

Memoranda

A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function

H. COTTIER,¹ J. TURK,² & L. SOBIN³

This Memorandum proposes a standardized system of reporting the histology of human lymph nodes based on commonly used simple staining techniques. The purpose is to provide a uniform, internationally acceptable system by which the histological structure of lymph nodes can be correlated with other parameters of immunological status. The proposed protocols are intended to provide information that is not available in conventional written reports, that use such terms as "hyperplasia" or "nonspecific lymphadenitis".

The increasing use of immunological tests in clinical medicine has demonstrated a need for standardized reporting of the appearance of lymph node sections. Although there have been many advances in the knowledge of lymph node structure in the past 10 years as a result of correlation between lymph node changes and immunological function, these have not been reflected in the reports generally issued from histopathological laboratories. Such changes are now well recognized by immunologists but have not yet been adopted by histopathologists, since until now emphasis has been given almost exclusively to major pathological lesions rather than to changes associated with variations in the immune response. The present proposals have been prepared in the hope that pathologists will also comment in their reports on structural variations associated with immunological function. This could add a further dimension to the physician's analysis of the immunological status of the patient analogous to information on the endocrine state as determined by endometrial biopsies. Since the lymph node is one of the tissues most frequently examined by histopathologists, a considerable amount of information is currently being lost because of the lack of a consistent system of reporting. Correlation between lymph node

morphology and other parameters of immunological response, associated with humoral antibody production and cell-mediated immunity, could assist the physician in his final assessment and treatment of the patient. This approach may be of special value in the management of patients with disorders such as neoplastic and infectious diseases.

In the present proposals care has been taken to use terms that are descriptive rather than those based on as yet debatable functional interpretations. Thus the term "paracortical area" has been used in preference to "thymus dependent area" and the term "large lymphoid cell" in preference to "immunoblast", "plasmablast", etc.

RECOMMENDATIONS FOR HANDLING AND PROCESSING OF THE TISSUE

Unusual care should be exerted during excision of the lymph node. It is important that the node itself should not be handled with forceps as compression of the tissue during the procedure can result in distortion and prolonged manipulation during surgery can produce acute inflammatory changes. Forceps should be applied only to the surrounding tissue and not to the node. It is strongly recommended that the whole node should be removed rather than fragments of the tissue.

Once removed the node should be cut transversely through its short axis in order to permit penetration of the fixative. For a comparable assessment of immunological function it is necessary to examine a transverse section cut along the

¹ Professor and Chairman, Department of Pathology, University of Berne, Berne, Switzerland.

² Professor and Chairman, Department of Pathology, Royal College of Surgeons, London, England.

³ Medical Officer/Pathologist, Cancer, World Health Organization, Geneva, Switzerland, to whom requests for reprints should be addressed.

short axis from the middle portion of the node; this will contain representative areas of the cortex and the medulla.

It is understood that as a routine procedure it may be difficult to use fixatives other than neutral formalin. However, Carnoy's solution is better for the assessment of cellular morphology and is especially useful for subsequent staining with methyl green and pyronin. Although for most purposes haematoxylin-eosin staining is adequate for the examination of the tissue, Giemsa stain or methyl green and pyronin allow very rapid assessment at low power magnification of the immunologically important cells and structures such as plasma cells and germinal centres.

RECOMMENDED NOMENCLATURE
FOR CELL TYPES PRESENT IN THE LYMPH NODES
AS SEEN IN HISTOLOGICAL SECTIONS

Ideally, the nomenclature of tissue structures and cells of the lymphoid and plasma cell systems should be based on functional as well as morphological criteria. Although one may say definitely that a mature or immature plasma cell is producing immunoglobulin, one cannot ascribe a function to a given large lymphoid cell or a small lymphocyte purely on morphological appearance. For example, small lymphocytes morphologically identical in tissue sections can be the precursors of plasma cells involved in immunoglobulin synthesis or of the effector cells of cell-mediated immunity. The latter also have the morphological appearance of small lymphocytes. Similarly, it may be difficult to distinguish the large proliferating precursor cells of elements involved in cell-mediated immunity from those involved in immunoglobulin synthesis. Even the precursors of other blood cell lines may resemble large lymphoid cells or small lymphocytes.

Terms such as immunoblast, plasmablast, or haemocytoblast indicate a function that cannot be directly determined from the histological examination of lymphoid tissue alone. The use of these terms is often based on circumstantial evidence and they should be applied only to describe large lymphoid cells in certain controlled immunological situations. For practical reasons, the following nomenclature has been based essentially on the morphological and staining characteristics of cells that are easily recognizable with the aid of simple staining methods and the light microscope. In this way, it should be possible to obtain agreement between patholo-

gists and immunologists on their microscopic findings. The sizes of cells are subject to change as a result of fixation, dehydration, and embedding and an absolute assessment of size is omitted from the following description.

Recent developments in cell kinetics have shown that the nonproliferating precursors of all immunologically active cells have the morphological appearance of small lymphocytes. These cells when proliferating and differentiating acquire a common appearance and are referred to herein as "large lymphoid cells". During the cell-mediated immune response these cells will divide into elements that are usually morphologically indistinguishable in tissue sections from the precursor small lymphocyte. Similar cells when proliferating and differentiating into plasma cells start off with the same appearance and, therefore, should also be called "large lymphoid cells". It is recognized that in tissue sections there are cells that appear identical under the light microscope with small lymphocytes but examination under the electron microscope and the use of immunohistological techniques indicate that they are involved in immunoglobulin synthesis. However, they cannot be recognized as such without the use of these methods.

Large lymphoid cells: these cells have large vesicular nuclei with prominent nucleoli and moderate amounts of basophilic and pyroninophilic cytoplasm. They are frequently seen in mitosis. Cells with these characteristics occur during the proliferation of lymphocytes during a cell-mediated immune response as well as in relation to plasma cell proliferation and in germinal centres in humoral antibody responses, when they may contain immunoglobulin.

Medium-sized lymphocytes: there is a range of nuclear and cytoplasmic size between large lymphoid cells and small lymphocytes. This may reflect transition between a proliferating and resting state as well as some degree of functional differentiation. The term "medium-sized lymphocyte" is used to describe cells with any appearance in between that of large lymphoid cells and small lymphocytes.

Small lymphocytes: these are defined according to conventional nomenclature.

Mature plasma cells: this term is restricted to cells with a typical eccentric cart-wheel nucleus of similar size to that of a small lymphocyte, abundant basophilic and pyroninophilic cytoplasm, and a pale paranuclear area.

Immature plasma cells: this term is used to indicate a series of cellular patterns intermediate between the large lymphoid cell and the mature plasma cell. These cells can be seen in mitosis but they differ from the large lymphoid cell in that the nucleus is generally eccentric in the cytoplasm, which is usually more abundant than that seen in the large lymphoid cells. The immature plasma cell can be demonstrated to contain immunoglobulin in the same way as mature plasma cells.

Histiocyte-macrophage: histiocytes are large cells that usually have abundant cytoplasm that is neither strongly basophilic nor pyroninophilic. These characteristics distinguish them from large lymphoid cells. Histiocytes have medium-sized, often kidney-shaped, pale nuclei generally with solitary prominent nucleoli. The term "macrophage" should be used only if there is evidence of phagocytosis—e.g., for the tingible body-macrophages in the germinal centres or those in the medulla that contain pigment, carbon particles, or other material. In the absence of such evidence the term "histiocyte" should be used for these cells. Histiocytes may take on an epithelioid appearance when in close proximity to or when participating in certain types of cell-mediated immune reaction. These cells may also be phagocytic for bacteria (e.g., in leprosy). Histiocytes may enter the lymph nodes through the afferent lymphatic vessels and infiltrate the paracortical areas—e.g., when the lymph node drains an area of chronically inflamed skin, as in dermatopathic lymphadenopathy or in certain infectious diseases. Histiocytes may also accumulate in the

sinuses, particularly of the medulla, and this is referred to as sinus histiocytosis. Histiocytes are derived from circulating monocytes or from pre-existing cells of this type.

Reticulum cells: these cells form reticulin fibres and are part of the basic supporting structure of the lymph node. When the lymphoid tissue is depleted or hypoplastic these cells remain to form a background structure, together with endothelial cells of the lymphatic channels. They may proliferate in certain situations—e.g., during infection or following lymphocyte depletion. Reticulum cells and histiocytes may resemble each other superficially, but the former usually have a spindle cell appearance. Further differentiation can be obtained by the use of special techniques, such as the demonstration of enzymatic activities. There is no evidence that reticulum cells are precursors of immunologically active cells.

Lymphatic endothelial cells: these cells line the lymphatic sinuses and vessels. They are in close contact with reticulum cells and have some phagocytic properties. They are also known as littoral cells.

Other cells: the other types of cell found in a lymph node are defined in the conventional manner.

A TOPOGRAPHICAL DESCRIPTION OF LYMPH NODE SECTIONS

The following terms are recommended for the description of discrete areas of lymph nodes as shown in Fig. 1:

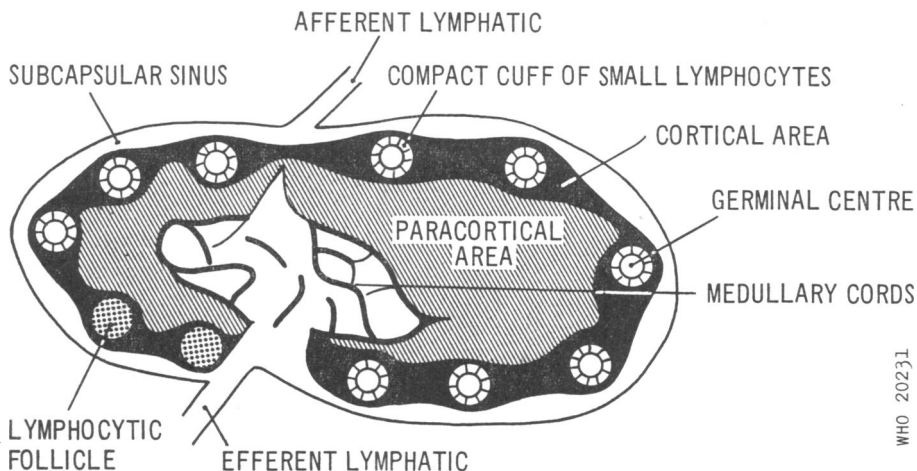


Fig. 1. Diagram of immunologically active lymph node.

1. *Cortical area* (outer cortex): this usually lies under the subcapsular sinus and consists of a dense population of predominantly small lymphocytes. There is usually a scarcity of large lymphoid cells, plasma cells, and blood vessels, especially postcapillary venules. This area is the site of the lymphocytic follicles and germinal centres. Sometimes such cortical tissue may be absent from the subcapsular region or may lie deeper in the node, even in the medullary cords.

2. *Lymphocytic follicle*: this structure is a spherical or ovoid nodule containing mainly a dense collection of small or medium-sized lymphocytes.

3. *Germinal centre*: this is a spherical or oval structure surrounded by a dense cuff of mainly small lymphocytes. It consists of a basal area that usually contains densely packed large lymphoid cells, many of which are in mitosis, and a considerable number of tingible body-macrophages (containing nuclear debris). There is a lighter staining zone often directed towards the capsule with more loosely arranged large lymphoid cells and medium-sized lymphocytes, and often a few immature plasma cells. The supporting structure of the germinal centre consists of a loose network of dendritic reticulum cells (often erroneously referred to as dendritic macrophages). These cells cannot readily be recognized without special staining techniques. Following intense and persistent antigenic stimulation, germinal centres may extend deep into the lymph node, even into the medullary cords. Very large germinal centres are a sign of the acute and subacute stages of certain infectious diseases, such as syphilis, certain viral infections, and toxoplasmosis. In the late stages of germinal centre development there may be relatively fewer large lymphoid cells. Germinal centres are always associated with humoral antibody production although their exact function, especially their relationship to plasma cell proliferation in the medulla, is not understood. The germinal centre with its lymphocytic cuff has also been called the secondary follicle.

4. *Paracortical area* (inner cortex): this usually lies beneath or interdigitates with the cortical area. It may be defined as the loosely arranged lymphoid tissue lying in close relation to the postcapillary venules. It may extend from beneath the capsule down to the corticomedullary junction. It may or may not be separated from the capsule by the cortex and may or may not be broken up by

groups of plasma cells in what has been called the interfollicular zone. Wide open lymphatic sinuses are not a feature of this area. The paracortical area may swell up during the early stages of a cell-mediated immune response when the flow of lymphocytes may be blocked as a result of the lymphatic sinuses in the medulla being choked with lymphocytes and/or of the narrowing of the lymphatic vessels. Most lymphocytes present in the paracortical area enter it through the postcapillary venules. The number of lymphocytes seen within the walls of these specialized vessels can indicate the magnitude of lymphocytic entry. The cuboid endothelial cells of the postcapillary venules are particularly voluminous during an immune response. The paracortical area is the main site of the proliferation of lymphocytes in a cell-mediated immune response and may then contain great numbers of large lymphoid cells, many of which may be in mitosis. As it is the area containing the mobile pool of small lymphocytes it will be depleted by any measures that damage or eliminate circulating lymphocytes—e.g., chronic thoracic duct drainage or treatment with antilymphocyte serum. In thymic hypoplasia this zone also contains only small numbers of lymphocytes. The paracortical area may be infiltrated with histiocytes draining down the afferent lymphatics. Epithelioid cell granulomas (e.g., in sarcoidosis) may be found especially in the paracortical areas.

5. *Medullary cords*: these are the main site of plasma cell proliferation in humoral antibody production. Medullary cords generally contain large lymphoid cells, immature plasma cells, and mature plasma cells in different proportions as well as lymphocytes. The medullary cords may extend, under intense antigenic stimulation, up to the capsule and may even replace the whole lymph node.

6. *Lymphatic sinuses*: the first set of lymph nodes draining the periphery receives, via the afferent lymphatics, a considerable number of histiocytes and macrophages and only relatively few lymphocytes. In contrast, the subcapsular sinus of more central lymph nodes contains proportionally more lymphocytes than cells of the histiocyte-macrophage series. Histiocytic reactions in the peripheral tissues will result in these cells draining down the afferent lymphatics, eventually accumulating in the medullary sinuses, this condition being referred to as sinus histiocytosis. The type of inflammatory infiltrate in peripheral tissues is often reflected in the

content of the lymphatic sinuses as a result of drainage. Large lymphoid cells and immature plasma cells may occasionally be found in the medullary sinuses early on in the development of an immune response. The passage of these cells up the lymphatic chain is a means by which the immune response is conveyed from the peripheral lymph nodes to more central lymphoid tissue.

The above descriptions are based on the two-dimensional appearance of tissue sections. However, it should always be borne in mind that the lymph node is a three-dimensional structure. Many of the variations in appearance from those described above may be artefacts resulting from eccentric sectioning of the specimen.

VARIATIONS OF LYMPH NODE STRUCTURE AND COMPOSITION

It is recognized that the composition and size of the different components of lymph nodes may vary in relation to age and also to the site of the body from which they are taken. For example, mesenteric lymph nodes usually have more well-developed medullary cords and wider medullary sinuses than peripheral lymph nodes. Germinal centres are more frequent and of larger size in lymph nodes draining areas of continuous antigenic stimulation, such as those in the neck and in the abdomen. Germinal centres are also more frequent in the lymph nodes of young people than in the elderly, but are virtually absent from the newborn. In addition, the previous condition and treatment of the patient has to be considered in evaluating lymph node appearance.

For example, in lymph nodes from patients who suffered from hypoxia for a period before death it may be seen that the germinal centres are depleted of lymphoid elements and exhibit excessive nuclear fragmentation. The number of cells showing mitotic activity may be reduced if tissue specimens are not fixed immediately.

PROPOSED SYSTEMS FOR UNIFORM REPORTING ON LYMPH NODE HISTOLOGY

The protocol shown in Annex 1 is an example of a uniform way in which a pathologist can record the morphological characteristics of the lymph node in a manner that will convey information relating to the immunological status of the patient. This protocol may be considered too complex for the busy surgical pathologist but it is intended to serve as a guide in his daily work and as a basis for reporting on those cases that might be of particular immunological interest. It is intended especially as a format for recording morphological data during studies on special aspects of immunohistology. It should provide data that might be correlated with immunological functions that are not available in the conventional written reports, which use terms such as "hyperplasia of lymph nodes" and "nonspecific lymphadenitis" that have little or no immunological meaning.

