandi cellule, immunoblastico, anaplastico a grandi cellule, l'adult T-cell lymphoma/leukemia ed i linfomi inclassificabili (a basso, ad alto grado di malignità ed indeterminati)).

Al di fuori di queste categorie vengono classificate altre rare forme tra cui i linfomi angiocentrici in senso stretto, compresi nel più ampio spettro delle lesioni angiocentriche immunoproliferative.

L'EVOLUZIONE DELLE CONOSCENZE SULLE LESIONI ANGIOCENTRICHE IMMUNOPROLIFERATIVE

La prima descrizione fotografica di una malattia ulcerativa destrutturante progressiva che interessava naso, seni paranasali e palato, oggi compresa tra le lesioni angiocentriche immunoproliferative, risale al 1897 ad opera di McBRIDE (14). È però di STEWART (15) il primo studio dettagliato, datante al 1933, di una lesione granulomatosa ulcerativa «infiammatoria», che portava alla distruzione del naso e dei tessuti circostanti; il termine «lethal midline granuloma», attualmente usato per indicare malattie del tipo di quelle sopra riportate, fu introdotto da BURSTON nel 1959 (16).

SPEAR & WALKER (17) descrissero un caso autoptico di «granuloma» del tipo Stewart con cointeressamento di naso e seni paranasali, polmoni e cute: a loro parere si trattava di una malattia sistemica differente dalla granulomatosi di Wegener che, pur interessando inizialmente le prime vie aeree, è sicuramente di natura infiammatoria.

Le incertezze nosografiche che a lungo caratterizzarono l'argomento sono sottolineate dallo studio di WALTON (18), il quale ancora nel

1959 descriveva nell'ambito del midline granuloma tre differenti entità cliniche, definite rispettivamente: sarcoma a cellule reticolari, granulomatosi di Wegener e granuloma classico maligno, includendo in quest'ultima categoria casi limitati alle prime vie aeree senza evidenza di origine neoplastica o infettiva e con caratteristiche istopatologiche simili a quelle del «lethal granuloma» di Stewart.

Anche FRIEDMANN (19) considerò il cosiddetto «non-healing midline granuloma» a tipo Stewart ed il granuloma di Wegener come varianti di una stessa condizione patologica e per primo notò similitudini con neoplasie maligne del sistema linforeticolare.

EICHEL (20) studiò 32 casi inizialmente considerati come linfomi nasali. Di essi 9 presentavano lesione polimorfa caratterizzata da prolungata sopravvivenza dopo terapia radiante, per la quale fu proposto il termine di «reticulosi polimorfa» o, secondo la definizione di KASSEL (21) e di FECHNER (22), di «midline malignant reticulosis», lesione da essi inclusa tra i linfo sarcomi, ma limitata alle vie aeree superiori e non disseminata. Questa forma fu interpretata da detti Autori come identica al «midline granuloma» di Stewart.

Nel 1972 LIEBOW (2) coniò il termine di «granulomatosi linfo-matoide» per indicare una vasculite granulomatosa interessante principalmente i vasi polmonari ma anche quelli di altri distretti e quindi con interessamento sistemico, a differenza delle reticulosi polimorfe che sono invece limitate alle vie aeree superiori. Tuttavia dal momento che sono stati dimostrati in alcuni rari casi aspetti di disseminazione neoplastica anche in corso di reticulosi polimorfa e poiché questa presenta aspetti istologici identici a quelli della granulomatosi linfo-matoide, la reticulosi polimorfa è stata considerata da alcuni una variante della granulomatosi linfo-matoide ad estensione limitata (23). Sarebbe da discutere se la lesione disseminata sia espressione di metastatizzazione o se inizi contemporaneamente in varie sedi; la lunga sopravvivenza dei pazienti con lesioni isolate e trattate con terapia radiante favorisce la prima possibilità. CRISSMAN (24) affermò che reticulosi polimorfa e granulomatosi linfo-matoide sono espressione di ipersensibilità mediata da linfociti trasformati.

GREGORY & GREGORY (25) considerarono il «midline granuloma» un linfoma «sui generis» a causa delle atipie, dell'invasività locale e della tendenza a metastatizzare, distinguendo all'interno di esso forme a carattere istiocitico e linfomi a basso grado di malignità. In un lavoro del 1982 AOZASA e coll. (26) avanzarono l'ipotesi che alcuni casi di midline granuloma fossero costituiti da proliferazioni di natura istiocitaria. A favore di tale ipotesi vi era il riscontro di aspetti di eritrofagocitosi, po-

sitività alla colorazione con naftil-acetato-esterasi e naftil-butirrato-esterasi. Tuttavia in una recente pubblicazione (27) tali quadri patologici, caratterizzati da positività per le esterasi non specifiche inibite dal fluoruro di sodio, da positività per la fosfatasi acida e la beta-glucuronidasi, caratterizzati inoltre dalla presenza di alfa-1-antitripsina ed alfa-1-antichimotripsina, da eritrofagocitosi, dalla presenza di cellule giganti e denominati un tempo reticolosarcomi isticocitici o isticitosi maligne, possono essere considerati dei linfomi inclusi nella categoria degli inclassificabili ma pur sempre con aspetti di lesioni angiocentriche. Essi presentano affinità con i linfomi a grandi cellule T anaplastiche (Ki1+). D'altra parte questi stessi Autori hanno descritto anche quadri clinici di «midline granuloma» determinati da linfomi a cellule B pleomorfi centroblastici originati dal tessuto linfatico associato alle mucose (MALT).

Un altro Autore, COSTA, (28), reintrodusse il concetto di «idiopathic midline destructive disease», concetto già espresso nel 1981 (29), con il quale si considerava un quadro caratterizzato da lesioni a carattere distruttivo localizzate esclusivamente alle vie aeree superiori in assenza di malattia sistemica, di granulomi, di cellule atipiche e di vasculite, con presenza invece di focolai di necrosi, buona risposta alla terapia radiante. GAULARD e coll. (30) considerano tale quadro come processo a carattere infiammatorio di origine incerta, associandolo alla granulomatosi di Wegener e separandolo dal granuloma di Stewart e dalla granulomatosi linfomatoide, che invece vengono classificati tra le forme neoplastiche.

Le incertezze che ancora esistono in questo campo della patologia emato-oncologica ci ha indotto alla descrizione dei tre seguenti casi clinici assai rappresentativi di alcune malattie linfoproliferative di recente ridefinizione.

CASI CLINICI

Vengono riportati tre casi riferentisi a pazienti ricoverati nel nostro Reparto tra il 1988 ed il 1990.

Il *I caso* si riferisce ad un uomo di 30 anni che a partire dal gennaio 1989 cominciò ad accusare sensazione di ostruzione delle cavità nasali, dolori sordi in regione zigomatica, frontale e mascellare intermittenti, ed a partire dal febbraio 1989 febbricola serotina. Nel giugno persistendo la sintomatologia il paziente eseguì radiografia del cranio che documentò totale opacamento del seno mascellare sinistro e parziale opacizzazione del seno di destra. Dopo assunzione di terapia antibiotica imprecisata si verificò la fuoriuscita dalla narice di sinistra di essudato di

colore giallastro, vischioso e maleodorante. Nel luglio fu sottoposto a intervento di Caldwell-Luc ed etmoidotomia. L'esame istologico eseguito su lembi di mucosa del seno mascellare ed etmoidale mise in evidenza estese aree di necrosi, focolai di metaplasia piatta e flogosi cronica dello stroma.

In seguito il paziente stette bene con regressione della febbre fino all'agosto, quando ricomparve modesto innalzamento termico associato a cacosmia e nevralgie migranti. Venne quindi nuovamente ricoverato in ambiente otoiatrico. Gli esami ematochimici eseguiti in tale occasione fecero rilevare leucocitosi (15.870) prevalentemente neutrofila (72,8%), VES di 84, elevazione delle frazioni complementari; l'esame urine dimostrò proteinuria lieve (30 mg./dl.).

Una successiva biopsia a livello etmoidale mise in evidenza «proliferazione linfomatoide a cellule T post-timiche, angiocentrica e necrotizzante, in sede medio-facciale» (Fig. 1). Fu infine eseguita TAC dei seni paranasali che dimostrò la presenza di strutture dense ed ipodense, con aspetti colliquativi a livello dei seni e di un aspetto pseudocistico di 2 cm di diametro nel seno mascellare destro.

Nel luglio venne ricoverato nel nostro Reparto. All'ingresso l'obiettività era negativa mentre gli accertamenti di laboratorio confermarono la leucocitosi (21.600) con l'82% di neutrofili, elevazione delle alfa-2-globuline (15,2%), della GGT (120U) e delle fosfatasi alcaline (134U); riduzione dell'attività protrombinica (56%) e microematuria. Negativa risultava la ricerca dei fattori reumatoidi, normali gli immunocomplessi circolanti e la clearance della creatinina. Furono eseguiti TAC addominale, risultata negativa, e scintigrafia ossea, evidenziante netta iperattività in regione mascellare ed etmoidale sinistra. Posta diagnosi di «midline granuloma», nel dicembre del 1989 iniziò terapia antilinfomatosa aggressiva secondo lo schema «MACOP-B» senza apprezzabile giovamento. Nel prosieguo si verificò progressivo peggioramento con estesa infiltrazione e distruzione dei tessuti molli e delle strutture ossee facciali fino alla morte avvenuta per sepsi nell'aprile 1990.