The protocol shown in Annex 2 provides an abbreviated scheme in which the morphology of the lymph node is considered as it relates to presumed potential immune capacity and/or active immune responses.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the pathologists and immunologists who, when consulted on this proposal, provided valuable criticisms and advice. This work was supported by the World Health Organization.

Annex 1

PROTOCOL FOR REPORTING LYMPH NODE HISTOLOGY ^aI. Histological description

	---	--	-N+	++	+++
Lymph node					
size					
architecture					
altered diffusely					
altered focally					
Cortical area					
size					
lymphocyte content					
lymphocytic follicles					
number					
size					
germinal centres					
number					
size					
content of large lymphoid cells					
relative number of mitotic figures					
relative number of macrophages					
Paracortical area					
size					
content of small lymphocytes					
content of medium-sized lymphocytes					
content of large lymphoid cells					
content of histiocytes					
mitotic activity					
Medulla					
size					
medullary cords					
width					
content of large lymphoid cells					
content of plasma cells					
content of lymphocytes					
Sinuses					
width					
content of lymphocytes					
content of large lymphoid cells					
content of histiocytes					
	N	+	++	+++	
content of neutrophiles					
content of eosinophiles					
content of mast cells					

^a Explanation of symbols: N, normal; 0, negative, none present; one, two or three plus or minus signs indicate slight, moderate, or marked deviation above or below the normal range.

The term "normal range" relates to findings in lymph nodes of the same region and of healthy individuals in the same age and sex group. It is recommended that histopathologists prepare a collection of "normal" lymph nodes from different areas of the body and from patients of different ages, possibly also of different sexes, for comparison. These samples should be taken from cases with immediate death without preceding illness.

C, cortex; GC, germinal centres; PC, paracortical area; M, medulla; Ex, tissue surrounding the lymph node.

Annex 1 (concluded)

I. Histological description (continued)

- Infiltrates of
 - neutrophils
 - eosinophils
 - histiocytes-macrophages
 - epithelioid cells
 - multinuclear giant cells
 - mast cells
 - other (specify)
- Granulomas
 - histiocytic
 - epithelioid, small
 - epithelioid, tubercle
 - fibroblastic
 - central necrosis
 - central abscess
 - other (specify)
- Necrosis
 - caseous
 - fibrinoid
 - other (specify)
- Abscess
 - without granulomatous reaction
 - with granulomatous reaction
 - with epithelioid reaction
- Fibrosis patchy
 - diffuse
- Calcification
- Pigment brown
 - haemosiderin
 - melanin
 - anthracotic
 - others
- Silica
- Foreign bodies
- Lipid, intracellular (excluding fat cells)
- Lipomatosis

Localization (+, ++, +++)				
C	GC	PC	M	Ex

II. Diagnosis or comments

III. Summary of morphological signs of immunological status

- Humoral antibody production
- Cell-mediated immunity
- Macrophage activity
- Acute inflammation
- Chronic inflammation

0	+	++	+++

Annex 2

**SUMMARY OF MORPHOLOGICAL SIGNS OF IMMUNOLOGICAL STATUS
AS JUDGED FROM LYMPH NODE AREAS WITH INTACT ARCHITECTURE**

	---	--	-N+	++	+++
Presumed potential overall immune capacity					
overall lymphocyte content					
Presumed potential antibody producing capacity					
lymphocyte content in cortical area					
lymphocytic follicles					
Presumed potential cellular immune responsiveness					
lymphocyte content in paracortical area					
Signs of active humoral antibody response					
germinal centres					
relative number					
relative size					
relative content in large lymphoid cells					
relative number of mitotic figures					
relative number of tingible body macrophages					
medullary cords					
content in large lymphoid cells					
content in plasma cells					
relative number of mitotic figures					
Signs of active cellular immune response					
paracortical area					
relative size					
relative content in lymphocytes					
relative number of mitotic figures					
relative number of epithelioid cells					

For explanation of symbols see Annex 1.

STANDARDIZED SYSTEM OF REPORTING HUMAN LYMPH NODE MORPHOLOGY

PLATES

Fig. 2–5 illustrate the simplified cell type nomenclature in histological sections. For histiocytes–macrophages see Fig. 13–15, 21, and 22.

Fig. 6–12 illustrate the topographical description of lymph node sections.

Fig. 13–15 illustrate the histological appearance of the various lymph node areas.

Fig. 16–22 illustrate deviations from normal lymph node morphology. The grading symbols refer to those used in the protocols in Annex 1 and Annex 2.

All the figures except Fig. 4 and 5 are from paraffin-embedded preparations stained with haematoxylin and eosin.

Fig. 2. Predominantly small lymphocytes surrounding a postcapillary venule in the paracortical area of a lymph node. E, large endothelial cells of the postcapillary venule; L, small lymphocytes within the lumen and the wall of the postcapillary venule ($\times 750$).

Fig. 3. Corticomedullary junction of a lymph node. LL, large lymphoid cell; RE, reticulum cell or endothelial cell (endothelial cells may resemble reticulum cells in tangential sections); NG, neutrophilic granulocyte. Note: in sections only a few micrometres in thickness, and without special staining, it is often difficult to distinguish between medium-sized lymphocytes and a cross-sectioned reticulum cell (examples are marked with an asterisk) ($\times 750$).

Fig. 4. Medullary cord of a lymph node with small and medium-sized lymphocytes. LL, large lymphoid cell; E, endothelial cells of small blood vessels; M, mast cell. (Giemsa, methacrylate, $\times 750$.)

Fig. 5. Medullary cord of a lymph node containing mainly plasma cells and small lymphocytes. PP, plasma cell that may be regarded as being in a state of more active antibody production than the old, mature plasma cell (P), which has a small, dense nucleus. Aspects of immature plasma cells range between that of a large lymphoid cell and the one shown here as PP. One may also notice in this photograph cells intermediate between lymphocytes and plasma cells. E, endothelial cells of a small blood vessel; EG, eosinophilic granulocyte. (Giemsa, methacrylate, $\times 750$.)

Fig. 6. Schematic three-dimensional model of lymph node topography (J. Oort) showing the cortical area (C), the paracortical area (PC), lymphocytic follicles (LF), and germinal centres (GC). The medulla is the central space shown in this model.

Fig. 7. Section of a lymph node with the usual arrangement of cortical area (C), paracortical area (PC), and medulla (M). LF, lymphocytic follicles; GC, germinal centre. Recirculating lymphocytes are located preferentially in the paracortical zone ($\times 48$).

Fig. 8. In this section, lymphocytic follicles (LF) and germinal centres (GC) of the cortical area (C) are in part separated from each other by interdigitating paracortical tissue (PC) ($\times 48$).

Fig. 9. This photograph shows the typical cortical area (C) with a germinal centre (GC) and the paracortical area (PC). There is, however, a lymphocytic follicle (LF) located near the corticomedullary junction ($\times 80$).

Fig. 10. This depicts lymph node tissue near the corticomedullary junction. Lymphocytic follicles (LF) lie within the paracortical area (PC) as well as within the medulla (M). LS, lymphatic sinuses; MC, medullary cords ($\times 80$).

Fig. 8–10 illustrate the fact that in man cortical, paracortical and medullary tissues are not always clearly separated into distinct zones.

Fig. 11. Section of a lymph node with a rather large paracortical area (PC) and a small remnant of cortical tissue in the form of a lymphocytic follicle (LF) consisting predominantly of small lymphocytes. Expansion of the paracortical area is associated with an immune response of the cell-mediated type. M, medulla. The roundish holes are the result of a recent lymphography ($\times 75$).

Fig. 12. In this field, germinal centres surrounded by a dense cuff of mainly small lymphocytes are located within or near medullary cords of the lymph node. This is not a usual finding; it occurs in hyperimmune antibody responses ($\times 75$).

Fig. 13. Basal area of a large germinal centre with many tingible body macrophages (TM) containing cellular debris. A rather high death rate is typical for heavily proliferating large lymphoid cells in germinal centres ($\times 320$).

Fig. 14. Paracortical area containing several postcapillary venules (PCV), predominantly small lymphocytes, scattered macrophages, and occasional large lymphoid cells. The relative number of lymphocytes within the lumen and the wall of postcapillary venules gives an estimate of the magnitude of lymphocyte recirculation ($\times 300$).

Fig. 15. Medulla of a lymph node showing medullary cords (MC) and medullary lymphatic sinuses (LS) containing lymphocytes, histiocyte–macrophages (HM), and some large lymphoid cells. An increase in the relative number of intrasinusoidal large lymphoid cells is noted rather early in an immune response ($\times 320$).

Fig. 16. Lymph node in Swiss-type agammaglobulinaemia with diffusely altered architecture (+++): lymphocyte content in all areas almost nil (---); lymphocytic follicles, germinal centres, and plasma cells absent (---); sinus width greatly reduced (---). The lymph node consists mainly of densely arranged reticulum cells and fibrocytes ($\times 75$).

Fig. 17. The same lymph node as shown in Fig. 16 at higher magnification ($\times 300$).

Fig. 18. Lymph node in agammaglobulinaemia (probably Bruton's type): architecture slightly altered (+), size of cortical area reduced (---), lymphocyte content in all areas below normal (-), absence of germinal centres (---) and plasma cells (---). FC, fibrous capsule; C, cortical area; PC, paracortical area; M, medulla ($\times 75$).

Fig. 19. Lymph node in lepromatous leprosy: germinal centres and their lymphocytic cuff well developed (+); however, the paracortical area is almost devoid of lymphocytes (---), has increased in size (++), and reaches the lymph node capsule ($\times 30$).

Fig. 20. High-power view of paracortical area in Fig. 19. This is heavily infiltrated (+++) by foamy histiocyte–macrophages (lepra cells), which with Ziehl-Neelsen staining show large numbers of *M. leprae*. Very few lymphocytes remain (--) ($\times 300$).

Fig. 21. Medulla of a lymph node with medullary cords (MC) containing increased numbers of plasma cells (++). The lymphatic sinuses (LS) are of usual width (N) and show a normal content (N) in histiocyte–macrophages (HM), small lymphocytes, and large lymphoid cells (LL) ($\times 300$).

Fig. 22. Lymphatic sinus containing numerous large histiocytes–macrophages (++). Changes such as this are referred to as sinus histiocytosis ($\times 300$).

Note: les titres et les légendes des figures sont présentés en français aux pages 407-408.

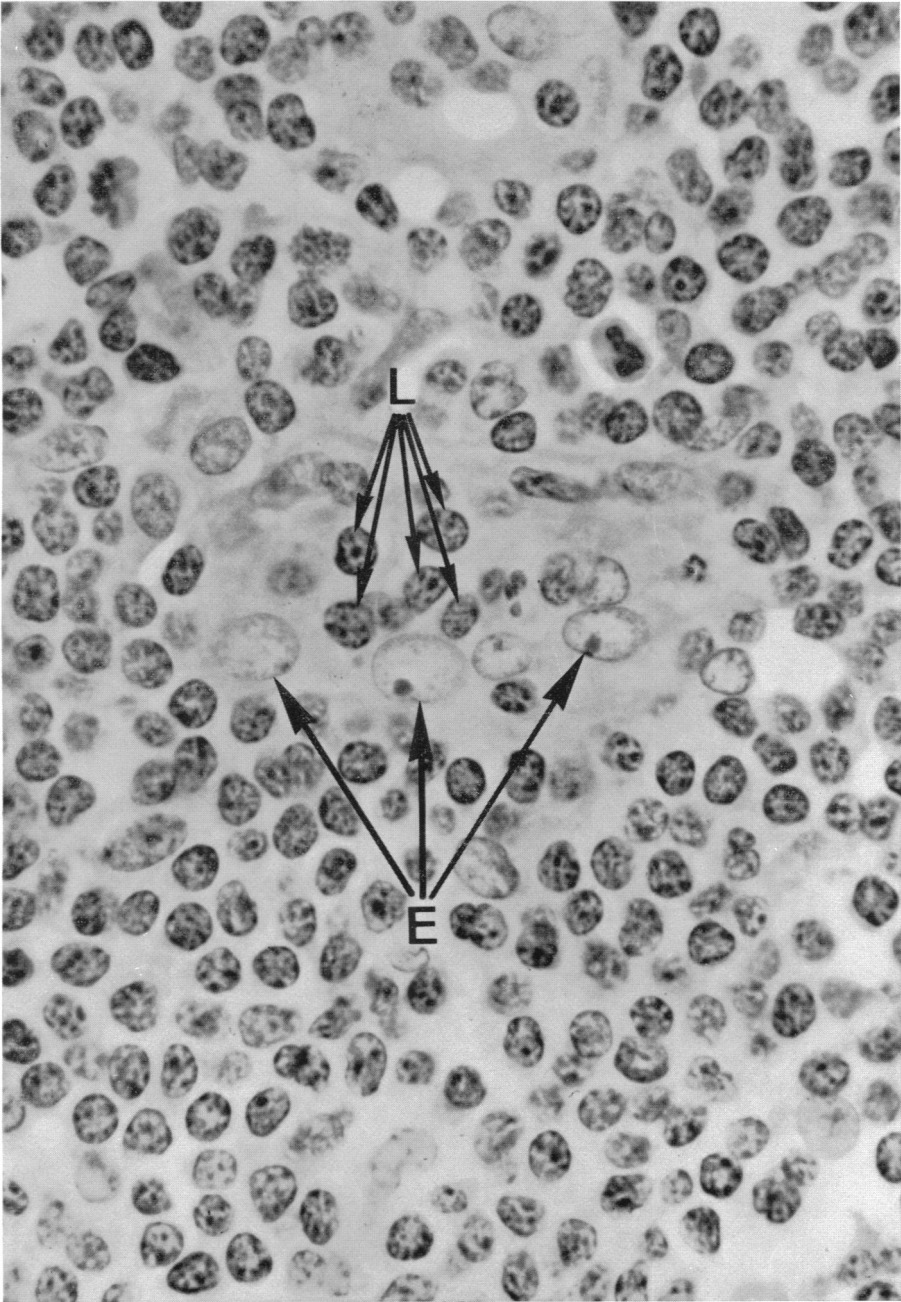


Figure 2

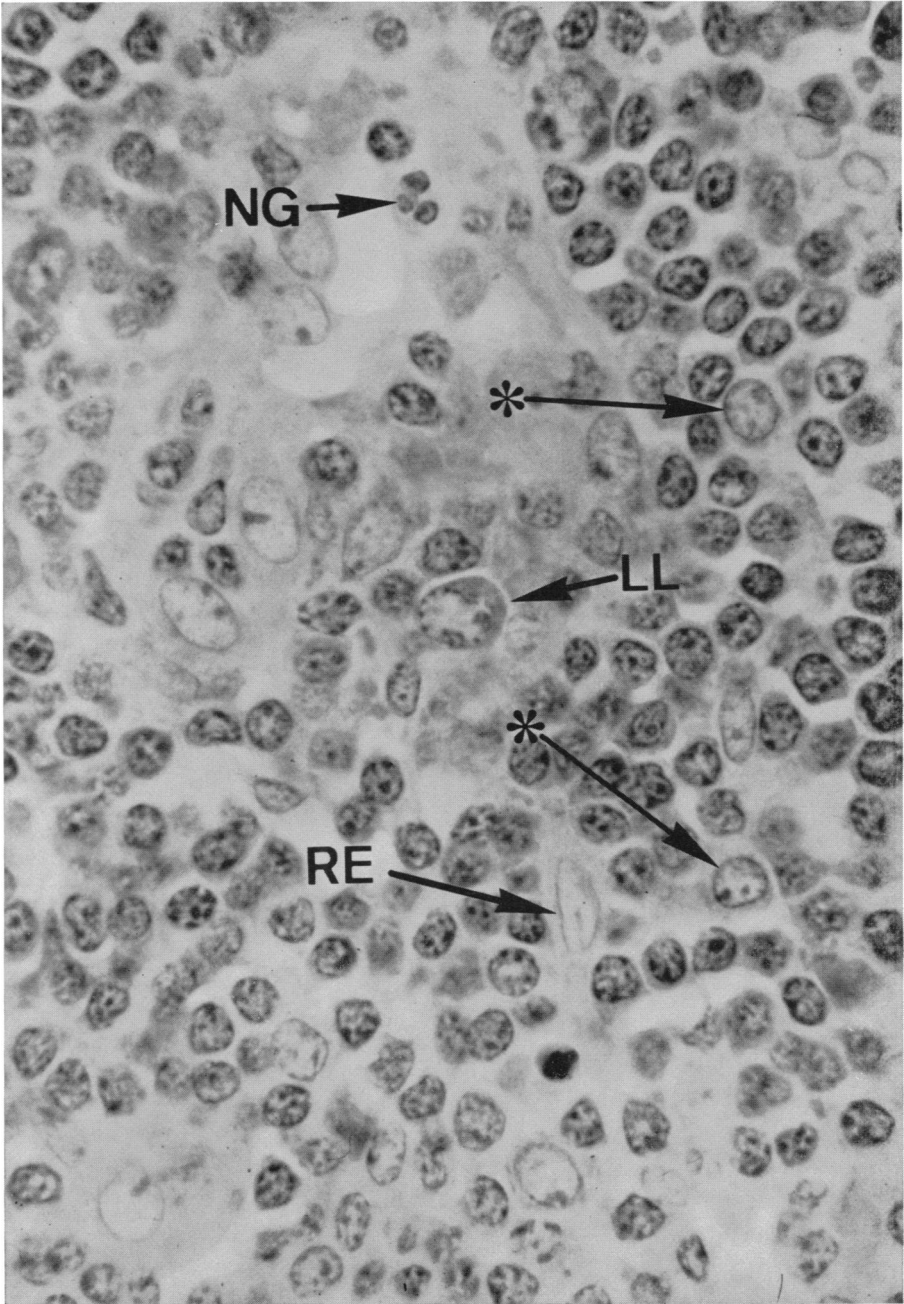


Figure 3

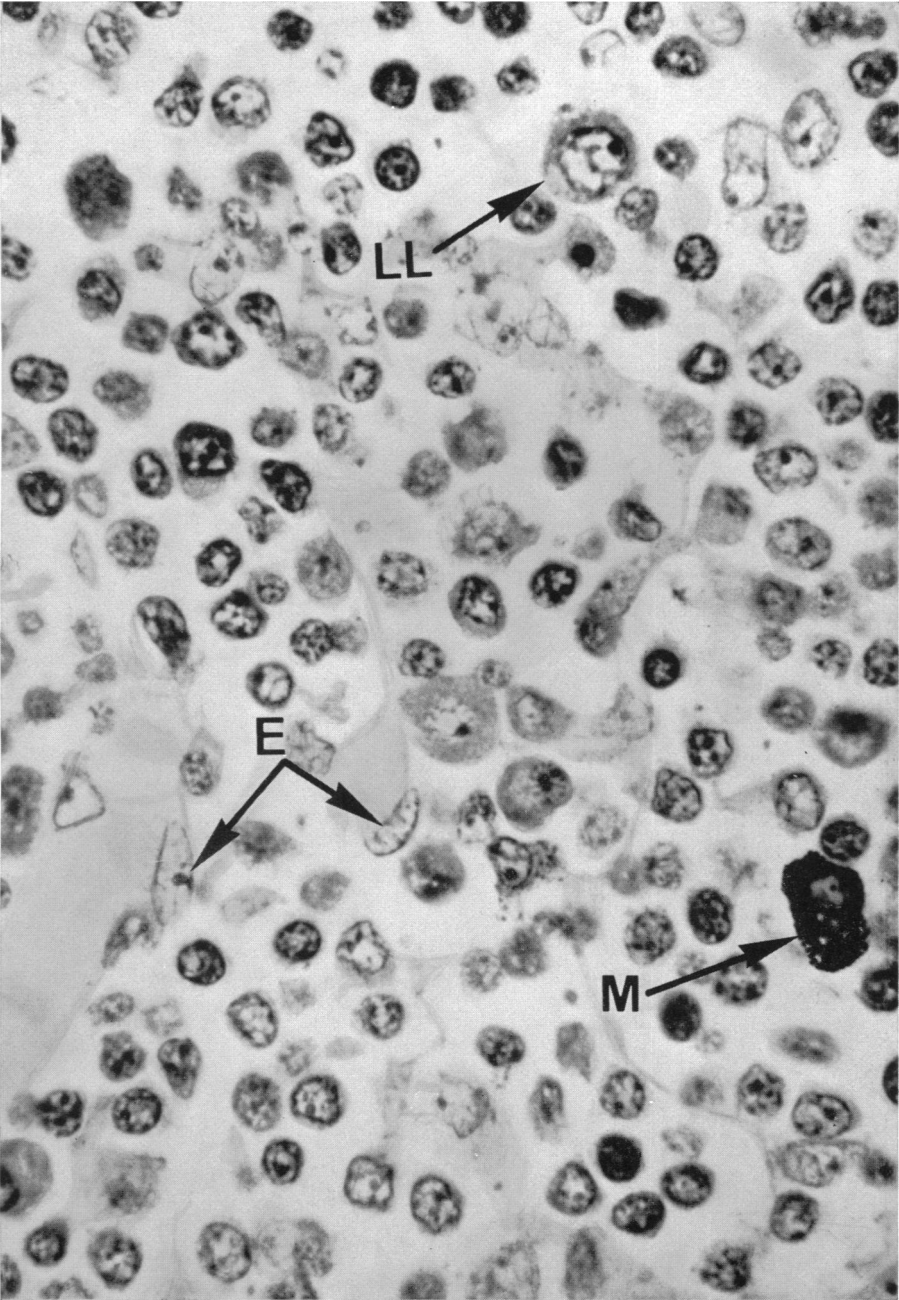


Figure 4

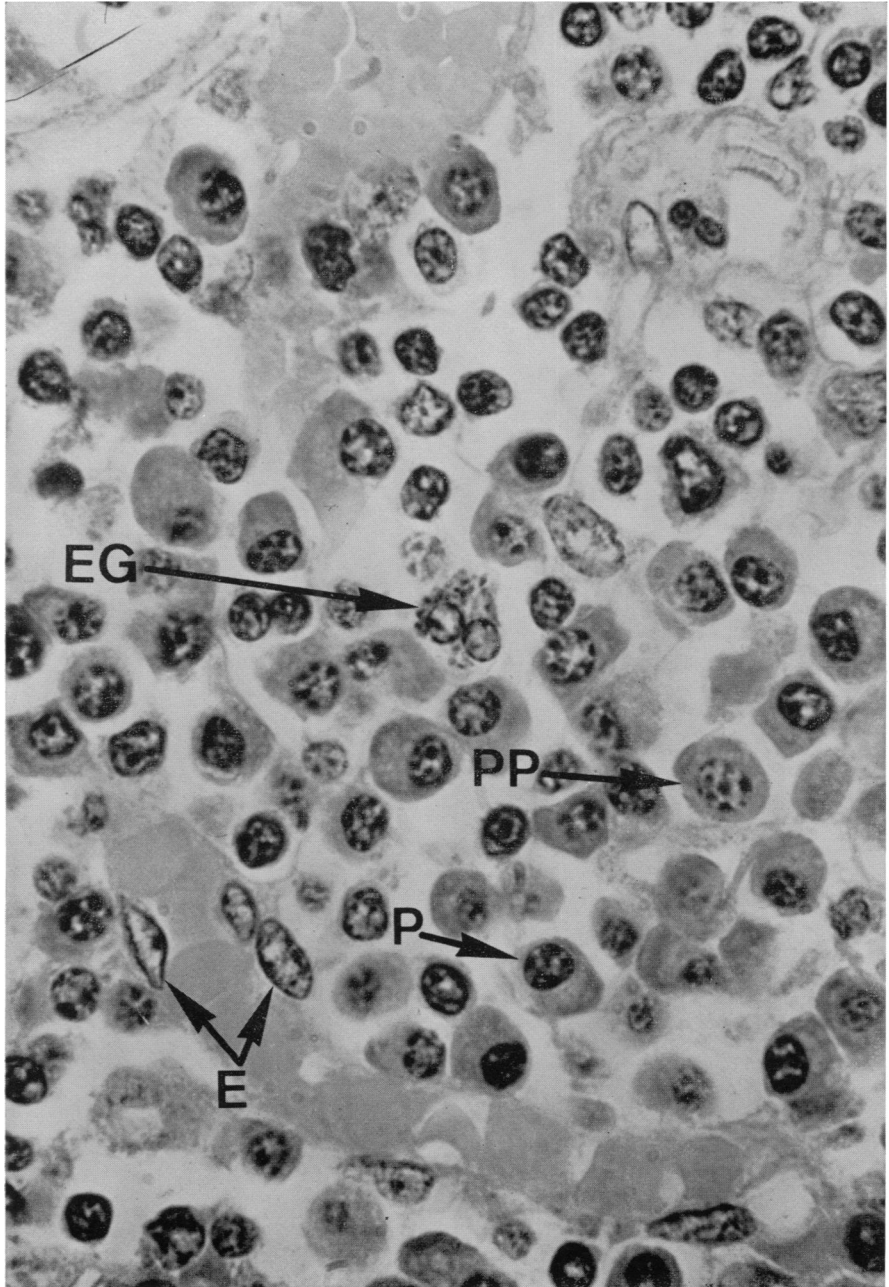


Figure 5

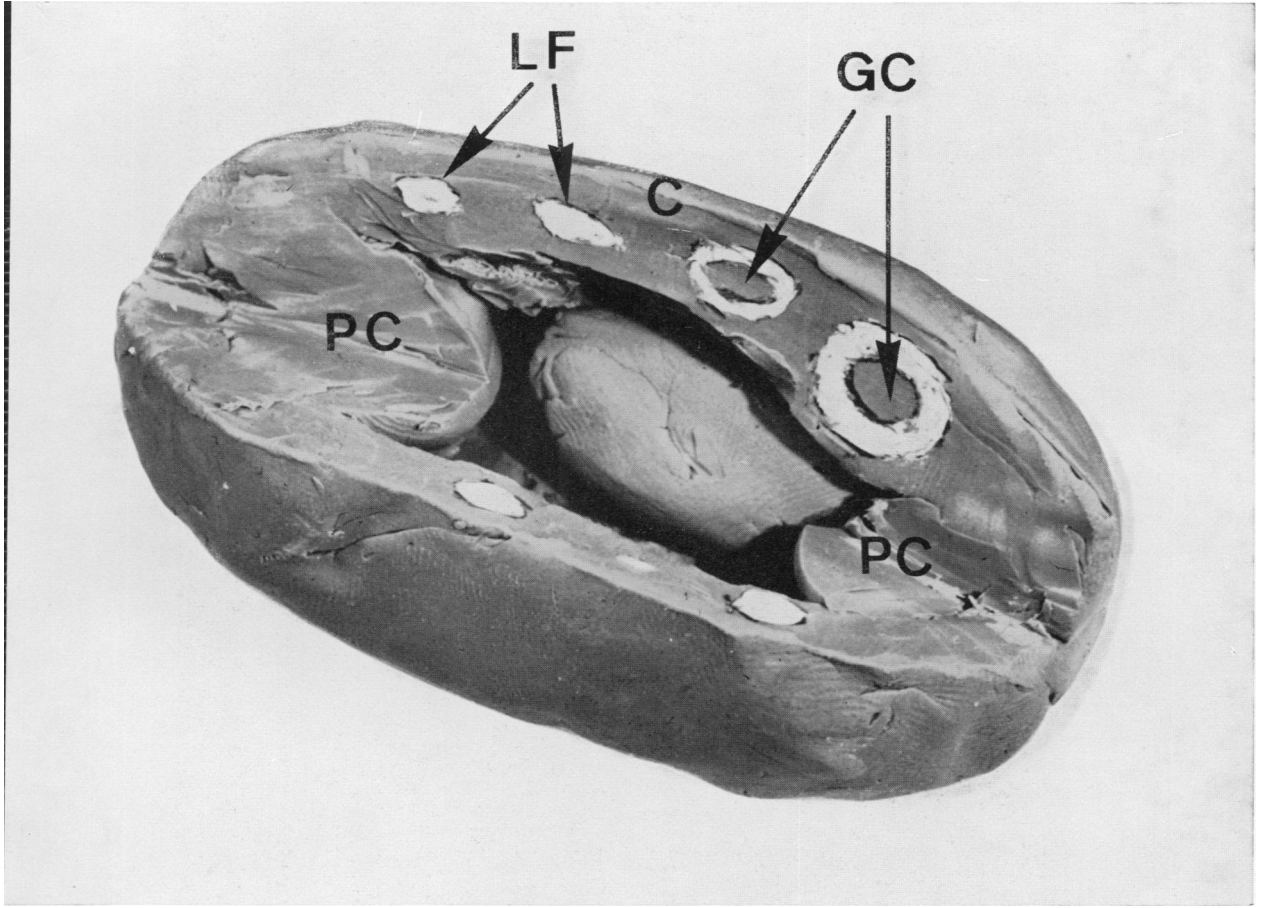


Figure 6

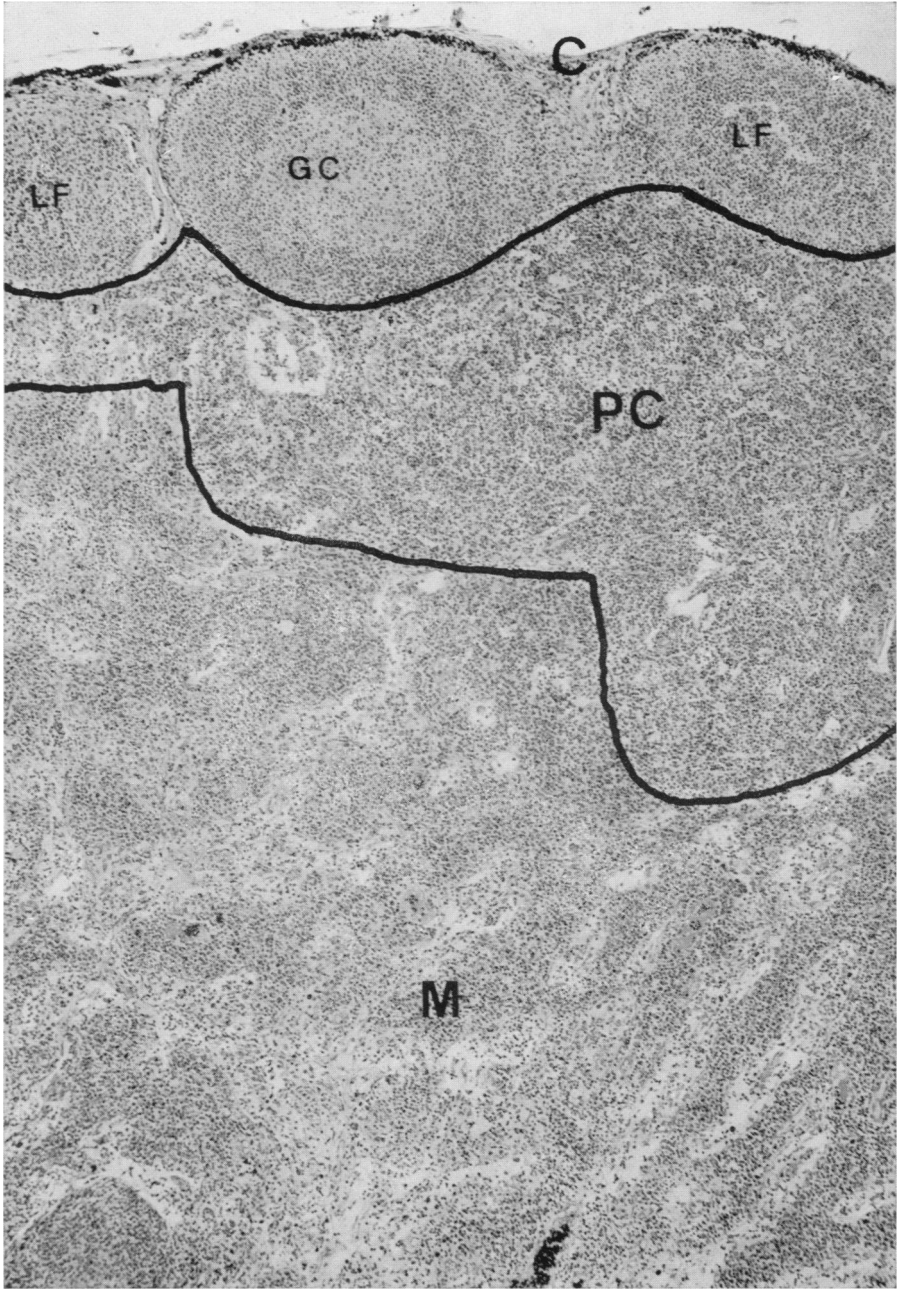


Figure 7

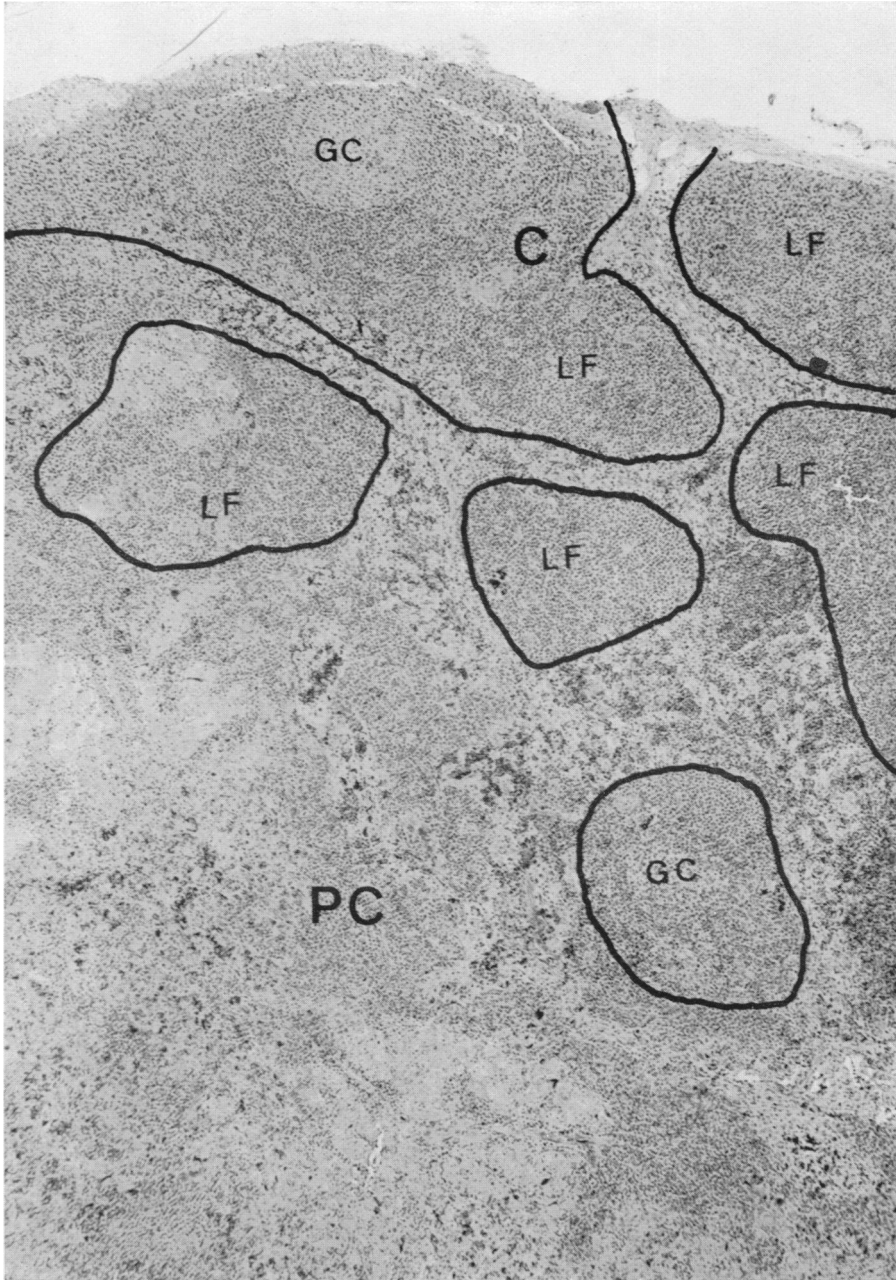


Figure 8

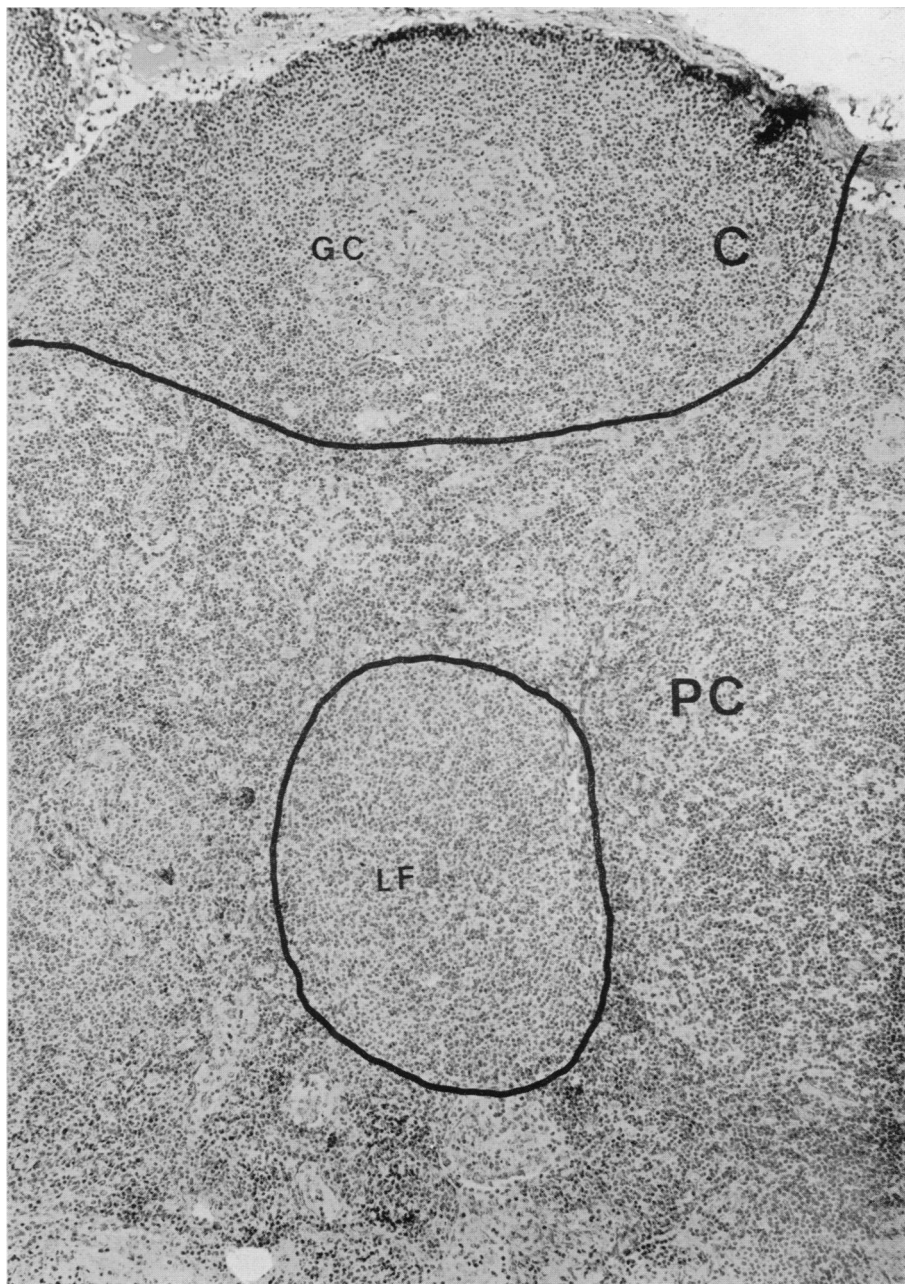


Figure 9

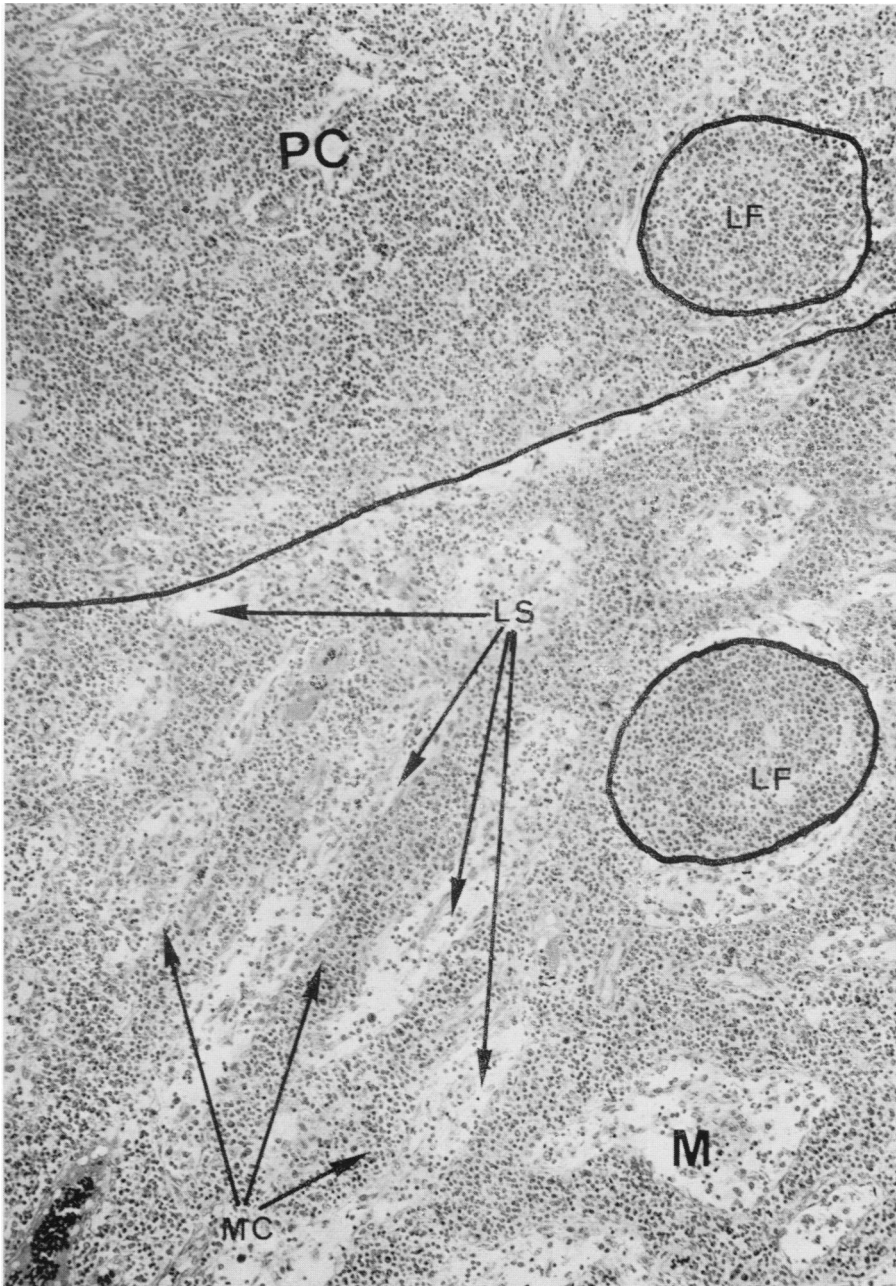


Figure 10

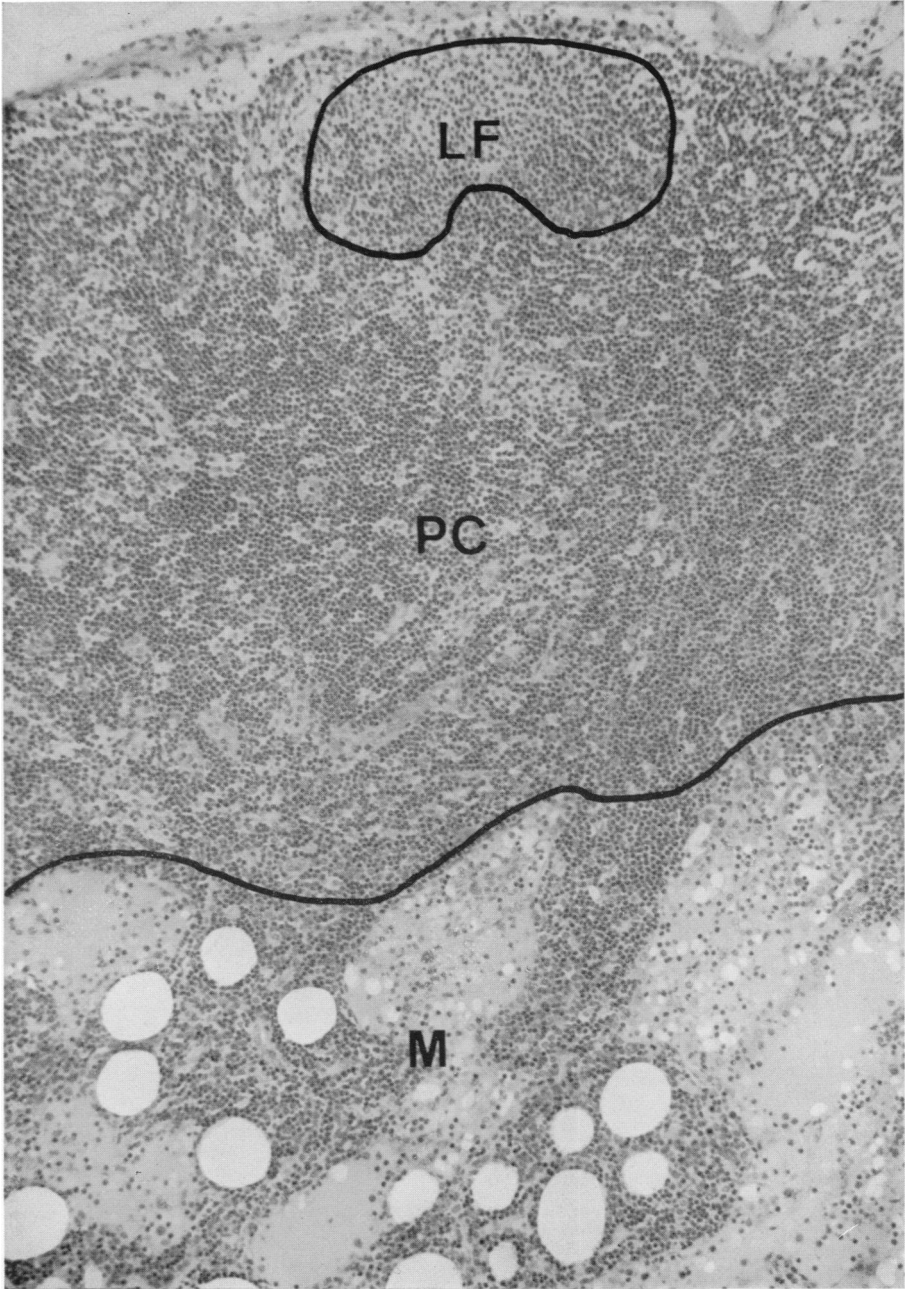


Figure 11

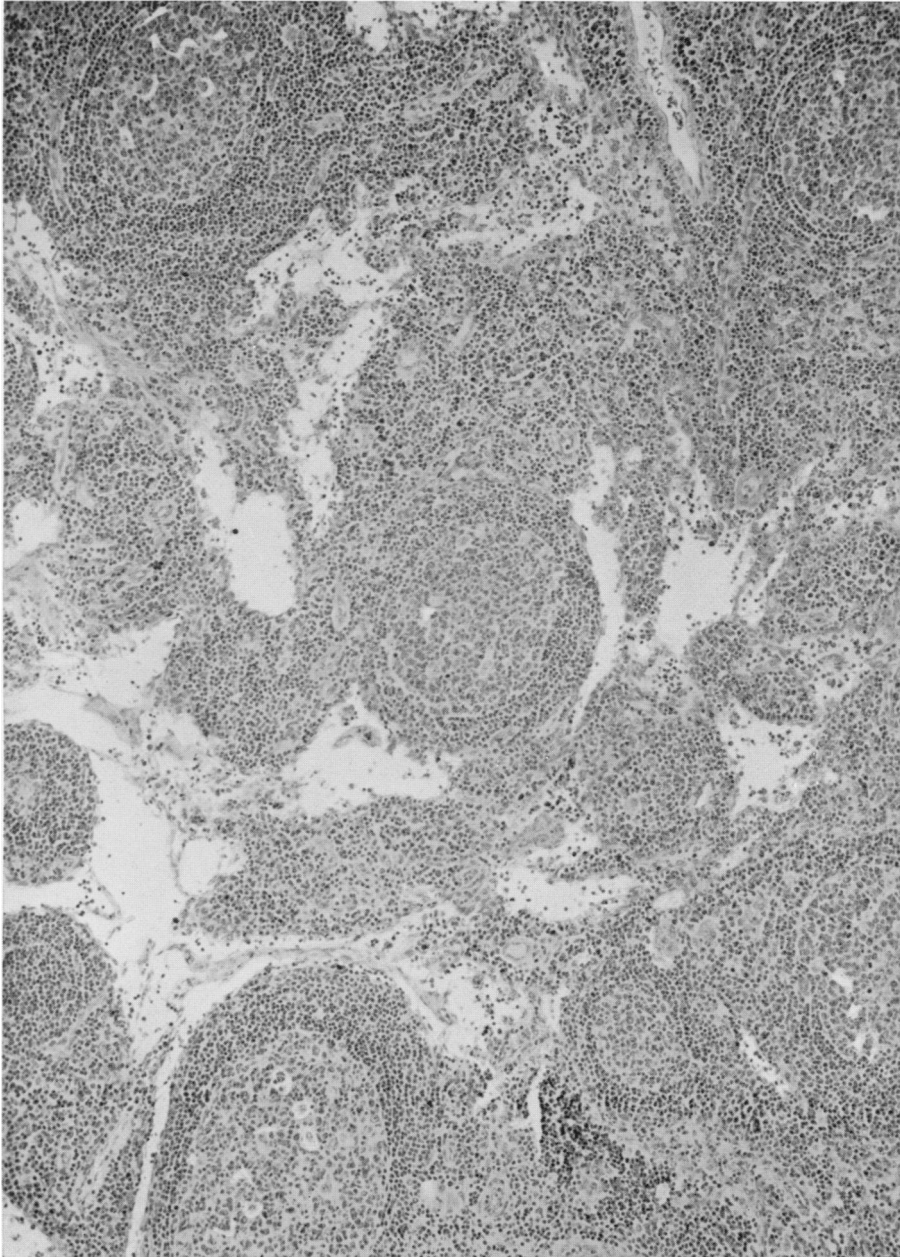


Figure 12

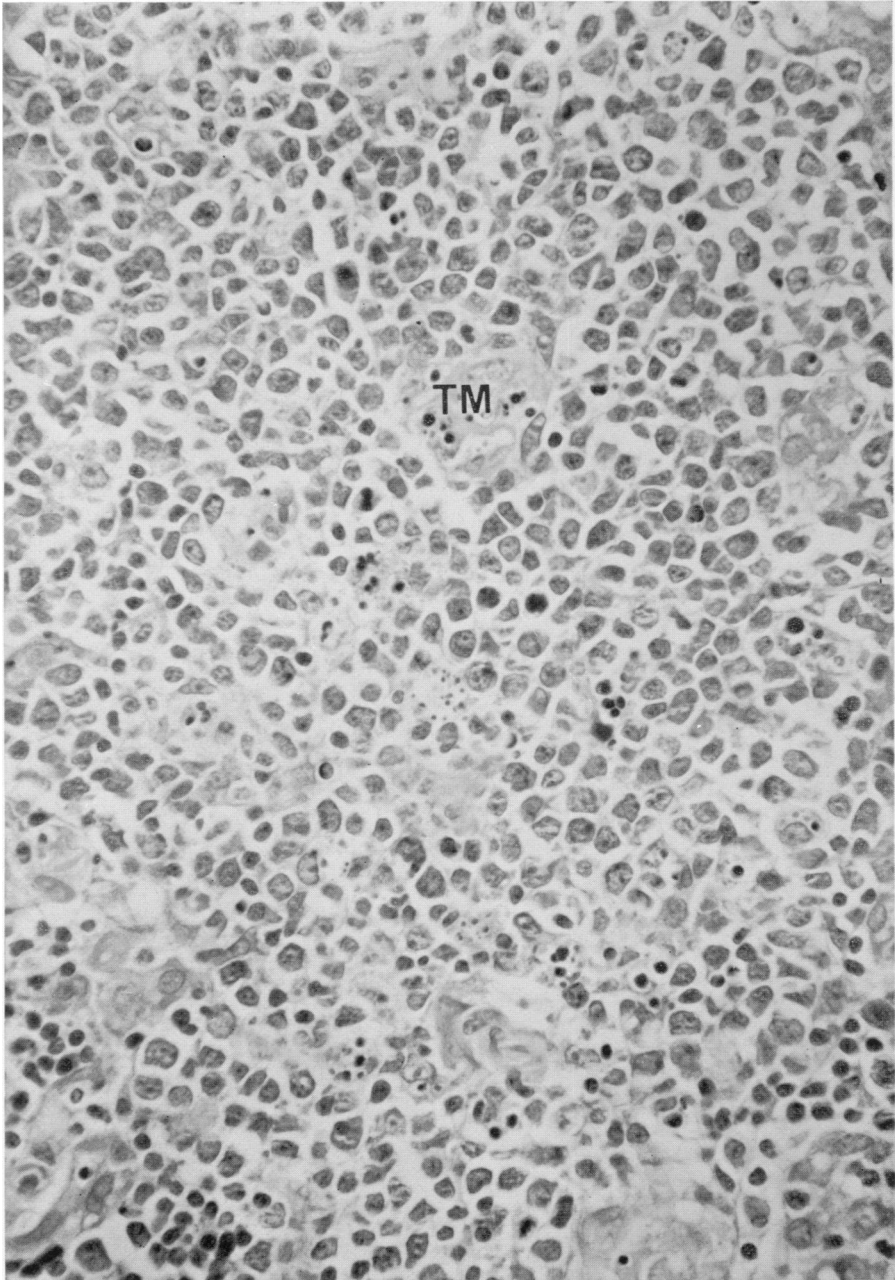


Figure 13

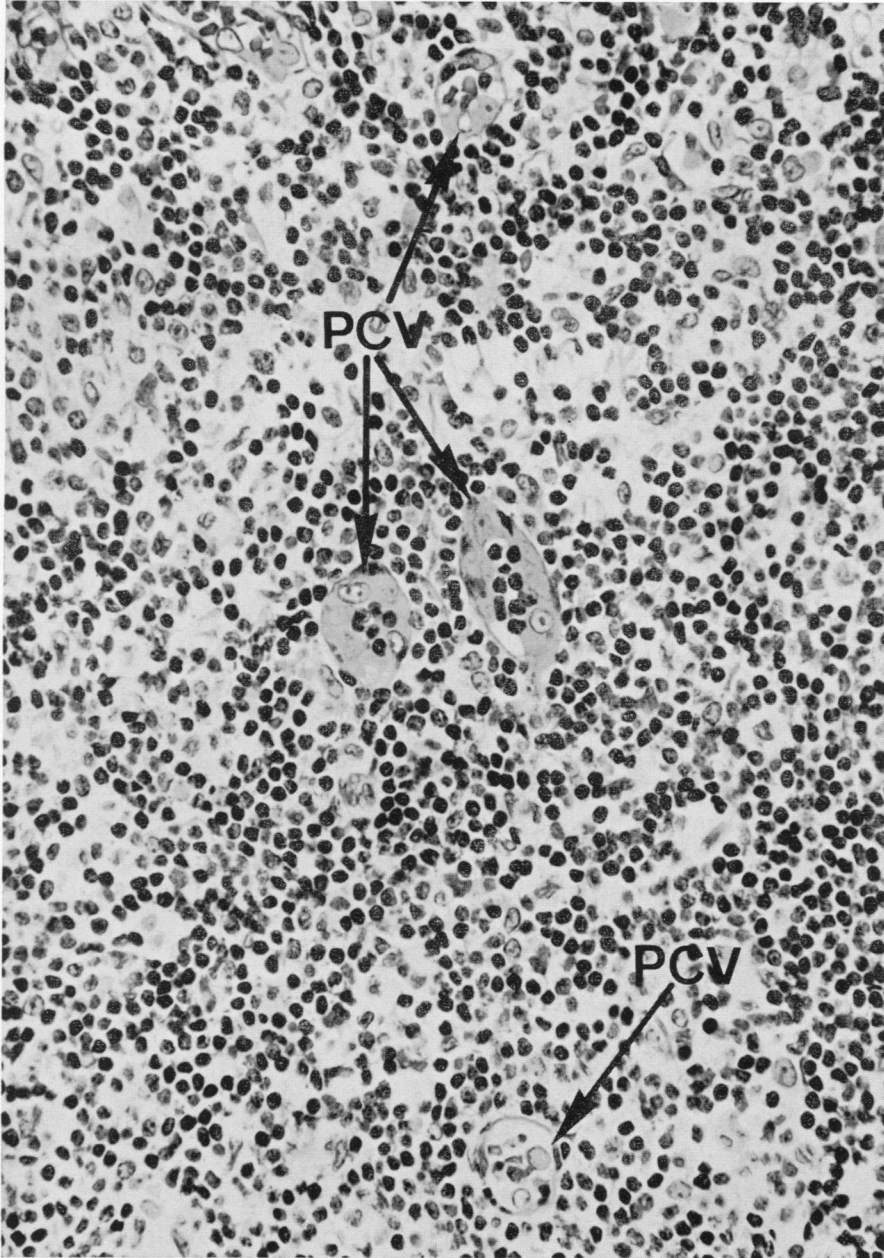


Figure 14

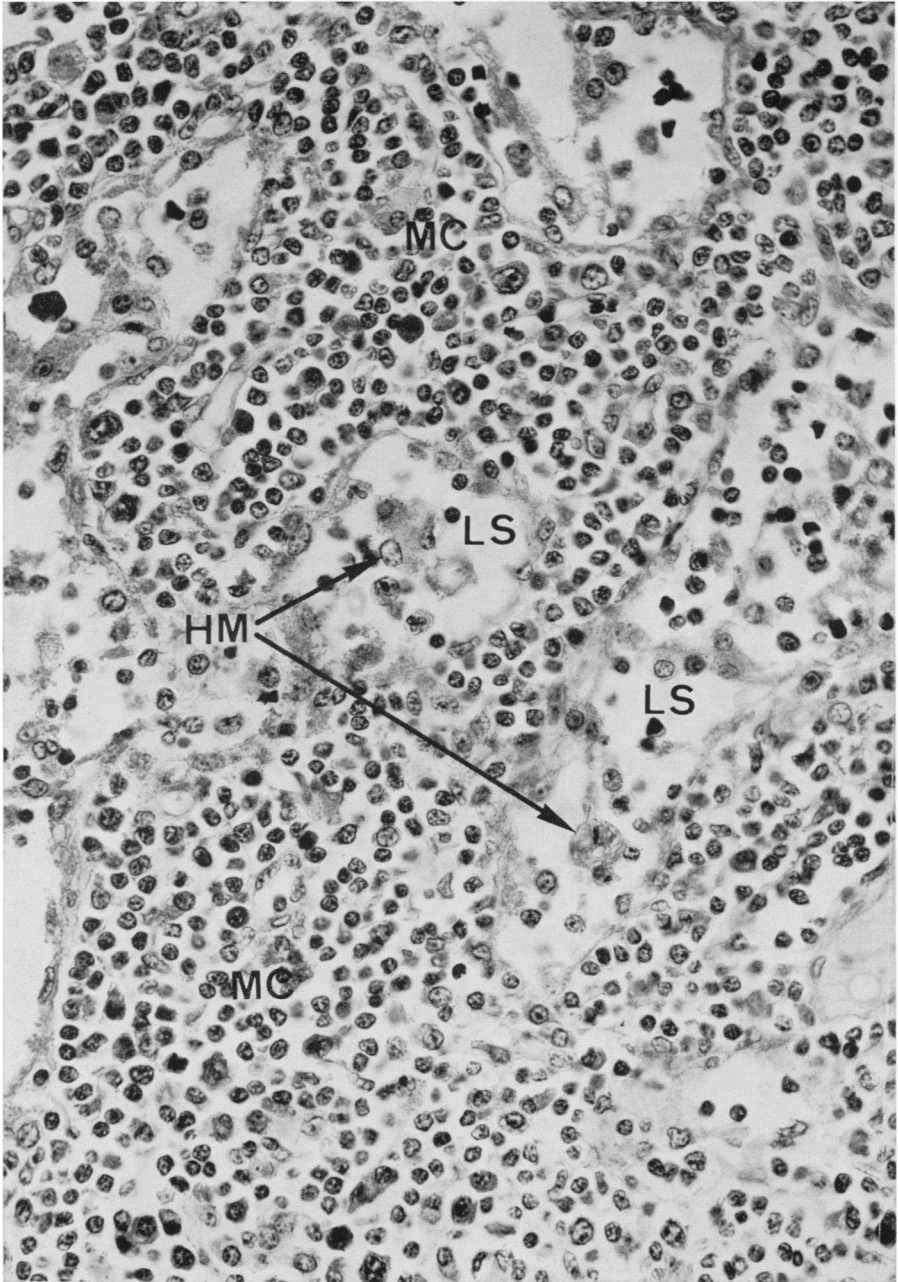


Figure 15

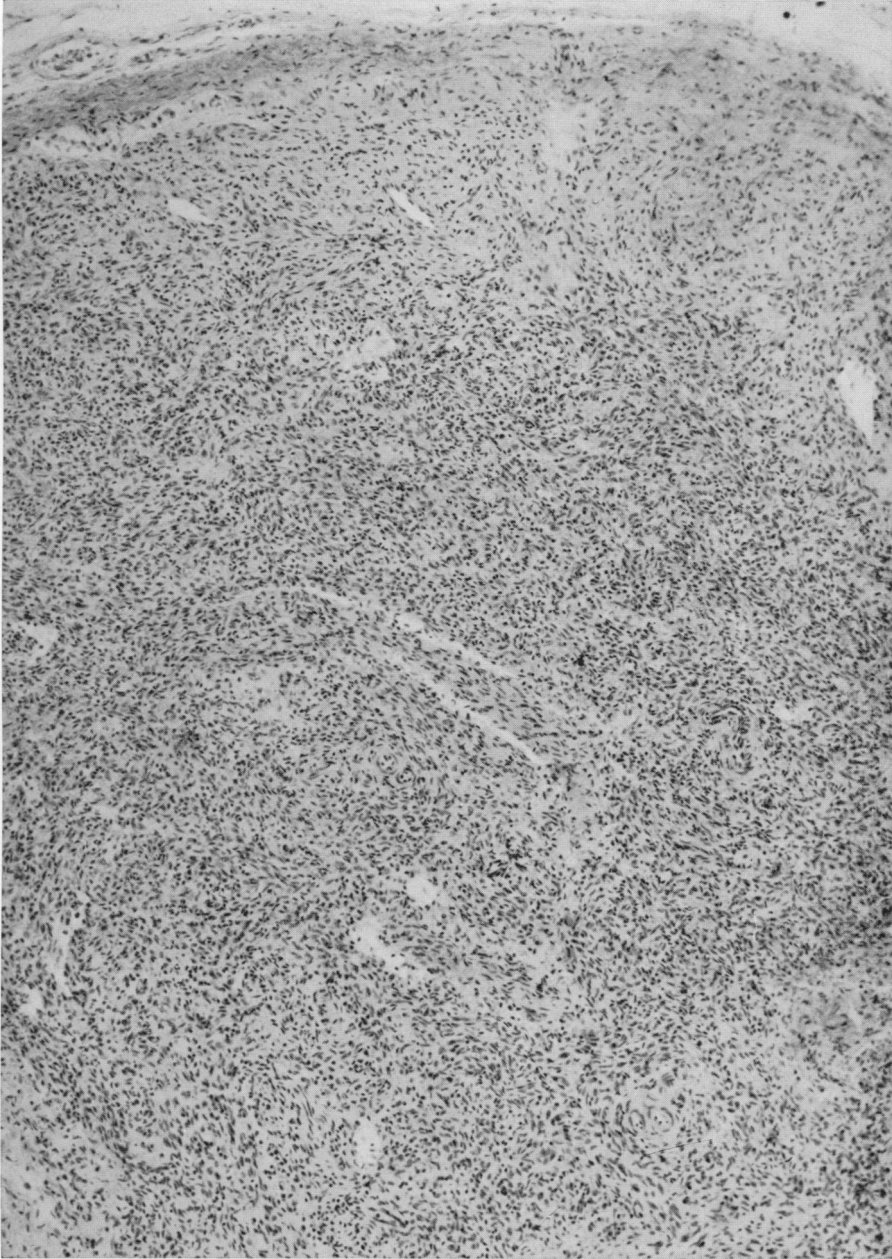


Figure 16

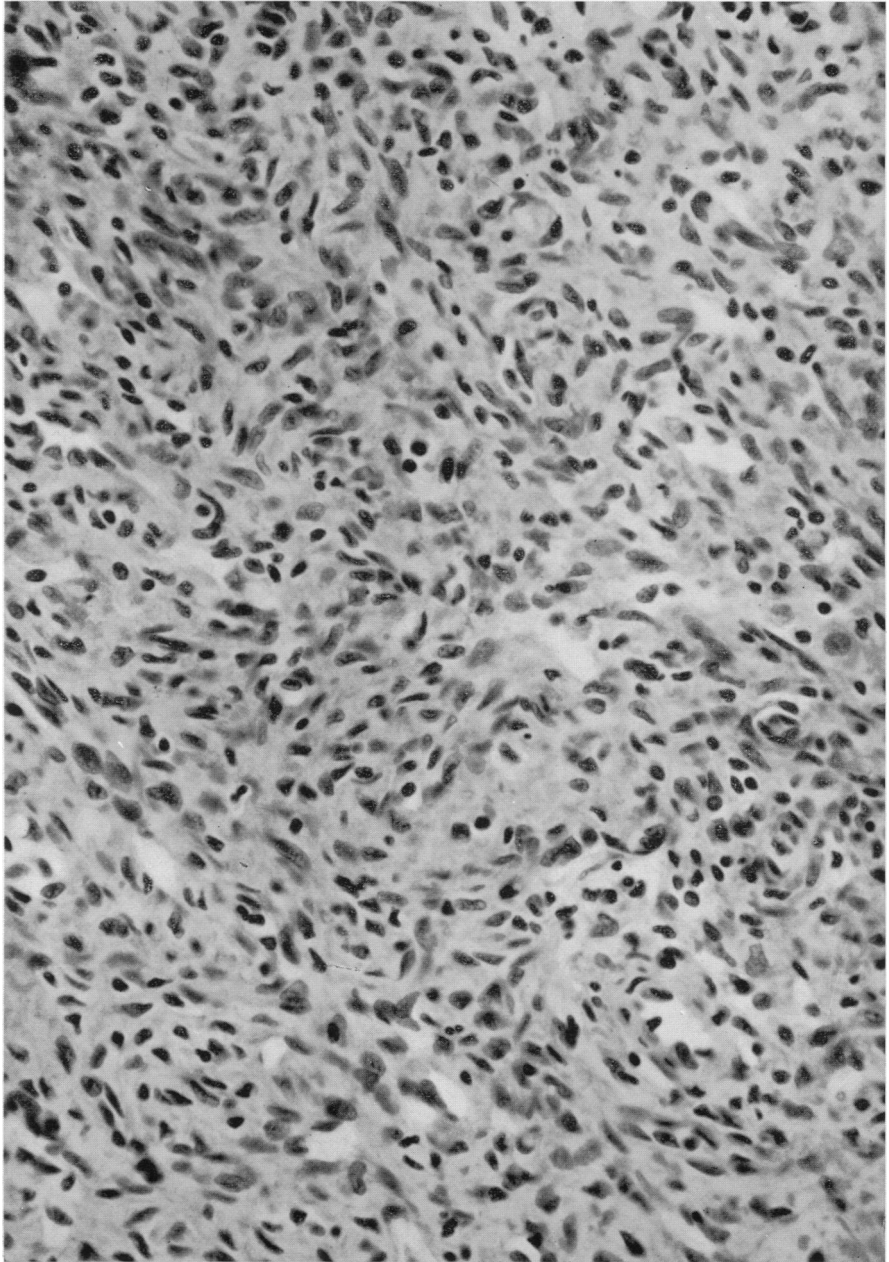


Figure 17

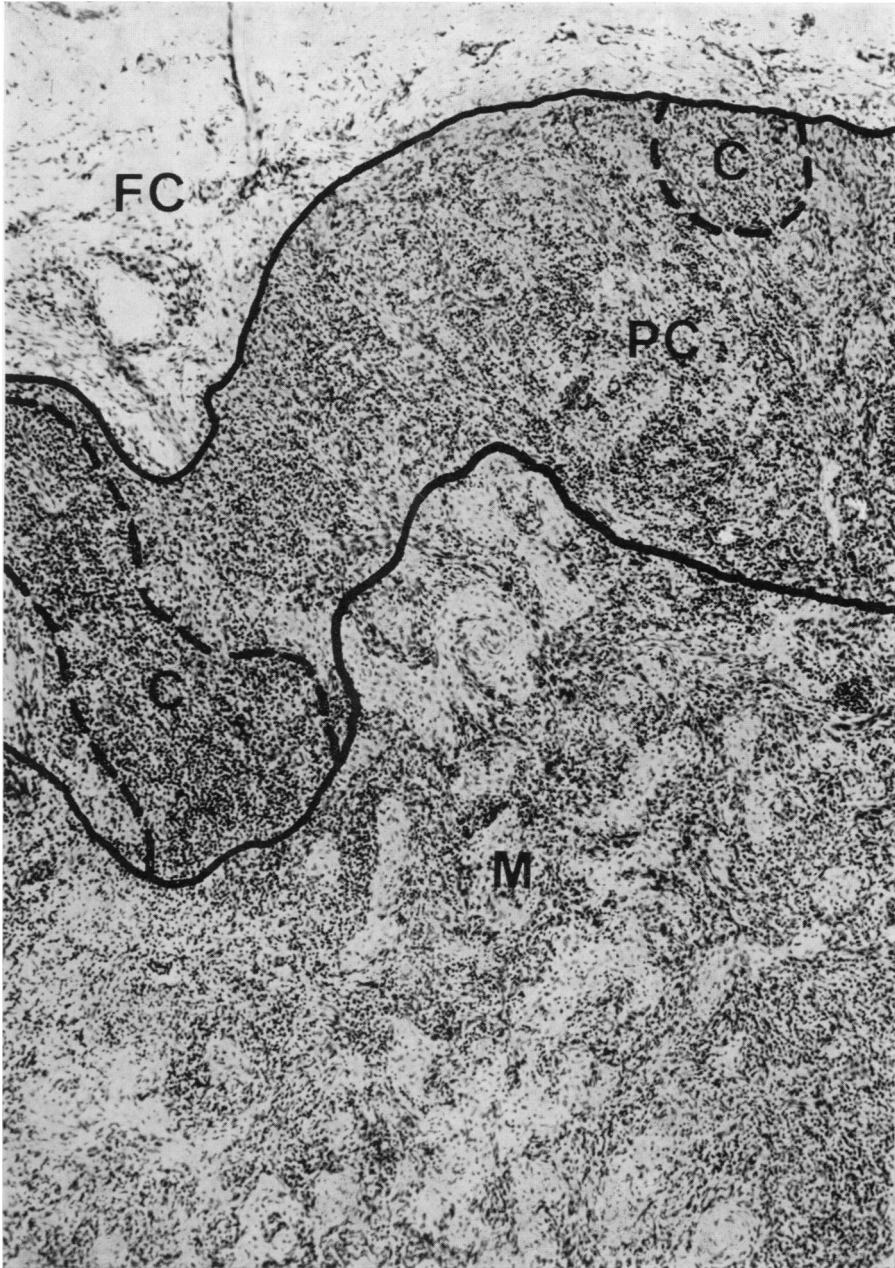


Figure 18

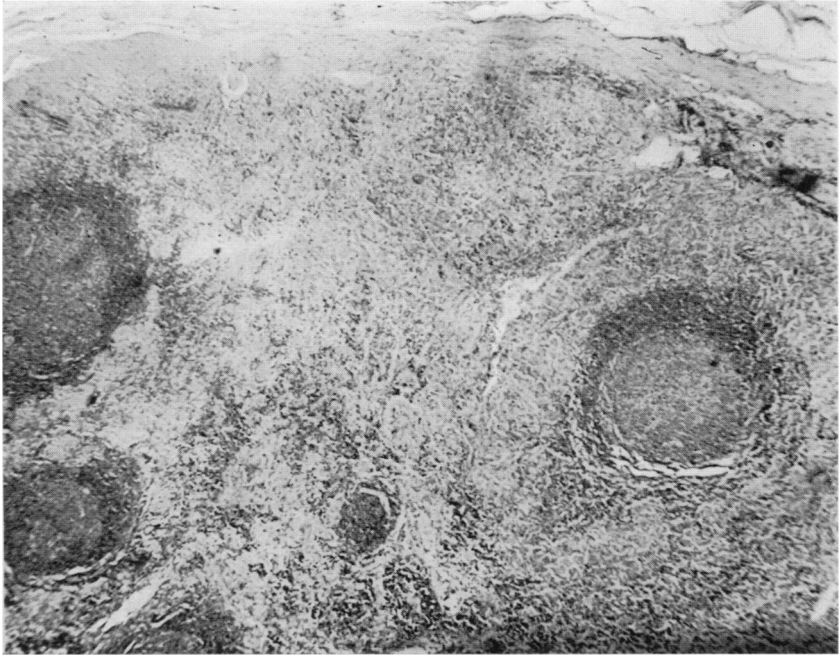


Figure 19

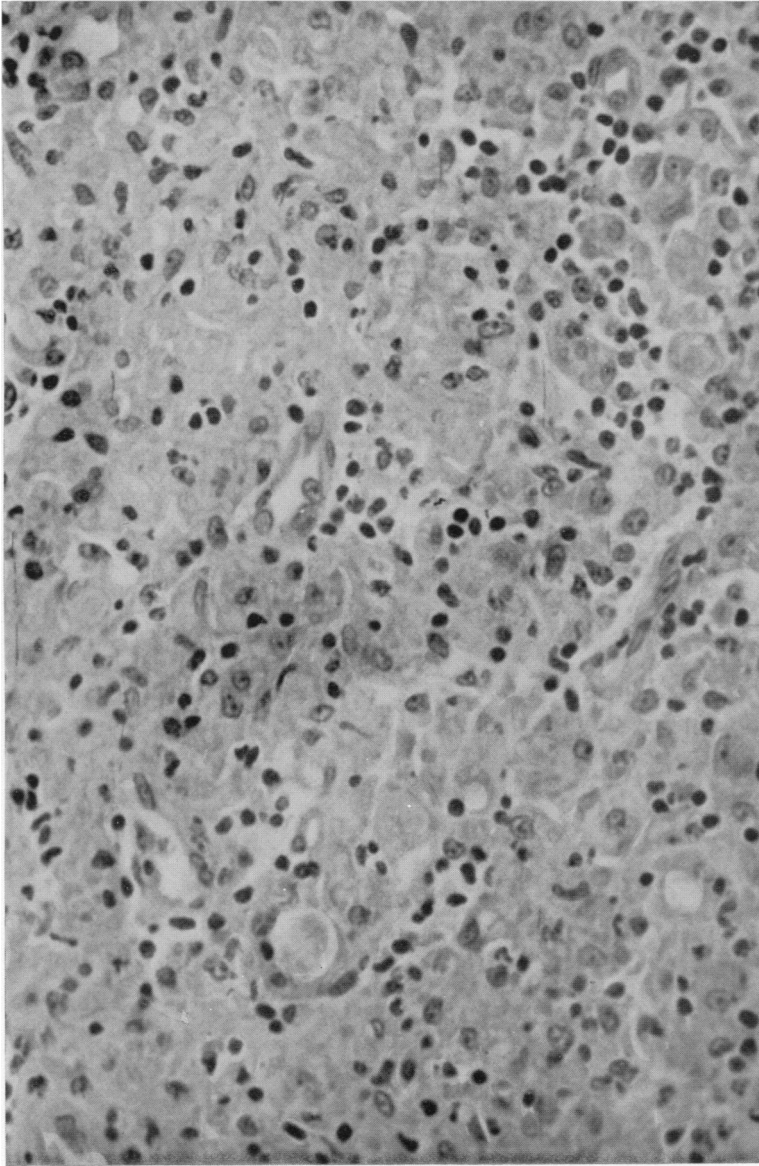


Figure 20

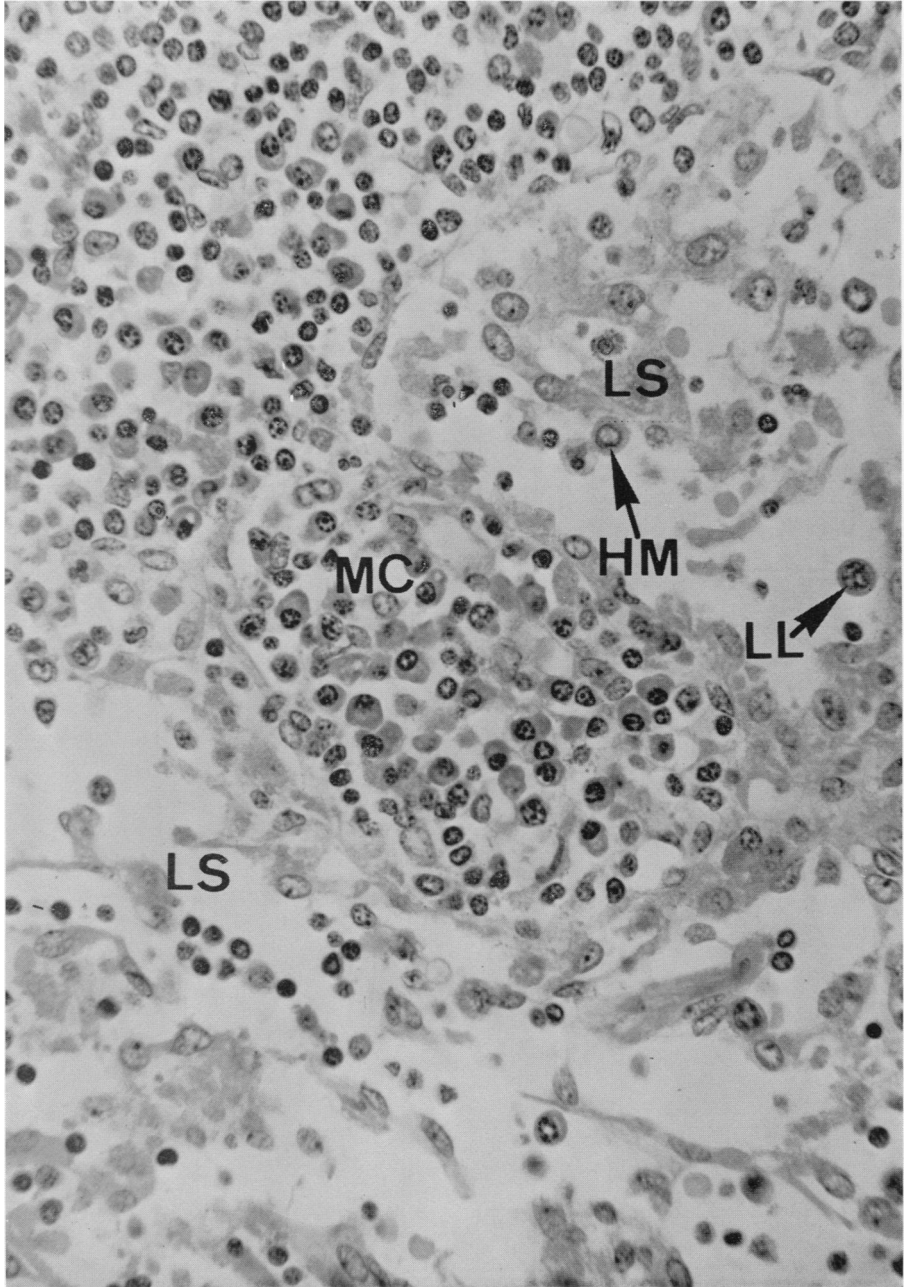


Figure 21

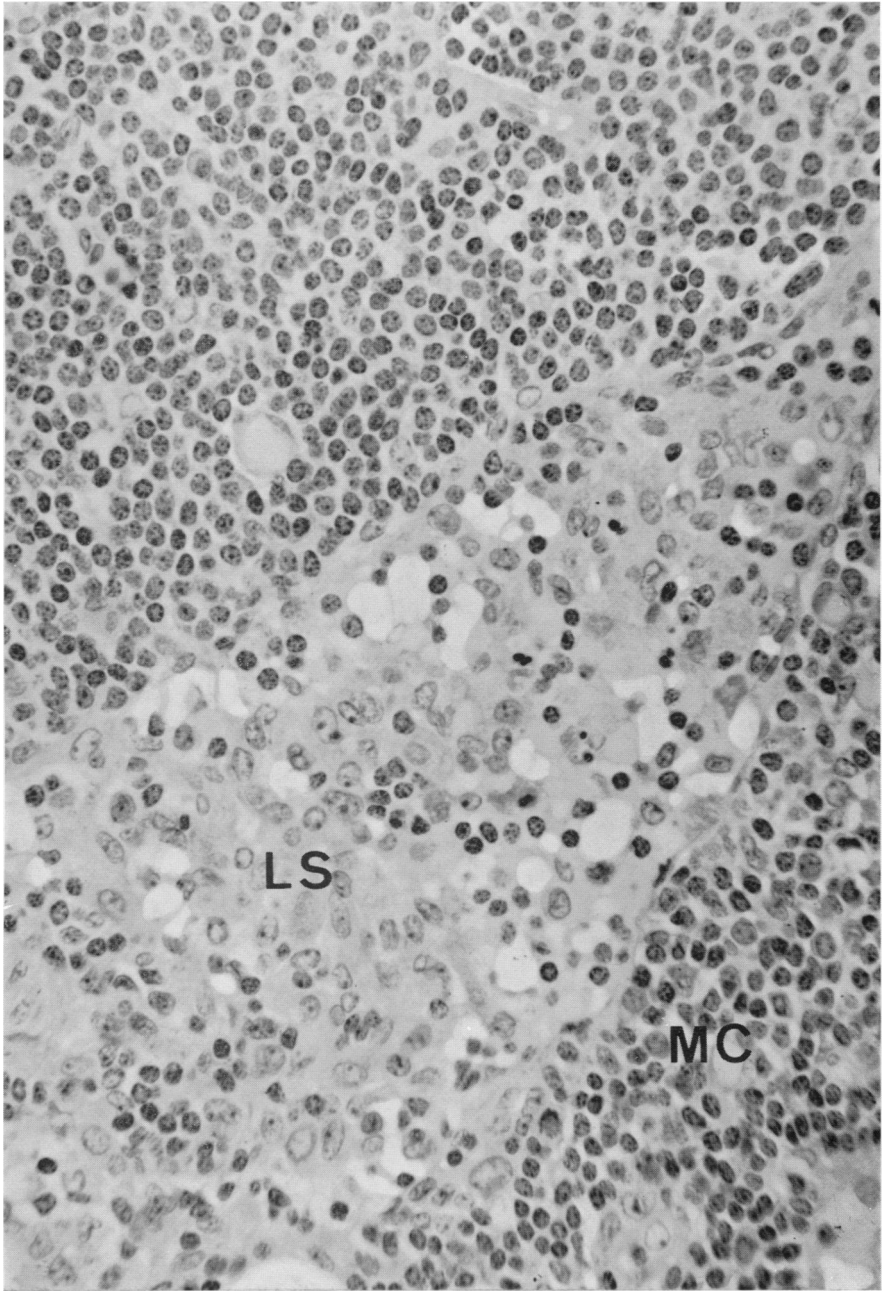


Figure 22

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE STANDARDISÉE DU GANGLION LYMPHATIQUE HUMAIN

FIGURES

Les figures 2-5 illustrent la simplification de la nomenclature cellulaire utilisée pour les coupes histologiques classiques. Pour les histiocytes/macrophages, voir les figures 13-15, 21 et 22.

Les figures 6-12 illustrent la description topographique de coupes du ganglion lymphatique.

Les figures 13-15 représentent l'aspect histologique des différentes zones du ganglion lymphatique.

Les figures 16-21 illustrent les altérations de la morphologie normale du ganglion lymphatique. Les symboles de gradation sont ceux utilisés dans les protocoles des annexes 1 et 2.

Tous les clichés, à l'exception des clichés 4 et 5, proviennent de préparations enrobées à la paraffine et colorées à l'hématoxyline-éosine.

Fig. 2. Prédominance de petits lymphocytes entourant une veinule post-capillaire dans la région paracorticale d'un ganglion lymphatique. E = grandes cellules endothéliales de la veinule post-capillaire ; L = petits lymphocytes à l'intérieur de la lumière et de la paroi de la veinule post-capillaire (× 750).

Fig. 3. Jonction cortico-médullaire d'un ganglion lymphatique. LL = grande cellule lymphoïde ; RE = cellule réticulaire ou cellule endothéliale. (Sur des coupes tangentielles, une cellule endothéliale peut ressembler à une cellule réticulaire coupée transversalement.) ; NG = polymorphonucléaire neutrophile. Note : sur des coupes très minces (quelques microns) et sans coloration spéciale, il est souvent très difficile de distinguer un lymphocyte de taille moyenne d'une cellule réticulaire coupée transversalement (exemples : cellules marquées d'un astérisque) (× 750).