Il *II caso* è inerente ad una donna di 64 anni nella quale venne occasionalmente riscontrata linfadenomegalia diffusa discreta, leucocitosi sui 17000/mm³ con il 52% di piccoli linfociti nel febbraio 1981, senza che il reperto fosse approfondito. Nel settembre 1984 venne ricoverata in Reparto Medico per herpes zoster cervicale ed in tale occasione si confermarono la leucocitosi e linfocitosi a livelli sovrapponibili ai precedenti; una biopsia midollare fece rilevare infiltrazione dell'80% da parte di piccoli linfociti con caratteri di maturità, prevalentemente di tipo

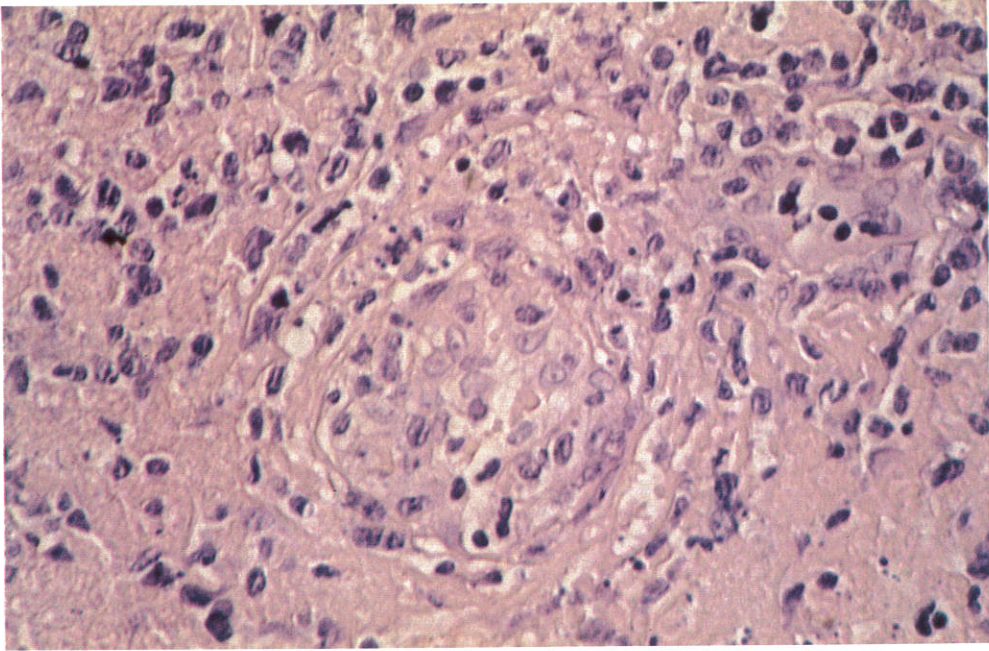


Fig. 1 - Caso I. Aspetto biptico di vegetazione nasale nella quale sono evidenti necrosi coagulativa ed angiocentricità.

B monoclonale; fu pertanto posta diagnosi di leucemia linfatica cronica in III stadio di tipo B.

Tra il 1985 ed il 1989 sono riferite ripetute eruzioni cutanee vescicolo bollose, assai pruriginose, insorgenti solo nella stagione calda e prevalentemente nelle parti esposte al sole. Nell'aprile 1989 comparve tumefazione in sede parotidea bilaterale e febbre. Nel luglio dello stesso anno l'esame istologico di un frammento di cute di lesione bollosa dimostrò edema del derma papillare, bolle sottoepidermiche, flogosi cronica e discreta componente eosinofila nel derma medio e profondo. A partire dall'agosto si verificò sviluppo di una masserella ricoperta di mucosa iperemica a livello della gengiva superiore sinistra, sul versante esterno, tendente a crescere rapidamente tanto da deformare visibilmente il profilo della faccia, e ad ulcerarsi. Fu allora eseguita una prima biopsia che dimostrò infiltrato linfoplasmacellulare e granulocitario neutrofilo con gruppi di cellule giganti del tipo da corpo estraneo, per cui fu posta diagnosi

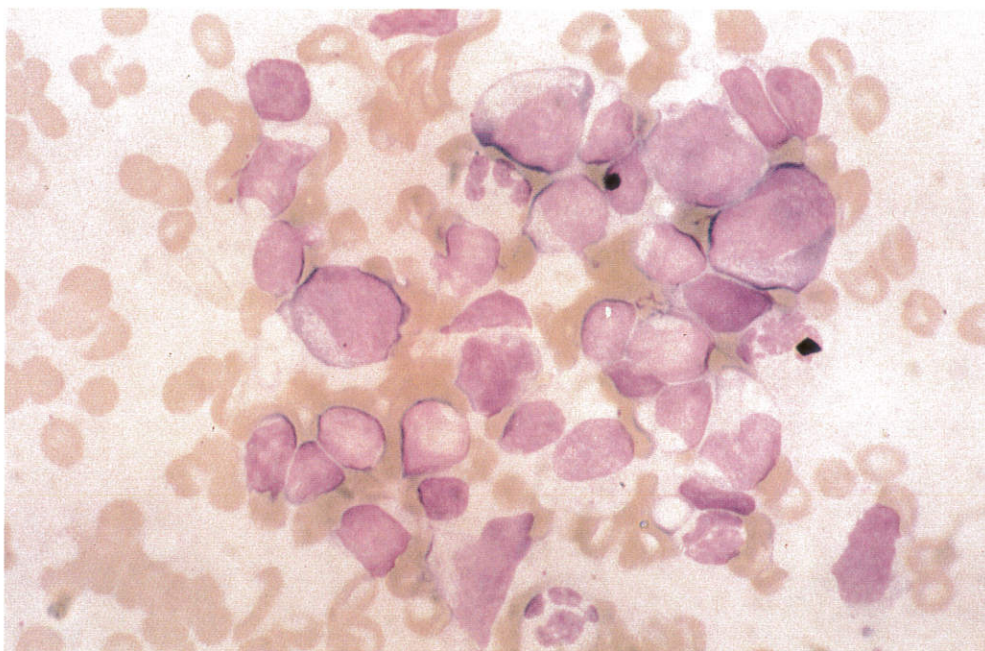


Fig. 2 - Caso II. Apposizione di biopsia della massa proliferante mascellare. Si tratta chiaramente di tessuto linfatico atipico costituito da cellule polimorfe, talvolta di aspetto blastico, talora assumenti caratteri di cellule giganti.

di «vasculite granulomatosa gigantocellulare tipo Wegener» (fig. 2).

Fu quindi nuovamente ricoverata nel nostro Reparto nel febbraio 1990 e sottoposta ad una seconda biopsia gengivale che confermò la presenza di un massivo infiltrato polimorfo linfoplasmocitario e granulocitario con sparse cellule giganti plurinucleate. D'altra parte la normalità degli indici di funzionalità renale e la mancanza di lesioni a carico delle vie respiratorie andavano contro la diagnosi di granulomatosi di Wegener. Una radiografia del cranio documentò velatura del seno mascellare sinistro ed opacamento dei 2/3 inferiori del seno mascellare destro. Una scintigrafia globale scheletrica documentò diffusa iperattività del processo alveolare superiore sinistro. Gli esami ematochimici misero in evidenza solo lieve diminuzione del C3. Visti i risultati dello studio immunohistochimico, compatibili con proliferazione T matura, si concluse quindi per reticolosi polimorfa e si iniziò polichemioterapia secondo lo schema CHOP per 6 cicli, riportandosi completa regressione

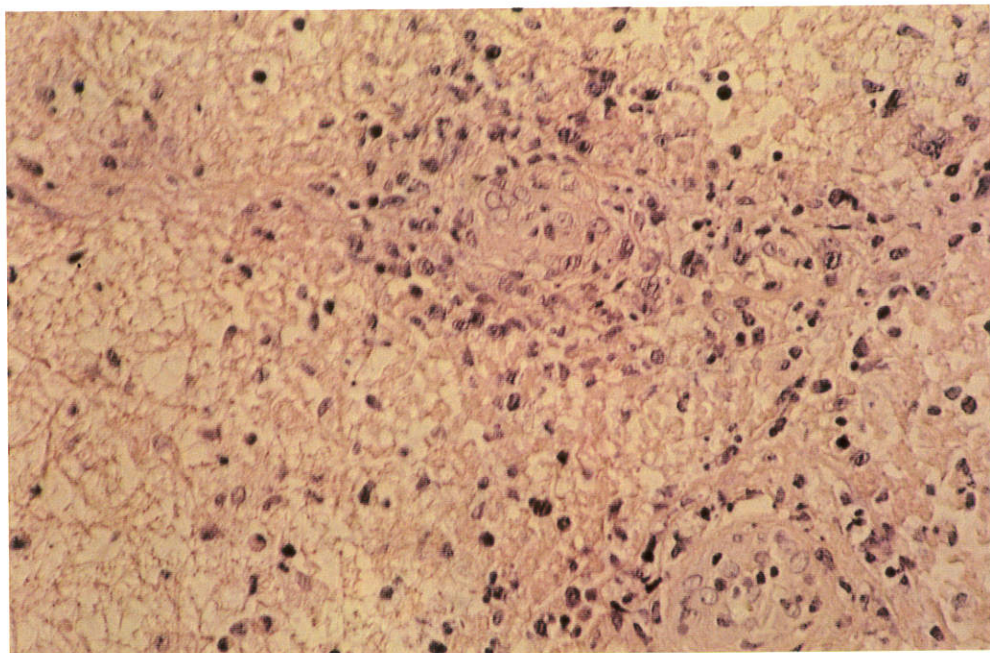


Fig. 3 - Caso III. La biopsia polmonare evidenzia infiltrato linfatico atipico e polimorfo, angiocentrico.

della massa gengivale. Attualmente la paziente sta bene ove si eccettui la persistenza della leucemia linfatica cronica e la costante comparsa delle lesioni cutanee bollose nella stagione calda, diagnosticata come pemfigoide in seguito a nuova biopsia e valutazione immunoistochimica.

Il *III caso* si riferisce ad una paziente di 68 anni che nell'estate del 1986 subì un primo ricovero in Ospedale di provincia per porpora dolorosa febbrile agli arti inferiori. Non venne posta una precisa diagnosi; fu trattata con salicilati per via endovenosa e la sintomatologia venne quasi a scomparire. Nella primavera del 1987 manifestò tumefazione a carico della parotide e della sottomascellare sinistre. Nel corso di questo ricovero comparve tosse stizzosa, febbre elevata ed aspetto radiologico polmonare di opacità multiple al campo inferiore destro ed opacamento di tipo pleurico delle basi. Fu pertanto sottoposta a TAC polmonare ed agobiopsia mirata: il quadro istologico deponeva per «pol-

monite interstiziale linfoide ad impronta plasmacellulare». Gli esami di laboratorio dimostrarono forte elevazione della VES, anemia ipocromica, leucocitosi neutrofila, macroematuria e proteinuria. Una gastroscopia permise di documentare gastropatia ipertrofica ulcerativa ed un prelievo biptico infiltrato linfoplasmacitoide compatibile con pseudolinfoma gastrico. Fu allora trattata con prednisone (50 mg al dì) con discreta regressione della sintomatologia febbrile, delle opacità polmonari, della tumefazione parotidea e della proteinuria, con persistenza di microematuria.

In seguito comparve esoftalmo destro che una TAC pose in rapporto con «tessuto iperdenso nella parte laterale dell'orbita, probabilmente infiltrante il muscolo retto». Nel giugno del 1988 venne ricoverata nel nostro Reparto per tosse insistente ed ingravescente ed in questa occasione venne documentata crioglobulinemia mista IgM+IgG con criocrito del 10%, ipocomplementemia ed inversione del rapporto tra linfociti helper e suppressor. In base a nuova agobiopsia polmonare e valutazione immunoistochimica venne posta diagnosi di granulomatosi linfomatoide crioglobulinemica con aspetti di Sjogren (fig. 3), glomerulonefrite da immunocomplessi con normale filtrato glomerulare. Per il persistere e l'aggravarsi delle anomalie radiologiche polmonari si decise di iniziare polichemioterapia secondo lo schema CHOP. Dopo 6 cicli le condizioni della paziente erano parzialmente migliorate nel senso che la tosse era molto diminuita, il peso ed il «performance status» stazionari, il quadro radiologico polmonare e la TAC sostanzialmente migliorati, pur persistendo alcune opacità basilari.

DISCUSSIONE

Sono stati descritti tre casi di proliferazione linfatiche delle prime vie aeree, della cavità orale e del polmone, stomaco e ghiandole salivari e lacrimali, accompagnate da vistosi aspetti flogistici e necrotici. Le caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche hanno consentito la diagnosi di «midline granuloma», di «reticulosi polimorfa» e di «granulomatosi linfomatoide».

Tali forme rientrano tra le lesioni angiocentriche immunoproliferative, di recente inquadramento (31), rare e, come già accennato, di diagnosi istologica quasi sempre difficile, rientranti a loro volta nel gruppo dei linfomi post-timici polimorfi, caratterizzati da aspetti istologici eterogenei per la presenza di macrofagi, linfociti, eosinofili e spesso di cellule giganti. L'andamento clinico, l'analisi immunofenotipica e la

dimostrazione di determinati riarrangiamenti genici documentano la natura di proliferazioni linfatiche «mali moris», per quanto spesso precedute da anomalie immunologiche di vario tipo. Esse possono essere affiancati, per molte affinità istologiche e cliniche, alla linfadenopatia angioimmunoblastica ed al linfoma digiunale (32).

I termini con cui queste patologie sono state definite, anche se proposti abbastanza recentemente, intorno agli anni '70, riflettono remote impostazioni dell'Anatomia Patologica. Non c'è dubbio che nel corso del tempo tale patologia ha subito interpretazioni assolutamente diverse, attorno alle quali si è creata notevole confusione.

Secondo la classica definizione di FRIZZERA le lesioni angiocentriche possono essere considerate malattie immunoproliferative atipiche cioè, «dei processi morbosi almeno inizialmente a carattere iperplastico-reattivo, interessanti gli elementi del sistema immunitario, con aspetti istopatologici abnormi» (33). Questa interpretazione le vedrebbe quindi come dei processi reattivi preneoplastici, che potrebbero sfociare in neoplasie conclamate in seguito a situazioni di immunodeficienza.

Da tempo è risaputo che disturbi della reattività immunitaria si associano ad aumentata incidenza di neoplasie maligne in special modo linforeticolari. Essi potrebbero agire portando alla mancata eliminazione di cloni anomali da parte dello stesso sistema immunitario, oppure, secondo un'altra ipotesi, una stimolazione antigenica protratta potrebbe portare ad una proliferazione policlonale, la quale a sua volta sarebbe in grado, in associazione ad un deficit delle risposte immunitarie a carattere inibitorio, di favorire mutazioni.

Ad esempio nei 134 pazienti descritti da ARMITAGE e coll. (10) si trovano precedenti disordini immunitari nel 27% dei casi. Tra questi osserviamo vari processi autoimmuni nel 7%, un altro linfoma non-Hodgkin nell'8% e altre malattie linfoproliferative nell'11%. Queste ultime comprendono la linfadenopatia angioimmunoblastica e la papulosi linfomatoide. In un paziente con papulosi linfomatoide la condizione persistette dopo apparente eliminazione del linfoma periferico. La maggior parte dei pazienti presentava stadio diffuso.

Sono noti casi di «lethal midline granuloma» e di granulomatosi linfomatoide insorti in soggetti affetti da sindrome di Wiskott-Aldrich (34) nelle cui cellule linfomatose è stato riscontrato il genoma del virus di Epstein-Barr. Si sa che tale virus ha la capacità di immortalare i linfociti B ed in presenza di un deficit della risposta T-suppressore-citotossica si possono innescare traslocazioni coinvolgenti oncogeni quali il c-myc o il bcl-1 o 2. In tali casi si ha spesso l'espressione di anticorpi anti-EBNA-2, di anti-VCA e di anti-EA-D o EA-DR. In particolare, il riscontro

dell'EBNA, gene responsabile della funzione oncogenica del virus, indicherebbe che il «midline granuloma» rientra tra le neoplasie EBV-associate (35).

L'EBV è un virus DNA della famiglia degli Herpesviridae, patogeno per l'uomo e per i primati, potenzialmente oncogeno e con elettivo tropismo per i linfociti B ed alcune cellule epiteliali, particolarmente per quelle del naso-faringe, che costituisce la via di ingresso nell'ospite (36, 37, 38, 39, 40). Questa selettività è dovuta all'espressione sulla superficie delle cellule bersaglio di un recettore virale, un epitopo del recettore C2 che riconosce la più importante glicoproteina dell'involucro capsidico virale (41).

Da quando è stato identificato al microscopio elettronico, il virus di Epstein-Barr è sempre stato oggetto di particolare attenzione per le sue proprietà di agente infettivo e di promotore neoplastico. L'interesse prevalente è derivato dalle varieguate manifestazioni cliniche ad esso collegate che vanno dalle infezioni primarie asintomatiche, alla mononucleosi infettiva, fino ai processi linfoproliferativi spesso di incerto inquadramento, talora maligni, sempre dipendenti dall'interazione tra attività patogena del virus e la più o meno competente risposta immunologica dell'ospite.