Fig. 4. Travée médullaire d'un ganglion lymphatique montrant de petits lymphocytes et d'autres de taille moyenne. LL = grande cellule lymphoïde ; E = cellules endothéliales de petits vaisseaux sanguins ; M = mastocyte. (méthacrylate, Giemsa, × 750).

Fig. 5. Travée médullaire d'un ganglion lymphatique contenant surtout des plasmocytes et de petits lymphocytes. PP = plasmocyte se trouvant à un stade de production d'anticorps plus actif que le plasmocyte mûr (P), au noyau petit et dense. Quant à leur aspect, les plasmocytes immatures se rangent entre les grandes cellules lymphoïdes et les cellules représentées par le symbole PP. On notera la présence de telles cellules sur ce cliché. E = cellules endothéliales d'un petit vaisseau sanguin ; EG = polymorphonucléaire éosinophile (méthacrylate, Giemsa, × 750).

Fig. 6. Topographie d'un ganglion lymphatique figurée à l'aide d'un modèle tridimensionnel schématique mettant en évidence la zone corticale (C), la zone paracorticale (PC), les follicules lymphatiques (LF) et les centres germinatifs (GC). La zone médullaire est représentée par l'espace libre, au centre.

Fig. 7. Coupe d'un ganglion lymphatique, avec disposition habituelle des différentes zones : zone corticale (C), zone paracorticale (PC), zone médullaire (M). LF = follicules lymphatiques ; GC = centre germinatif. Les lymphocytes recirculants se trouvent de préférence dans la zone paracorticale (× 48).

Fig. 8. Les follicules lymphatiques (LF) et les centres germinatifs (GC) de la zone corticale sont partiellement séparés les uns des autres par une interposition de tissu paracortical (PC) (× 48).

Fig. 9. Photographie représentant une zone corticale typique (C), avec un centre germinatif (GC) ainsi que la zone paracorticale (PC). Un follicule lymphatique (LF) est toutefois situé près de la jonction cortico-médullaire (× 80).

Fig. 10. Tissu lymphatique de la zone de jonction cortico-médullaire. Des follicules lymphatiques (LF) se trouvent aussi bien dans la région paracorticale (PC) que dans la médullaire (M). LS : sinus lymphatiques ; MC : travées médullaires (× 80).

Les figures 8 à 10 montrent que, chez l'homme, les tissus cortical, paracortical et médullaire ne forment pas toujours des zones clairement distinctes.

Fig. 11. Coupe d'un ganglion lymphatique dont la zone paracorticale (PC) est assez large, avec une mince couche de tissu cortical, sous forme d'un follicule lymphatique (LF). Dans ce dernier, prédominance de petits lymphocytes. L'expansion de la zone paracorticale est associée à une réponse immunitaire de type cellulaire. M = zone médullaire. Les espaces arrondis, vides, au bas du cliché, résultent d'une lymphographie récente (× 75).

Fig. 12. Dans ce ganglion lymphatique, les centres germinatifs, entourés d'un manchon dense de petits lymphocytes, sont situés à l'intérieur ou au voisinage des travées médullaires. Il s'agit là d'un aspect inhabituel, que l'on rencontre lors de réponses hyperimmunes (× 75).

Fig. 13. Zone basale d'un grand centre germinatif, où l'on reconnaît de nombreux macrophages à corpuscules métachromatiques (TM), contenant des débris cellulaires. Dans les centres germinatifs, un taux de mortalité cellulaire élevé est un signe typique de forte prolifération des grandes cellules lymphoïdes (× 320).

Fig. 14. Zone paracorticale, avec plusieurs veinules post-capillaires (PCV), beaucoup de petits lymphocytes, des macrophages éparpillés et, çà et là, de grandes cellules lymphoïdes. La quantité relative des lymphocytes dans la lumière et la paroi des veinules post-capillaires permet d'estimer le degré de recirculation des lymphocytes ($\times 300$).

Fig. 15. Zone médullaire d'un ganglion lymphatique montrant des travées médullaires (MC) et des sinus lymphatiques (LS) contenant des lymphocytes, des histiocytes/macrophages (HM) et quelques grandes cellules lymphoïdes. Une augmentation du nombre relatif des grandes cellules lymphoïdes à l'intérieur des sinus se rencontre assez tôt en cas de réponse immunitaire. ($\times 320$).

Fig. 16. Ganglion lymphatique de patient porteur d'une agammaglobulinémie de type suisse. Altération diffuse de l'architecture (+++): teneur en lymphocytes pratiquement nulle dans toutes les zones (---), absence de follicules lymphatiques, de centres germinatifs et de plasmocytes (---), largeur des sinus fortement diminuée (---). Le ganglion lymphatique se compose avant tout de cellules réticulaires et de fibrocytes distribués de manière très dense ($\times 75$).

Fig. 17. Ganglion lymphatique de la figure 16, à un plus fort grossissement ($\times 300$).

Fig. 18. Ganglion lymphatique de patient souffrant d'agammaglobulinémie (probablement du type Bruton): architecture légèrement altérée (+), zone corticale réduite (---), teneur en lymphocytes dans toutes les zones au-dessous de la norme (—), absence de centres germinatifs (---) et de plasmocytes (---). FC = capsule fibreuse; C = zone corticale; PC = zone paracorticale ($\times 75$).

Fig. 19. Ganglion lymphatique de patient souffrant de lèpre lépromateuse: les centres germinatifs et leur manchon lymphocytaire sont bien développés (+); la zone corticale est cependant pratiquement vide de lymphocytes (---), elle a augmenté de taille (++) et atteint la capsule fibreuse. ($\times 30$).

Fig. 20. Fort agrandissement de la région paracorticale de la figure 19. Infiltration importante (+++) par des histiocytes/macrophages spumeux (*lepra cells*) qui, à la coloration de Ziehl-Neelsen, contiennent de nombreux *Mycobacterium leprae*. Très peu de lymphocytes (—). ($\times 300$).