L'esclusivo tropismo dell'EBV per le cellule linfocitarie B e per le cellule epiteliali del rinofaringe è stato recentemente sottoposto a verifiche per segnalazioni che dimostrano che il virus può infettare anche i linfociti T essendo in grado di modificare la regolazione della crescita di tali cellule, particolarmente delle CD4+. La penetrazione dell'EBV nella cellula T era ritenuta fino a poco tempo fa impossibile per la mancata identificazione, in questa linea, di un recettore specifico. Recenti ricerche hanno evidenziato la presenza nelle cellule T della molecola CR2 correlata con la capacità di legame per l'EBV in linee cellulari T con fenotipi CD4, CD6, CD8, corrispondenti ad uno stadio di sviluppo precoce, intratimico (42, 43, 44). Il genoma dell'EBV è una molecola di DNA bicatenaria, di circa 175 kilobasi, di cui è nota l'intera sequenza. Il capsido consta di 172 capsomeri mentre il virione è dotato di pericapside con strutture lipoproteiche riconosciute dal sistema immune stimolanti la produzione di anticorpi neutralizzanti. Sono stati identificati differenti genotipi che non sembrano dimostrare correlazione con manifestazioni cliniche.

Recentemente è stato identificato un nuovo ceppo, chiamato tipo B, presente in circa il 40% dei linfomi di Burkitt e capace di infettare il 20% dei soggetti adulti normali. La sua attività biologica differisce in vitro chiaramente da quella del ceppo A. Essi differiscono nella regione

del genoma codificante l'EBNA2. Si riteneva che il ceppo B avesse esclusiva diffusione in Africa ed in Nuova Guinea, mentre SIXBEY e coll. (45) ne hanno dimostrato l'esistenza in America del Nord sia in soggetti portatori sani che in affetti da AIDS, in percentuale importante. In particolare è stata dimostrata la possibilità di una doppia infezione nello stesso soggetto da parte dei due ceppi, per cui l'immunità verso l'uno non impedisce l'infezione dell'altro, come è ben noto per altri virus erpetici. Non è comunque chiaramente definito il potenziale oncogeno del ceppo B e se la reinfezione con un secondo ceppo induca quadri clinici diversi dalla prima.

In corso di mononucleosi infettiva è stato dimostrato un fattore sierico ad azione bloccante la risposta immunitaria di tipo cellulare e si sono trovati immunocomplessi ad azione modulatrice sulla risposta cellulomediata (46). Nel caso della granulomatosi linfomatoide è stato ipotizzato che l'infezione virale possa provocare la formazione di neoantigeni da parte della membrana delle cellule polmonari e questi a loro volta indurre una abnorme risposta immune (47).

È del tutto recente la dimostrazione del virus di Epstein-Barr nel genoma di cellule linfatiche del «midline granuloma». Come è noto, tale agente è da tempo implicato come causa di flogosi del tessuto linfatico delle prime vie aeree ed in neoplasie che colpiscono prevalentemente il massiccio cranio-facciale, quali il linfoma di Burkitt ed il carcinoma naso-faringeo. In realtà non si può escludere un suo ruolo eziologico anche in altri linfomi, particolarmente se coesiste immunodepressione, e nell'Hodgkin stesso.

Un'altra possibilità è che il virus eserciti azione oncogenica diretta. Ad esempio in pazienti con localizzazioni linfomatose cerebrali sono state dimostrate cellule giganti contenenti tipici virioni (48). Che il virus sia implicato nell'oncogenesi sarebbe indicato dal fatto che se si trattasse di semplice riattivazione virale si sarebbero riscontrati aumenti degli anticorpi anti-EA ma non degli anti-VCA e la terapia immunosoppressiva avrebbe dovuto risultare in aumento piuttosto che riduzione degli anti-EA.

L'utilizzazione di tecniche di ibridazione molecolare ha dimostrato l'integrazione del virus di Epstein-Barr in cloni di cellule B ed in parte T in corso di granulomatosi linfomatoide in pazienti affetti da AIDS (49). Sempre in corso di AIDS va ricordato il riarrangiamento c-myc in linfomi ed elevato grado di malignità (50). Il riarrangiamento clonale è stato però riscontrato anche in processi a carattere benigno (51); d'altra parte non tutti i pazienti affetti da granulomatosi linfomatoide presentano riarrangiamento genico o le cellule in cui si riscontra tale aspet-

to sono troppo scarse per venire rilevate con le tecniche correnti (52). Inoltre il riarrangiamento del gene per la catena beta del recettore di superficie della cellula T in molti linfomi a cellule T può risultare assente (53).

Anche in pazienti sottoposti a trapianto renale si sono sviluppati casi di granulomatosi linfomatoide, nei quali spesso è stato possibile isolare il virus di Epstein-Barr (54). Nelle localizzazioni cutanee di altri linfomi angiocentrici a cellule T con aspetti istologici di infiltrazione granulomatosi del derma e del sottocute, trombizzazione dei vasi, ipercheratosi, infiltrati linfocitari perivasali è stato isolato il virus HTLV-1. La proliferazione granulomatosi è messa in relazione con l'invasione virale dei macrofagi CD4 positivi o con la liberazione di linfocine da parte delle cellule T (55).

È interessante notare che a causa di certi aspetti reattivi la granulomatosi linfomatoide è stata in passato associata a tubercolosi (56) e alla sindrome di Sjogren (57). Sono state anche descritte associazioni con carcinomi prostatici e polmonari: è possibile che alcuni casi rappresentino epifenomeni di una neoplasia solida la quale talvolta può stimolare una vigorosa risposta immune policlonale (58). Frammiste alle cellule linfatiche policlonali, come è stato dimostrato con la tecnica di ibridizzazione molecolare, vi sono scarse cellule monoclonali, presumibilmente neoplastiche.

Quindi nella granulomatosi linfomatoide cellule linfatiche trasformate da stimoli immunitari possono essere frammitte a cellule normali. Nell'evoluzione successiva si può avere il sopravvento delle cellule trasformate e quindi lo sviluppo di un linfoma oppure possono prevalere le cellule linfatiche normali e svilupparsi la «angioite linfocitaria benigna granulomatosi».

Le lesioni angiocentriche immunoproliferative sono state suddivise da JAFFE in tre gradi dal punto di vista istologico (59):

a) *lesioni di I grado*: si caratterizzano per aspetto istologico polimorfo senza atipie a carico delle cellule linfatiche. È ben evidente l'aspetto angiocentrico, non necessariamente angiodistruttivo.

b) *lesioni di II grado*: mantengono l'aspetto istologico polimorfo ma si notano evidenti atipie a carico delle cellule linfatiche, maggiore percentuale di immunoblasti e più chiari aspetti di necrosi coagulativa.

Nelle lesioni di II grado non si è messa in evidenza delezione di marcatori pan-T.

c) *lesioni di III grado*: si tratta di linfomi angiocentrici, monomorfi, con marcate atipie, necrosi massiva, infiltrato infiammatorio non cospicuo. Solo nelle lesioni di III grado si riscontrano delezioni di antige-

ni pan-T e monoclonalità sulla base del riarrangiamento del recettore per l'antigene delle cellule T.

Nonostante tale descrizione abbastanza recente, va ancora una volta sottolineata la natura inizialmente neoplastica di queste manifestazioni. Il polimorfismo cellulare del tessuto proliferante potrebbe dipendere sia dall'origine inizialmente reattiva di questi processi, sia dalla secrezione di linfocine da parte dei linfociti T partecipanti al processo.

* * *

Il loro quadro istologico deve essere differenziato da alcuni altri processi, cioè dalla

1) *Granulatosi di Wegener*, denominata da SALDANA (60) «angioite granulomatosa con deplezione linfocitaria», caratterizzata da aree di necrosi colliquativa con frammenti cellulari, da vasculite con coinvolgimento dei vasi arteriosi e venosi, presenza di numerose cellule giganti tipo Langhans o Tarton e di istiociti a palizzata, di numerosi eosinofili e neutrofili e scarsi linfociti e plasmacellule attorno alle aree di necrosi. La malattia può presentarsi in forma localizzata sotto forma di noduli solitari o multipli in sede polmonare, senza interessamento delle vie aeree superiori ed in assenza di glomerulonefrite, ma con interessamento cutaneo o gastrointestinale. La forma generalizzata (almeno 2 o 3 diverse localizzazioni) può interessare le prime vie aeree (riniti, sinusiti, laringotracheiti), i polmoni (dolore toracico, tosse, emottisi), il rene (glomerulonefrite focale o segmentale), l'orecchio (otite media), il cavo orale (gengiviti, stomatiti, piorrea), l'occhio e l'orbita (proptosi, scleriti, congiuntiviti), il cuore, la cute. Il Wegener differisce dalle lesioni angiocentriche immunoproliferative per la presenza di cellule giganti, per la maggiore quantità di neutrofili e di eosinofili con minore presenza di linfociti e plasmacellule attorno alle aree di necrosi, che è sempre di tipo colliquativo e non coagulativo, per la presenza di detriti nucleari e di istiociti epitelioidi a palizzata (61, 62); clinicamente per la presenza di lesioni meno numerose, meglio definite ma confluenti per la maggiore tendenza alla cavitazione e per la presenza di glomerulonefrite (assenza nelle lesioni angiocentriche).