Fig. 21. Zone médullaire d'un ganglion lymphatique, avec travées médullaires (MC) dont la teneur en plasmocytes est augmentée (++) . Les sinus lymphatiques (LS) sont de largeur normale (N) et renferment une quantité normale (N) d'histiocytes/macrophages (HM), de petits lymphocytes et de grandes cellules lymphoïdes (LL) ($\times 300$).

Fig. 22. Sinus lymphatique contenant un nombre élevé de grands histiocytes/macrophages (++) . Cette altération est connue sous le nom d'histiocytose sinusale ($\times 300$).

Propositions en vue de standardiser la description histologique du ganglion lymphatique humain dans ses rapports avec la fonction immunologique

H. COTTIER,¹ J. TURK,² & L. SOBIN³

Dans le présent document est proposée une description histologique standardisée du ganglion lymphatique humain, fondée sur les techniques de coloration habituelles. Le but recherché est de fournir un cadre uniforme bénéficiant d'une acceptation internationale, et permettant de relier la structure histologique des ganglions lymphatiques à d'autres paramètres de l'état immunitaire. Les protocoles proposés sont conçus pour fournir des renseignements que ne contiennent pas les descriptions histologiques classiques lesquelles par exemple utilisent des termes tels que « hyperplasie » ou « lymphadénite non spécifique ».

L'emploi accru d'épreuves immunologiques en médecine clinique démontre la nécessité de normaliser les rapports histologiques relatifs aux coupes de ganglions lymphatiques. Nos connaissances sur la structure du ganglion lymphatique ont considérablement progressé durant les dix dernières années par suite de la mise en évidence d'une corrélation entre les transformations morphologiques du ganglion lymphatique et la fonction immunologique, mais cet état de choses n'apparaît pas dans les rapports histopathologiques habituels. Désormais bien reconnues par les immunologistes, ces transformations morphologiques ne sont toutefois pas encore admises par les histopathologistes. Jusqu'à présent en effet, l'accent a été mis presque exclusivement sur les lésions pathologiques majeures plutôt que sur les modifications associées aux variations de la réponse immunitaire. Les présentes propositions ont été préparées dans l'espoir que les histopathologistes feront aussi mention dans leurs rapports des variations de structure associées à la fonction immunologique. Le médecin pourrait ainsi procéder à une analyse plus poussée de la fonction immunologique, comme les biopsies de l'endomètre lui permettent déjà de le faire dans le cas du système endocrinien.

Comme le ganglion lymphatique est l'un des tissus les plus fréquemment examinés par les histopathologistes, une masse considérable d'informations est généralement perdue faute d'un système approprié de compte rendu. La corrélation entre la morphologie du ganglion lymphatique et les autres paramètres de la réponse immunitaire (production d'anticorps humoraux et immunité cellulaire) pourrait aider le médecin dans son appréciation finale et son plan de traitement. Cette approche pourrait se révéler particulièrement précieuse dans le cas de patients souffrant par exemple de maladies à caractère néoplasique ou infectieux.

Dans les propositions présentées ici, on a pris soin d'utiliser des termes descriptifs plutôt que des termes reposant sur des interprétations d'ordre fonctionnel encore controversées à l'heure actuelle. C'est ainsi que l'on a préféré « zone paracorticale » à « zone thymo-dépendante » et « grande cellule lymphoïde » à « immunoblaste », « plasmoblaste », etc.

RECOMMANDATIONS POUR LA MANIPULATION ET LA PRÉPARATION DES TISSUS

Un soin spécial sera voué à l'excision du ganglion lymphatique. En particulier, le ganglion lui-même ne doit pas être saisi avec des pinces, car la compression du tissu lors de l'exérèse peut en altérer l'architecture. Une manipulation prolongée durant l'acte chirurgical peut produire des réactions inflammatoires aiguës. Les pinces ne doivent être appliquées

¹ Professeur, Directeur de l'Institut de Pathologie, Université de Berne, Berne, Suisse.

² Professor and Chairman, Department of Pathology, Royal College of Surgeons, Londres, Angleterre.

³ Médecin, Service du Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

que sur les tissus environnants et non pas sur le ganglion lui-même. Il est fortement recommandé d'exciser le ganglion entier plutôt que d'en prélever des fragments.

Une fois excisé, le ganglion devra être coupé transversalement selon son petit axe afin de permettre la pénétration du fixateur. Pour une appréciation comparée de la fonction immunologique, il est nécessaire d'examiner une coupe transversale passant par le petit axe dans la partie moyenne du ganglion; cette coupe contiendra les zones représentatives du cortex et de la medulla.

Bien entendu, il peut être difficile d'utiliser comme technique de routine d'autres fixateurs que le formol neutre. Cependant, la solution de Carnoy permet d'obtenir une meilleure morphologie cellulaire et se révèle particulièrement utile pour faire des colorations ultérieures au vert de méthyle-pyronine. Bien que pour la plupart des besoins, l'hématoxyline-éosine convienne à l'examen du tissu, la coloration de Giemsa ou la coloration par le vert de méthyle-pyronine permettent une appréciation très rapide sous faible grossissement des cellules et des structures immunologiquement importantes comme les plasmocytes ou les centres germinatifs.