Un altro quadro che può simulare i processi angiocentrici polmonari è

2) *L'Angioite allergica granulomatosa* descritta da CHURG & STRAUSS nel 1951 (63), caratterizzata da interessamento polmonare con aspetti radiologici di nodulazioni, ulcerazioni del cavo orale, sinusiti, riniti, poliposi nasale, storia di asma bronchiale ed eosinofilia periferica. Istolo-

gicamente sono presenti vasculite eosinofila con focolai di necrosi circondati da cellule giganti.

3) *La Granulomatosi sarcoidea necrotizzante* descritta da LIEBOW (2), manifestantesi clinicamente con tosse, dolore toracico e dispnea, o asintomatica, si caratterizza per assenza di interessamento delle vie aeree superiori e di glomerulonefrite. Vi sono invece granulomi simil-sarcoidei con aree di necrosi e di jalinizzazione ed assenza di vasculite sistemica. Si tratterebbe o di una reazione da ipersensibilità (64) ad antigeni dell'*Aspergillus* o di una variante del Wegener o, più probabilmente, di una variante della sarcoidosi.

4) *La Granulomatosi broncocentrica* si manifesta con quadro asmatico ed eosinofilia periferica e spesso è associata ad aspergillosi broncopulmonare; non vi è vasculite sistemica né interessamento renale né delle vie aeree superiori mentre può accompagnarsi a bronchiectasie. Istologicamente sono presenti lesioni granulomatose necrotizzanti centrate da bronchioli, circondate da cellule istiocitiche o giganti a palizzata; l'interessamento arteriolare è minimo.

Bisogna poi considerare, particolarmente per quanto riguarda le lesioni cutanee, la diagnosi differenziale con la

5) *Linfomatosi papuloide*. È questa una lesione cutanea descritta da MACAULOY nel 1968 come eruzione cutanea clinicamente benigna ma istologicamente maligna (65). Di tale patologia esistono due forme:

— il tipo «A» caratterizzato da infiltrato costituito da linfociti, istiociti, polimorfonucleati e cellule atipiche con nuclei vescicolosi, nucleoli prominenti ed abbondante citoplasma, rare cellule di Langhans e cellule tipo Reed- Sternberg;

— il tipo «B» è invece caratterizzato da grandi e piccole cellule linfatiche con nuclei ipercromici e cerebriformi. Le lesioni progrediscono da uno stadio papulare allo stadio di lesione papulonecrotica o papulocicatriziale fino allo stadio di lesione maculare tardiva. Sono contraddistinte da un infiltrato costituito da linfociti, istiociti, eosinofili, plasmacellule polimorfonucleati (66).

La papulosi linfomatoide differisce dalla granulomatosi linfomatoide per il frequente interessamento del derma papillare, raramente interessato nella granulomatosi. A differenza della granulomatosi, rimane confinata alla cute e non da manifestazioni sistemiche; le lesioni della papulosi si presentano come raggruppamenti di papulo-vescicole che si ulcerano ed evolvono a cicatrice mentre quelle della granulomatosi appaiono come placche rubre persistenti. Nella granulomatosi l'infiltrato è perivascolare, nella papulosi le cellule infiltrano le fibre collagene del

derma reticolare; nella granulomatosi mancano le aree di fibrosi presenti nella papulosi (67).

In corso di tale patologia è possibile l'evoluzione verso la varietà scleronodulare del linfoma di Hodgkin, verso la micosi fungoide ed il linfoma anaplastico a grandi cellule (68). La progressione in linfoma potrebbe risultare dalla deficienza dei normali meccanismi inibitori del TGF beta nei linfociti (69). Forse la papulosi linfomatoide insorge quando la popolazione cellulare e la risposta dell'ospite sono in bilancio, il linfoma quando prende il sopravvento una popolazione clonale (70). Anche in tale patologia è stata rilevata elevazione del titolo degli anticorpi anti-Epstein-Barr in rapporto allo sviluppo di un linfoma (71).

In un certo numero di casi si sono evidenziate anomalie cromosomiche, quali la trisomia del VII, nonché riarrangiamenti del gene per il beta o gamma T-cell-receptor.

Le lesioni fino ad ora descritte (Wegener, angioite allergica granulomatosi, granulomatosi sarcoidea necrotizzante, granulomatosi bronco-centrica e papulosi linfomatoide) sono oggi nettamente differenziate dai processi angiocentrici immunoproliferativi. A questa ultima categoria apparterebbe invece una varietà di linfomi angiotropici o angiocentrici in senso stretto altamente maligni non in rapporto con condizioni di alterata funzione immunitaria, denominati, secondo una vecchia definizione:

Angioendoteliomatosi maligne. Si tratta di un raro tipo di linfoma che predilige la cute (72, 73), presentandosi sotto forma di noduli, macule, placche; è presente anche interessamento di linfonodi, fegato e milza, e soprattutto del sistema nervoso, all'inizio senza invasione ematica. Ha andamento clinico aggressivo con mortalità elevata e scarsa risposta a chemio- e radioterapia, con sopravvivenza media di 3-4 mesi. A livello cutaneo si nota interessamento del derma medio e profondo con risparmio dell'epidermide, infiltrazioni dei follicoli piliferi e necrosi coagulativa. L'intima, media e avventizia dei vasi sono occupate da cellule linfatiche monomorfe; sono interessati anche i vasi del sottocutaneo. Si assiste cioè a proliferazione intravascolare di cellule ipercromiche con frequente formazione di infiltrati neutrofilici e trombi di fibrina, e di strutture simil-glomerulari (come risposta dell'endotelio alle cellule neoplastiche intravascolari?) (74). Le cellule linfomatose, di varia grandezza, hanno nuclei rotondi, ovalari, indentati o a serpentina, con cromatina granulare e frequenti nucleoli. Spesso si assiste a sindrome reattiva emofagocitica. Questo linfoma è caratterizzato dal riarrangiamento dei geni per il recettore delle cellule T ed una certa quota di cellule può esprimere marcatori di superficie NK e delezione di marcatori pan-T.

Resta da chiarire il meccanismo con il quale le cellule linfomatose si legano a quelle endoteliali. Sembrerebbe che queste ultime esprimano dei recettori di superficie per i linfociti che ne permettono l'adesione (75). A loro volta i linfociti delle lesioni angiocentriche, una volta sensibilizzati, libererebbero linfocchine che richiamerebbero monociti, i quali andrebbero incontro a trasformazione in macrofagi negli spazi perivascolari e libererebbero enzimi responsabili del danno tessutale. I macrofagi potrebbero inoltre trasformarsi in cellule epitelioidi e giganti dei classici granulomi. Queste linfocchine potrebbero comprendere anche fattori angiogeni tali da indurre proliferazione endoteliale. In alcuni casi riscontrati in Cina si sarebbe riscontrata una positività degli anticorpi anti-HTLV-I (76).

* * *

Sebbene solo recentemente sia stata stabilita l'equazione istologica tra «midline granuloma», reticulosi polimorfa e linfomi post-timici sulla base dell'analisi del DNA e della dimostrazione del riarrangiamento del gene per la catena beta del T-cell-receptor (30), non è ancora chiaramente definito perché questi processi proliferativi di natura e citologia simile si esprimano con quadri clinici spesso assai diversi, talora rapidamente aggressivi, talora per lungo tempo contenuti. Probabilmente la capacità di rimanere localizzati anche a lungo dipende dall'espressione di determinati geni codificanti cosiddette molecole «homing».

Il minimo comune denominatore dei linfomi angiocentrici è rappresentato dalla stretta associazione topografica con le vie aeree e digestive (77) attraverso le quali possono trovare ingresso nell'organismo antigeni di ogni tipo.

Il primo dei nostri pazienti ebbe diagnosi di «midline granuloma». È questo il termine clinico generalmente usato per descrivere una sindrome caratterizzata da lesioni ulcerative e distruttive nella zona centrale della faccia. La diagnosi differenziale contempla malattie infettive, processi vasculitici e neoplasie. La sua classificazione ha sempre incontrato notevoli difficoltà che riflettono la diversità di terminologie usate per definire quella che, più che una precisa entità patologica, è sempre stata interpretata come sindrome («lethal midline granuloma»; «Stewart-type granuloma», «non-healing granuloma», «necrotising granuloma of the nose», «granuloma gangrenescens»). Anche in base alla recente dimostrazione di СНОТТ e coll. (78) della natura linfomatosa angiocentrica post-timica di 8 casi di «midline granuloma», talora con manifestazioni a distanza, oggi non è corretto considerare ancora il midline granuloma come sindrome dai molti sinonimi che sottintenderebbe l'espres-

sione clinica di un ampio spettro di malattie, in quanto la recente attribuzione della malattia ai linfomi T post-timici la classifica inequivocabilmente come neoplasia «ab initio».

Nel secondo caso è stata diagnosticata reticulosi polimorfa. Il termine è stato coniato da EICHEL e coll. nel 1966 per descrivere lesioni con comportamento aggressivo che prediligono localizzazioni a livello delle prime vie aeree, particolarmente naso e seni paranasali, e che sul piano istopatologico sono simili alla granulomatosi linfomatoide di LIEBOW e coll. Si tratta di malattia grave che sul piano clinico rientra nella sindrome del «midline granuloma» e su quello patologico rientra a pieno titolo tra i linfomi maligni.

La similitudine con la granulomatosi linfomatoide e ripetute valutazioni immunoistochimiche hanno consentito di attribuirle natura linfomatosa T, anche se non mancano singoli casi in cui le cellule neoplastiche presenterebbero fenotipo B (79).

La nostra paziente presentò massa mascellare a rapida crescita erodente l'osso sottostante, ulcerata, unica. L'istologia per certi aspetti ricordava il Wegener, soprattutto per la presenza di cellule giganti, ma la flogosi non era intensa e non erano presenti segni di vasculite né di compromissione urinaria, se non lievissima ematuria costantemente riscontrata nei mesi precedenti. La lesione era sopravvenuta in corso di leucemia linfatica cronica, come si verifica non raramente per processi angiocentrici immunoproliferativi, e non presentava quei segni di vasculite che contraddistinguono il Wegener, ma piuttosto intensa proliferazione di tessuto polimorfo caratterizzato da grandi linfociti e cellule con aspetto di elevata immaturità. La risposta alla chemioterapia è stata buona, come avviene nella gran parte dei linfomi aggressivi.

Secondo molti la reticulosi polimorfa è sovrapponibile alla granulomatosi linfomatoide, da cui risultava affetta la terza paziente. In particolare STAMENCOVIC e coll. e DE REMEE e coll. (80, 23) hanno sottolineato la somiglianza clinica e morfologica tra le due lesioni, che presentano simili quadri istologici di proliferazioni angiocentriche angiodistruttive linforeticolari. Essi conclusero che in fondo si tratta dello stesso processo, con non significative differenze istologiche. Questa affezione è stata descritta come proliferazione linforeticolare angiocentrica distruttiva che colpisce prevalentemente il polmone, ma anche altri siti extralinfonodali quali il tratto respiratorio superiore, pelle, rene, sistema nervoso centrale e periferico.

Diversamente dal tipo di decorso più comune, nel quale dopo una fase anche prolungata di esclusiva localizzazione polmonare, con note cliniche molto simili a quelle del carcinoma broncogeno (81), si assiste

a diffusione in altri siti con grave sintomatologia, nella nostra paziente si ebbe una fase crioglobulinemica accompagnata dalla classica sintomatologia e successivamente un periodo prolungato di relativo benessere. In effetti in corso di granulomatosi linfomatoide le alterazioni immunologiche sono importanti e consistono appunto in frequenti alterazioni delle gammaglobuline, talvolta diminuite, talaltra aumentate con possibilità di componenti monoclonali, e profondo deficit dell'immunità cellulo-mediata, documentata da negatività dei test cutanei, linfocitopenia, inversione del rapporto CD4/CD8.

Poiché i reperti radiologici polmonari non hanno caratteri particolari e patognomnici, la diagnosi è solo istologica su frammento sufficientemente ampio prelevato possibilmente in corso di toracotomia. È indispensabile che l'esaminatore abbia un sufficiente grado di sospetto che, di fronte ad un processo genericamente angiocentrico angiodistruttivo con note granulomatose, lo induca alla ricerca di quei linfociti atipici, oblungi, caratteristici della forma, ed alla tipizzazione immunostochimica (82, 83).

Come precedentemente accennato, le tre forme testé descritte vengono oggi indicate con il termine comprensivo di *lesioni immunoproliferative angiocentriche*, che pare molto opportuno per il fatto che sottolinea sia la caratteristica della proliferazione che la composizione citologica e fa inoltre riferimento alla angiocentricità del processo. In esso possono essere compresi anche i linfomi angiotropici in senso stretto, i quali in fondo rappresentano il punto finale dello spettro morfologico delle lesioni angiocentriche immunoproliferative. A dire il vero questo accorpamento pone talvolta quesiti diagnostico-differenziali difficili per il fatto che altri linfomi non-Hodgkin possono mostrare infiltrati subendoteliali ma con aspetti citologici di maggiore monomorfismo e con quadro generale che suggerisce la genericità del coinvolgimento vascolare e non un selettivo comportamento angiocentrico. La possibile confusione di comuni linfomi con lesioni angiocentriche immunoproliferative rappresenta probabilmente la causa della descrizione di sporadiche forme angiocentriche B, quali reticulosi linfomatoidi e linfomi angiocentrici a grandi cellule (LIPFORD) (31).

Alcune relazioni topografiche con il tessuto mucoso sollevano il problema se alcuni sottotipi di lesioni angiocentriche immuno proliferative o alcuni comportamenti correlino con i linfomi maligni del MALT nel tratto gastroenterico (linfomi simil-centrocitici). FELLBAUM e coll. (84) non hanno riscontrato nelle prime similitudini morfologiche con i linfomi del MALT, né hanno notato le cosiddette lesioni linfoepiteliali costituite da cellule simil-centrocitiche che distruggono strutture epite-

liali mucose, una caratteristica dei linfomi MALT. Un ulteriore argomento contro una correlazione con i linfomi MALT è costituito dal fatto che la maggior parte di questi ultimi è di basso grado di malignità.

In conclusione possiamo affermare che i tre casi rappresentati esemplificano una condizione piuttosto rara, con storia naturale assolutamente infausta, ora modificabile in maniera sostanziale dalla terapia antilinfomatosa aggressiva. Sicuramente in pochi altri casi si è giunti ad un sostanziale miglioramento terapeutico e a concrete possibilità di guarigione attraverso decenni di assoluta incomprendenza della natura del processo e fasi di grandi incertezze e lunghe diatribe, giustificate dalla ridotta incidenza di questa patologia e dagli aspetti clinico-patologici non semplici, soprattutto dal preminente aspetto iniziale di flogosi. La valutazione immunoistochimica e l'analisi molecolare di un sufficiente numero di casi ha ora definitivamente chiarito la natura tumorale di queste affezioni, sostanzialmente identificabili come linfomi posttimici, pur essendo ancora corretto il termine descrittivo di lesioni angiocentriche immunoproliferative.

BIBLIOGRAFIA

- (1) JAFFE E. S.: Pathologic and clinical spectrum of post-thymic T-cell malignancies - *Cancer Invest.* 1984; 2: 413-426.
- (2) LIEBOW A. A., CARRINGTON C. R. B. & FRIEDMAN P. J.: Lymphomatoid granulomatosis - *Human Pathol.* 1972; 3: 457-558.
- (3) ISHII Y., YAMANAKA N., KATSUHIRO O., et al.: Nasal T-cell lymphoma as a type of so-called «lethal midline granuloma» - *Cancer* 1982; 50: 2336-2344.
- (4) FU Y. S. & PERZIN K. H.: Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. A clinicopathological study. X. Malignant lymphomas - *Cancer* 1979; 43: 611-621.
- (5) HARRISON D. N. F.: Midline destructive granuloma: fact or fiction - *Laryngoscope* 1987; 97: 1049-1053.
- (6) NG C. S., CHAN J. K., CHENG P. N. et al.: Nasal T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome - *Cancer* 1986; 71: 58-67.
- (7) WALDRON J. A., LOECH J. H., CLICK A. D., et al.: Malignant lymphoma of peripheral T-lymphocyte origin. Immunologic, pathologic and clinical features in six patients - *Cancer* 1977; 40: 1604-1617.
- (8) PINKUS G. S., O'HARA C. J. & SAID J. W.: Peripheral postthymic lymphomas: a spectrum of disease - *Cancer* 1990; 65: 971-998.
- (9) BOROWITZ M. J., REICHERT T. A., BRYNES R. K. et al.: The phenotypic diversity of peripheral T-cell lymphomas: the Southeastern Cancer Study Group experience - *Human Pathol.* 1986; 17: 567-574.
- (10) ARMITAGE J. O., GREER J. P., LEVINE A. M. et al.: Peripheral T-cell lymphoma - *Cancer* 1989; 63: 158-163.

- (11) WEIS J. W., WINTER M. W., PHYLIKY R. L. et al.: Peripheral T-cell lymphomas: histologic, immunohistologic and clinical characterisation - *Mayo Clin. Proc.* 1986; 61: 411-426.
- (12) COIFFIER B., BERGER F., BRYON P. A. et al.: T-cell lymphomas: immunologic, histologic, clinical, and therapeutic analysis of 63 cases - *J. Clin. Oncol.* 1988; 40: 995-1015.
- (13) SUCHI T., LENNERT K., TU L. Y., et al.: Histopathology and immunochemistry of peripheral T-cell-lymphomas: a proposal for their classification - *J. Clin. Pathol.* 1987; 40: 995-1015.
- (14) McBRIDE P.: Photographs of case of rapid destruction of the nose and face - *Laryngoscope* 1897; 12: 64-66.
- (15) STEWART J. P.: Progressive lethal granulomatous inflammation of the nose - *J. Laryngol.* 1933; 48: 657.
- (16) BURTON H. H.: Lethal midline granuloma: it is a pathologic entity? - *Laryngoscope* 1959; 69: 1-44.
- (17) SPEAR G. S. & WALKER W. G.: Lethal midline granuloma (granuloma gangrenescens) at autopsy: report of a case and review of the literature - *Bull. J. H. Hosp.* 1956; 99: 313-332.
- (18) WALTON E. W.: Non-healing granulomata of the nose - *J. Laryngol. Otol.* 1959; 73: 242-260.
- (19) FRIEDMAN I.: Midline granuloma - *Proc. R. Soc. Med.* 1964; 57: 289-297.
- (20) EICHEL B. S., HARRISON E. G. JR., DEVINE K. D. et al.: Primary lymphoma of the nose, including relationship to lethal midline granuloma - *Am. J. Surg.* 1966; 112: 597-605.
- (21) KASSEL S. H., ECHEVARIA R. A. & GUZZO F. P.: Midline malignant reticulosis (so called lethal midline granuloma) - *Cancer* 1969; 23: 920-935.
- (22) FECHNER R. E. & LAMPPIN D. W.: Midline malignant reticulosis: a clinicopathologic entity - *Arch. Otolaryngol.* 1972; 75: 467-476.
- (23) DEREMEE R. A., WEILAND L. H. & McDONALD T. J.: Polymorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis: two diseases or one? - *Mayo Clin. Proc.* 1978; 53: 634-640.
- (24) CRISSMAN J. D.: Midline malignant reticulosis and lymphomatoid granulomatosis - *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1979; 103: 561-564.
- (25) GREGORY L. M. & GREGORY M. A.: Pathology of «non-healing (midline) granuloma» - *J. Clin. Pathol.* 1977; 30: 317-327.
- (26) AOZASA K.: Biopsy findings in malignant histiocytosis presenting as lethal midline granuloma - *J. Clin. Pathol.* 1982; 35: 599-605.
- (27) LAENG R. H., GERBER H. A., SCHAFFNER T. et al.: Heterogeneous malignant non-Hodgkin's lymphomas as a causative disorders in lethal midline granuloma - *Virchows Archiv A* 1989; 415: 265-273.
- (28) COSTA J. & DELACRETAZ F.: The midline granuloma syndrome - *Pathol. Ann.* (part. 1) 1986; 21: 159-171.
- (29) TSOKOS M., FAUCI A. S. & COSTA J.: Idiopathic midline destructive disease (IMDD). A subgroup of patients with the «midline granuloma» syndrome - *Am. J. Clin. Pathol.* 1982; 77: 162-168.
- (30) GAULARD P., HENNI T., MAROLLEAU J. O. et al.: Lethal midline granuloma (polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis - *Cancer* 1988; 62: 705-710.
- (31) LIPFORD E. H., MARGOLICK J. B., LONGO D. L. et al.: Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic-T-cell proliferations - *Blood* 1988; 72: 1674-1681.

- (32) MONTEVERDE A. & PILERI S.: I processi -linfoproliferativi di incerto inquadramento - Atti 91° Congresso Nazionale Medicina Interna, *Pozzi Ed.*, Roma 1990, pp. 69-120.
- (33) FRIZZERA G.: Processi immunoproliferativi atipici. Proposte di inquadramento nosografico, forme clinico-patologiche, ipotesi patogenetiche e relazioni con i linfomi maligni - *Rec. Progr. Med.* 1979; 77: 238-265.
- (34) LOWITE N. T., FLIGNER C. L., OCHS H. D. et al.: Pulmonary angiitis with atypical lymphoreticular infiltrates in Wiskott-Aldrich syndrome: possible relationship of lymphomatoid granulomatosis and EBV infection - *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1986; 41: 479-484.
- (35) HARABUCHI Y., YAMANAKA N. & KATAURA A.: Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma - *Lancet* 1990; 1: 128-130.
- (36) KEIF E., DAMBAUGH T., HELLER K. et al.: The biology and chemistry of Epstein-Barr virus - *J. Infect. Dis.* 1982; 146: 506.
- (37) KLEIN G.: Viral latency and transformation: the strategy of Epstein-Barr virus - *Cell* 1989; 58: 5.
- (38) ROWE M. & ROONET C. M.: Markers delle linee cellulari linfoplasmacitoidi trasformate dal virus di Epstein-Barr e del linfoma di Burkitt: implicazioni per la patogenesi del linfoma di Burkitt - *Marcatori tumorali nella pratica clinica* 1989; 1: 99.
- (39) SOHIER R.: Mononucleoses infectieuses - *Enc. Med. Chir.*, Maladies Infectieuses 1982: 8070: 4.
- (40) FINGERDROTH J. D., WEIR D. D., TEDDER T. F. et al.: Epstein-Barr virus receptor of human B-lymphocytes in the C3d receptors CR2 - *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* 1984; 81: 4510.
- (41) FISHLINDER A., TUBBS R., HESSE B. et al.: Uniform detection of immunoglobulin-gene rearrangement in benign lymphoepithelioid lesions - *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 18.
- (42) JONES J., SHURIN S., TUBBS R. et al.: T-cell lymphoma containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus - *J. Infect. Dis.* 1982; 146: 506.
- (43) KLEIN G. & KLEIN E.: Evolution of tumor and the impact of molecular oncology - *Nature* 1985; 315: 190.
- (44) SOHIER R. & DE THE G.: Immunologie de la mononucleose infectieuse - *Bull. Inst. Pasteur* 1989; 77: 3.
- (45) SIXBEY J. W., CHENSEY P. J., SHIRLEY P. et al.: Detection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus - *Lancet* 1989; 2: 761.
- (46) VELTRI R. W., RAICH P. C., MCLUNG J. E. et al.: Lymphomatoid granulomatosis and Epstein-Barr virus - *Cancer* 1982; 50: 1513-1517.
- (47) LEHMAN T. J. A., CHURCH J. A. & ISAACS H.: Lymphomatoid granulomatosis in a 13-month old infant - *J. Rheumatol.* 1989; 16: 235-238.
- (48) ANDERS K. H., LATTI H., CHANG B. S. et al.: Lymphomatoid granulomatosis and malignant lymphoma of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome - *Hum. Pathol.* 1989; 20: 326-334.
- (49) MITTAL K., NERI A., FEINER H. et al.: Lymphomatoid granulomatosis in the acquired immunodeficiency syndrome - *Cancer* 1990; 65: 1345-1349.
- (50) SUBAR M., ANTONIA N., INGHIRANI G. et al.: Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS associated lymphomas - *Blood* 1988; 72: 667-671.
- (51) FISHLINDER A., TUBBS R. & HERSE B.: Uniform detection of immunoglobulin gene rearrangements in benign lymphoepithelial lesions - *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 118-1121.

- (52) STRAUCHEN S. A.: Lymphomatoid granulomatosis of the lung: report of a case and gene rearrangement studies - *Hum. Pathol.* 1988; 19: 1109-1112.
- (53) O'CONNOR N. T. J., WEATHERALL D. J. & FELLER A. C.: Rearrangement of the T-cell receptor chain gene in the diagnosis of lymphoproliferative disorders - *Lancet* 1985; 1: 1295-1297.
- (54) HANTO D. W., FRIZZERA G., PECKZALSKA G. et al.: Epstein-Barr virus and lymphoproliferative malignancies - In: Immune deficiency and cancer, *Plenum*, New York 1984, pp. 321-347.
- (55) McNUTT N. S., SMOLLER B. R., KLINE M. et al.: Angiocentric T-cell lymphoma associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection - *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1990; 114: 170-175.
- (56) OJEDA V. S. & JOSKE R. A.: Angiocentric pulmonary granulomas in tuberculosis - *Pathol. Res. Pract.* 1986; 181: 344-348.
- (57) WEISBOT I. M.: Lymphomatoid granulomatosis of the lung associated with a long history of benign lymphoepithelial lesions of the salivary glands and lymphoid interstitial pneumonitis: report of a case - *J. Clin. Pathol.* 1976; 66: 792-801.
- (58) PISANI R. J. & DEREMEE R. A.: Clinical implications of the histopathologic diagnosis of pulmonary lymphomatoid granulomatosis - *Mayo Clin. Proc.* 1990; 65: 151-163.
- (59) JAFFE E. S.: Pulmonary lymphocytic angiitis: a nosologic quandary - *Mayo Clin. Proc.* 1988; 63: 411-413.
- (60) SALDANA M. J., PATCHEFSKY A. S., ISRAEL H. I. et al.: Pulmonary angiitis and granulomatosis - *Hum. Pathol.* 1977; 8: 391-409.
- (61) BATSAKIS J. G. & LUNA M. A.: Midfacial necrotising lesions - *Sem. Diag. Pathol.* 1987; 4: 90-116.
- (62) FAUCI A. S. & WOLF S. M.: Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and review of the literature - *Medicine* 1973; 52: 535-561.
- (63) CHURCH J. & STRAUSS L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa - *Amm. J. Pathol.* 1951; 27: 277-301.
- (64) SHEIBANI K., BATTIFORA H., WINBERG C. D. et al.: Further evidence that «malignant angioendotheliomatosis» is an angiotropic large-cell lymphoma - *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 943-948.
- (65) MACAULOY W. L.: Lymphomatoid papulosis. A continuing self healing eruption, clinically benign, histologically malignant - *Arch. Dermatol.* 1968; 97: 23-30.
- (66) SINA B. & BURNETT J. W.: Lymphomatoid papulosis - *Arch. Dermatol.* 1983; 119: 189-197.
- (67) KESSLER S., LUND H. Z. & LEONARD D. D.: Cutaneous lesions of lymphomatoid granulomatosis. Comparison with lymphomatoid papulosis - *Am. J. Dermatol.* 1981; 3: 115-127.
- (68) WANTSIN G. L., THOMSEN K., BRANDRUP T. et al.: Lymphomatoid papulosis. Development into cutaneous T-cell lymphoma - *Arch. Dermatol.* 1985; 121: 792.
- (69) KADIN M.: The spectrum of Ki1+ lymphomas. In: Current problems in Dermatology, 132, 1990, *H. Hanigsmann Ed.*, Vienna.
- (70) WEISS L. M., WOOD G. S., TRELA M. et al.: Clonal T-cell population in lymphomatoid papulosis. Evidence of a lymphoproliferative origin for a clinically benign disease - *N. Engl. J. Med.* 1986; 325: 475-479.
- (71) MESSENGER A. G., MARSHALL T. L. & SUMMERLY R.: A case of lymphomatoid papulosis and systemic lymphoma - *Br. J. Dermatol.* 1981; 104: 77-82.
- (72) CHAN J. K. C., NG C. S., NGAN K. C. et al.: Angiocentric T-cell lymphoma of the skin. An aggressive lymphoma distinct from mycosis fungoides - *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 861-876.

- (73) BAHWAN J., WOLFF S. M., UCCI A. A. et al.: Malignant lymphoma and malignant angioendotheliomatosis: one disease - *Cancer* 1985; 55: 570-576.
- (74) WILLEMZE R., KRUYSWIJK M. R. J., DE BRUIN C. D. et al.: Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma of the skin previously classified as malignant angioendotheliomatosis - *Br. J. Dermatol.* 1987; 116: 393-399.
- (75) JALKONER S. T. & BUTCHER E. C.: In vitro analysis of the homing properties of human lymphocytes: developmental regulation of functional receptors for high endothelial venules - *Blood* 1985; 66: 577.
- (76) ZENG Y., LOON X. Y., FANG J. et al.: HTLV antibody in China - *Lancet* 1984; 1: 799-800.
- (77) RATTINGER M. D., DUNN T. L., CHRISTIAN C. D. et al.: Gastrointestinal involvement in lymphomatoid granulomatosis. Report of a case and review of the literature - *Cancer* 1983; 51: 694-700.
- (78) CHOTT A., RAPPERSBERGER K., SCHLOSSAREK W. et al.: Peripheral T-cell lymphoma presenting as lethal midline granuloma - *Hum. Pathol.* 1988; 19: 1093-1101.
- (79) LIN C. Z., SHU C. H., LIN S. H. et al.: Polymorphic reticulosis: a malignant lymphoma of B-cell lineage - *Laryngoscope* 1989; 99: 307-310.
- (80) STAMENCOVIC I., TOCCANIER M. F. & KAPANCI Y.: Polymorphic reticulosis (Lethal Midline Granuloma) and lymphomatoid granulomatosis: identical or distinct entities? - *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)* 1981; 390: 81-89.
- (81) PARAMSOTHY Y., ILCHYSHYN A., SIDKY K. et al.: Lymphomatoid granulomatosis mimicking bronchial carcinoma - *Postgrad. Med. J.* 1987; 64: 381-384.
- (82) STORTI E.: Granulomatosi linfomatoide. Linfoma di tipo particolare di assai difficile diagnosi - *Rec. Progr. Med.* 1988; 68: 645-655.
- (83) WHITTAKER S., FORONO L., LUZZATTO L. et al.: Lymphomatoid granulomatosis. - Evidence of a clonal T-cell origin and an association with lethal midline granuloma - *Quart. J. Med.* 1988; 68: 645-655.
- (84) FELLBAUM C., HAMSMMANN M. L. & LENNERT K.: Malignant lymphomas of the nasal cavity and paranasal sinuses - *Virchows Arch. A Pathol. Anat.* 1989; 414: 399-405.

RIASSUNTO - Le lesioni angiocentriche immunoproliferative. Aspetti clinico-patologici.

Sono descritti tre casi di una rara varietà di linfomi post-timici la cui natura è sempre stata oggetto di notevoli discordanze. Il primo è un cosiddetto «midline granuloma», il secondo una reticulosi polimorfa, il terzo una granulomatosi linfomatoide. Tali affezioni sono state a lungo ritenute di natura infiammatoria per la ricca componente di cellule flogistiche e di necrosi, per il polimorfismo cellulare, per la storia naturale spesso lunga e per la difficoltà di disporre di materiale biotico sufficientemente ampio nel quale il tessuto proliferante sia conservato. Solo le recenti possibilità immunostochimiche e gli studi sul riarrangiamento del gene per la catena beta del recettore T hanno consentito di accertare la loro natura neoplastica linfomatosa. Sebbene presentino quadri clinici abbastanza differenziati, essi posseggono almeno tre caratteristiche comuni, vale a dire: a) la natura linfomatosa post-timica; b) la localizzazione preferenziale in rapporto alle prime vie aeree o digestive; c) la caratteristica angiocentricità con occupazione di vasi sanguigni e necrosi ischemica coagulativa conseguente. È possibile che le tre forme siano in realtà sovrapponibili,

assimilabili al gruppo delle «lesioni angiocentriche immunoproliferative», rientranti a loro volta tra i linfomi post-timici. La localizzazione ed il frequente reperto del genoma del virus di Epstein-Barr nelle loro cellule depongono per un ruolo eziologico esercitato dal virus in questione.

SUMMARY - The angiocentric immunoproliferative lesions. Clinical and pathological aspects.

Three cases of a rare type of postthymic lymphoma are here described. The nature of these lymphomas has always caused notable discussion. The first is a so called «midline granuloma». The second a polymorphic reticulosis. The third a lymphomatoid granulomatosis. These diseases were thought to have an inflammatory origin because of the rich component of inflammatory cells and necrosis, of the cellular polymorphism, the often long natural history, and for the difficulty in obtaining a sufficient bioptic specimen in which the proliferant tissue is conserved. Only the recent immunohistochemical technique and the study of the gene rearrangement for the beta-chain of T-receptor have allowed us to determine the neoplastic lymphomatous nature. Even if they present clinical aspects that are quite different, they have at least three common characteristics, these are: a) the post-thymic lymphomatous nature; b) the preferential localisation in the first air or digestive tract; c) the characteristic angiocentricity with invasion of the blood vessel with a consequent coagulative ischemic necrosis. It is possible that the three types of the disease are in fact equal; probably these are a part of the immunoproliferative angiocentric lesions group, that in its turn is a part of the postthymic lymphomas. The localisation and the frequent finding of the Epstein-Barr virus in their cells, lead us to presume an etiological role of this virus.

ZUSAMMENFASSUNG - Die angiozentrischen immunoproliferativen Beschädigungen. Klinische und pathologische Gesichtspunkten.

Drei Faelle von post-thymischen Lymphomen, deren Nature immer umstritten gewesen ist, werden beschrieben. Der erste ist ein so genannte «midline Granuloma», der zweite eine polymorphe Retikulose, der dritte eine lymphatische Granulomatose. Diese Affektionen wurden lange fuer entzuendliche Krankheiten gehalten wegen des reichen Bestandteil entzuendlichen Zellen und Nekrose, wegen des zellulaeren Polymorphismus, wegen der oft langen natuerlichen Geschichte und wegen der Schwierigkeit bioptisches Material, in dem das proliferierende Gewebe bewahre sei, zu verwerten. Neuerdings die immunoistochemischen Moeglichkeiten und die Untersuchungen ueber die Gene fuer die Beta-Kette des T-Rezeptors haben ihre lymphomatose Nature bestimmt. Obwohl sie ziemlich verschiedene klinische Bilder darlegen, sie besitzen mindestens drei gemeinsame Merkmale, naemlich: a) die lymphomatose post-thymische Natur; b) die vorgezugte Anlage in den ersten respiratorischen und/oder des Verdauungsapparats Wegen; c) die charakteristische Angiozentritzaet mit Ausfuellung der Blutgefasse und ischemisches koagulativer Nekrose. Es ist moeglich, dass die drei Formen vergleichbar und mit den angiozentrischen immunoproliferativen Krankheiten assimilierbar seien. Sie sind in den post-thymischen Lymphomen umgefassene. Die Anlage und der haeufige Befund des Genome des EBV in den Zellen dokumentieren die moegliche aetologische Rolle dieses Virus.

Indirizzo dell'autore:

Giuseppe Amadori - Via Monaco Padovano 12 - 35128 Padova (Italia)