NOMENCLATURE RECOMMANDÉE
POUR LES TYPES CELLULAIRES RENCONTRÉS
À L'EXAMEN HISTOLOGIQUE
DES GANGLIONS LYMPHATIQUES

La nomenclature idéale des structures tissulaires et des cellules des systèmes lymphoïde et plasmocytaire devrait reposer sur des critères tant fonctionnels que morphologiques. Bien que l'on puisse affirmer catégoriquement qu'un plasmocyte mûr ou immature produit des immunoglobulines, on ne peut attribuer une fonction spécifique à une cellule lymphoïde donnée ou à un petit lymphocyte en se fondant simplement sur leur aspect morphologique. Par exemple, de petits lymphocytes identiques morphologiquement dans les coupes histologiques peuvent être les précurseurs soit des plasmocytes impliqués dans la synthèse des immunoglobulines, soit des cellules effectrices de l'immunité cellulaire. Ces dernières ont également l'aspect morphologique de petits lymphocytes. De même, il peut être difficile de distinguer les grandes cellules en prolifération, précurseurs des éléments qui interviennent dans l'immunité cellulaire, de celles qui sont impliquées dans la synthèse des immunoglobulines. Même les précurseurs des autres lignées de cellules sanguines

peuvent ressembler aux grandes cellules lymphoïdes ou aux petits lymphocytes.

Les termes « immunoblaste », « plasmoblaste » ou « hémocytoblaste » indiquent une fonction que l'on ne peut déterminer directement par le seul examen histologique du tissu lymphoïde. L'usage de ces termes repose souvent sur des éléments d'appréciation indirects et devrait être réservé à la description des grandes cellules lymphoïdes dans certains cas particuliers bénéficiant d'un contrôle immunologique. Pour des raisons pratiques, la nomenclature suivante se fonde essentiellement sur des caractéristiques cellulaires, morphologiques ou obtenues par coloration, aisément reconnaissables à l'aide de méthodes simples de coloration et au microscope optique. De cette manière, il devrait y avoir accord entre l'anatomo-pathologiste et l'immunologiste sur ce qu'ils ont vu au microscope. La taille des cellules est sujette à des variations dues à la fixation, à la déshydratation et à l'enrobage. C'est pourquoi on a renoncé à donner une appréciation en valeur absolue de la grandeur cellulaire dans la description qui va suivre.

Les progrès récents de nos connaissances en cinétique cellulaire ont montré que les précurseurs de toutes les cellules immunologiquement actives ont en état de non-prolifération l'apparence morphologique de petits lymphocytes. Lorsque ces cellules se mettent à proliférer et à se différencier, elles prennent toutes un aspect semblable; elles sont appelées, dans le présent document « grandes cellules lymphoïdes ». Dans l'immunité cellulaire, ces cellules se diviseront en éléments qui, le plus souvent, ne se distinguent pas morphologiquement des petits lymphocytes précurseurs. Lorsque des cellules similaires se mettent à proliférer et à se différencier en plasmocytes, elles commencent également par prendre l'aspect d'une grande cellule lymphoïde; par conséquent, on les appellera également « grandes cellules lymphoïdes. » On sait qu'il existe des cellules qui, dans les coupes observées au microscope optique, ne peuvent être différenciées des petits lymphocytes mais qui, au microscope électronique et à l'aide de techniques immunohistologiques, apparaissent impliquées dans la synthèse des immunoglobulines. Cependant, ces cellules ne peuvent être reconnues en tant que telles sans l'aide de ces méthodes.

Grandes cellules lymphoïdes : ces cellules sont pourvues de gros noyaux vésiculés avec un nucléole bien visible et un cytoplasme basophile et pyroninophile moyennement abondant. On les voit souvent en mitose. Des cellules présentant ces caractéristiques

apparaissent soit lors d'une prolifération de lymphocytes associés à une réponse immunitaire cellulaire, soit lors d'une prolifération de plasmocytes ou encore dans les centres germinatifs. Elles peuvent alors contenir des immunoglobulines.

Lymphocytes de taille moyenne: il existe un éventail de tailles nucléaires et cytoplasmiques allant de la grande cellule lymphoïde au petit lymphocyte. Ces différences peuvent indiquer le passage d'un état de prolifération à un état de repos aussi bien qu'un certain degré de différenciation fonctionnelle. Le terme « lymphocytes de taille moyenne » s'applique à des cellules dont l'aspect se situe quelque part entre celui d'une grande cellule lymphoïde et celui d'un petit lymphocyte.

Petits lymphocytes: ils sont définis selon la nomenclature classique.

Plasmocytes mûrs: ce terme désigne exclusivement des cellules présentant un noyau nettement excentrique en roue de charrette, de même dimension que celui d'un petit lymphocyte, un cytoplasme basophile et pyroninophile abondant ainsi qu'une zone paranucléaire pâle.

Plasmocytes immatures: ce terme s'applique à des cellules pourvues de caractéristiques les classant entre la grande cellule lymphoïde et le plasmocyte mûr. Ces cellules peuvent s'observer en mitose mais elles diffèrent de la grande cellule lymphoïde par leur noyau généralement excentrique. Leur cytoplasme est d'habitude plus abondant que celui des grandes cellules lymphoïdes. On peut montrer que les plasmocytes immatures contiennent des immunoglobulines comme les plasmocytes mûrs.

Histiocytes-macrophages: les histiocytes sont de grandes cellules. Leur cytoplasme est en général abondant et n'est pas fortement basophile ou pyroninophile. Cela les distingue des grandes cellules lymphoïdes. Le noyau est de taille moyenne, souvent réniforme et pâle avec un gros nucléole solitaire. Le terme de macrophage ne devrait être utilisé qu'en présence de phagocytose évidente, par exemple pour désigner les macrophages à corpuscules métachromatiques dans les centres germinatifs, ou les macrophages de la zone médullaire qui sont chargés de pigment, de particules de charbon ou d'autres substances. Dans tous les autres cas, ces cellules devraient être désignées par le terme d'histiocyte. Les histiocytes peuvent prendre un aspect épithélioïde lorsqu'ils se trouvent dans le voisinage immédiat de certaines

réactions immunitaires cellulaires ou qu'ils y participent. Ils peuvent aussi phagocyter des bactéries, par exemple dans la lèpre. Les histiocytes peuvent pénétrer dans le ganglion lymphatique par les vaisseaux lymphatiques afférents et infiltrer les zones paracorticales, par exemple lorsque le ganglion lymphatique draine une zone d'inflammation chronique cutanée comme c'est le cas dans la lymphadénopathie dermopathique, ou dans certaines maladies infectieuses. Les histiocytes peuvent aussi s'accumuler dans les sinus, en particulier dans la zone médullaire, phénomène qu'on désigne par le terme d'histiocytose sinusienne. Les histiocytes dérivent de monocytes circulants ou de leurs précurseurs.

Cellules réticulaires: ces cellules produisent des fibres réticuliniques et font partie de l'appareil de support du ganglion lymphatique. En cas de déplétion ou d'hypoplasie du tissu lymphoïde, elles restent à leur place et forment avec les cellules endothéliales des canaux lymphatiques une trame architecturale de base. Dans certaines conditions, ces cellules sont capables de proliférer lors par exemple d'infection ou de déplétion lymphocytaire. A l'examen superficiel, les cellules réticulaires et les histiocytes ont quelque ressemblance. Pourtant, les premières présentent généralement un aspect fusiforme. Une différenciation plus poussée peut être obtenue par l'emploi de techniques spéciales mettant en évidence des processus enzymatiques. Rien n'indique que les cellules réticulaires sont les précurseurs de cellules immunologiquement actives.

Cellules endothéliales des lymphatiques: ces cellules bordent les sinus et les canaux lymphatiques. Elles se trouvent en contact étroit avec les cellules réticulaires et présentent certaines propriétés phagocytaires. Elles sont aussi connues sous le nom de cellules littorales.

Autres cellules: les autres cellules rencontrées dans les ganglions lymphatiques sont définies de la manière classique.

DESCRIPTION TOPOGRAPHIQUE D'UNE COUPE DE GANGLION LYMPHATIQUE

Les termes suivants sont recommandés dans la description de zones bien définies du ganglion lymphatique (fig. 1):

(1) *Zone corticale* (cortex externe): celle-ci se situe généralement au-dessous des sinus sous-capsulaires et se compose en grande partie d'une population

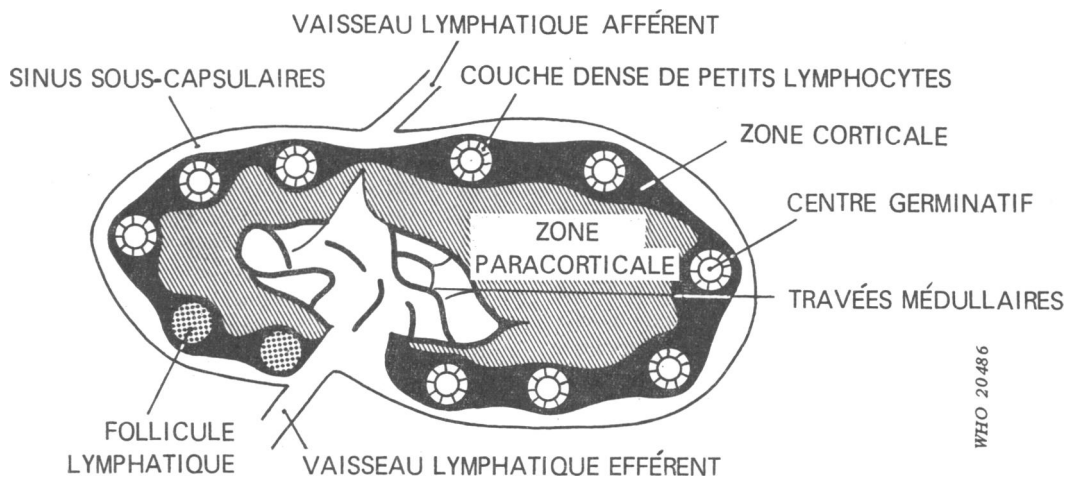


Fig. 1. Schéma d'un ganglion lymphatique immunologiquement actif.

dense de petits lymphocytes. Les grandes cellules lymphoïdes, les plasmocytes et les vaisseaux sanguins, spécialement les veinules post-capillaires, y sont généralement rares. C'est dans cette zone que se situent les follicules lymphatiques et les centres germinatifs. Il arrive que le tissu cortical soit absent de la zone sous-capsulaire ou se trouve dans une couche plus profonde du ganglion, voire dans les travées médullaires.

(2) *Follicule lymphatique*: il s'agit d'un nodule sphérique ou ovoïde composé en grande partie d'une population dense de lymphocytes de taille faible ou moyenne.

(3) *Centre germinatif*: structure sphérique ou ovoïde entourée d'une couche dense de petits lymphocytes. Celle-ci présente une zone basale parsemée généralement de paquets serrés de grandes cellules lymphoïdes — dont un grand nombre se trouvent en mitose — ainsi que quantité de macrophages à corpuscules métachromatiques (contenant des débris nucléaires). Il existe une zone moins colorée, souvent orientée vers la capsule, contenant de grandes cellules lymphoïdes et des lymphocytes de taille moyenne et souvent aussi quelques plasmocytes immatures disposés de manière plus lâche. L'appareil de soutien du centre germinatif est fourni par une trame assez lâche de cellules du « réticulum dendritique » (souvent appelées par erreur macrophages dendritiques). Ces cellules ne peuvent être reconnues facilement sans l'aide de méthodes spécifiques de coloration. A la

suite d'une stimulation antigénique intense et persistante, les centres germinatifs peuvent s'étendre aux couches profondes du ganglion lymphatique, jusqu'aux travées médullaires. La présence de très grands centres germinatifs caractérise les stades aigus et subaigus de certaines maladies infectieuses telles que la syphilis, certaines infections à virus et la toxoplasmose. A un stade tardif du développement des centres germinatifs, le nombre des grandes cellules lymphoïdes peut diminuer. La présence de centres germinatifs est toujours associée à une production d'anticorps humoraux, mais leur fonction exacte et en particulier leur rapport avec la prolifération des plasmocytes dans la zone médullaire est inconnue. Le centre germinatif avec sa couronne de lymphocytes a été aussi appelé follicule secondaire.

(4) *Zone paracorticale* (cortex interne): celle-ci est en général située sous la zone corticale. Elle peut aussi s'y imbriquer. On peut la définir comme un tissu lymphoïde lâche en relation étroite avec les veinules post-capillaires. Elle peut s'étendre de la capsule à la jonction cortico-médullaire. Elle peut ou non être séparée de la capsule par le cortex ou fragmentée par des groupes de plasmocytes dans ce qu'on a appelé la zone interfolliculaire. Des sinus lymphatiques largement ouverts sont l'exception. Au début d'une réponse immunitaire cellulaire, la zone paracorticale peut s'engorger, si le passage des lymphocytes est bloqué par leur accumulation dans les sinus médullaires et/ou par le rétrécissement des vaisseaux lymphatiques. La plupart des lymphocytes

présents dans la zone paracorticale y sont parvenus par les veinules post-capillaires. Le nombre des lymphocytes observés dans la lumière de ces vaisseaux spécialisés peut donner une idée de l'ampleur du flux lymphocytaire. Les cellules endothéliales cuboïdes des veinules post-capillaires sont particulièrement volumineuses en cas de réponse immunitaire. La zone paracorticale est le centre principal de prolifération des lymphocytes dans une réponse immunitaire cellulaire. Elle peut alors contenir de grandes quantités de grandes cellules lymphoïdes dont beaucoup peuvent se trouver en mitose. La zone paracorticale étant la zone du pool mobile des petits lymphocytes, toute opération qui endommage ou élimine les lymphocytes circulants, comme par exemple un drainage chronique du canal thoracique ou un traitement au sérum antilymphocytaire, la videra de ses constituants. Dans l'hypoplasie du thymus, la zone paracorticale est également pauvre en lymphocytes. Cette zone peut être infiltrée par des histiocytes drainés par les vaisseaux lymphatiques afférents. Les granulomes à cellules épithéloïdes s'observent particulièrement dans les zones paracorticales, comme dans la sarcoïdose par exemple.

(5) *Travées médullaires*: elles constituent le principal lieu de prolifération des plasmocytes, lors de la production d'anticorps humoraux. On y trouve généralement, en nombre varié, de grandes cellules lymphoïdes, des plasmocytes immatures et des plasmocytes mûrs, ainsi que des lymphocytes. En cas de stimulation antigénique intense, les travées peuvent s'étendre jusqu'à la capsule, voire même remplir tout le ganglion.

(6) *Sinus lymphatiques*: le premier relais de ganglions lymphatiques drainant la périphérie reçoit, par les vaisseaux lymphatiques afférents, un nombre considérable d'histiocytes et de macrophages, mais relativement peu de lymphocytes. En revanche, les sinus sous-capsulaires des relais plus rapprochés du centre contiennent proportionnellement davantage de lymphocytes que de cellules de la série histiocytes/macrophages. Une réaction histiocyttaire des tissus périphériques aura pour conséquence un drainage de ces cellules par les lymphatiques afférents; elles finiront par s'accumuler dans les sinus des travées médullaires, constituant ce que l'on appelle une histiocytose sinusale. Le type d'infiltration inflammatoire des tissus périphériques se reflète souvent dans le contenu des sinus lymphatiques des relais drainants. Lors du développement d'une réponse immunitaire, on trouve, parfois très tôt,

de grandes cellules lymphoïdes et des plasmocytes immatures dans les sinus lymphatiques. C'est par le passage de ces cellules à travers la chaîne lymphatique que la réponse immunitaire est transmise des ganglions lymphatiques périphériques aux tissus lymphoïdes centraux.

Ces descriptions reposent sur l'aspect bidimensionnel des coupes histologiques. Il ne faut pas oublier, cependant, que les ganglions lymphatiques sont des structures tridimensionnelles. Beaucoup d'aspects apparemment différents de ceux qui ont été décrits ci-dessus peuvent être le fait d'artefacts, dus à une coupe excentrique du spécimen.

VARIATIONS DE STRUCTURE ET DE COMPOSITION DU GANGLION LYMPHATIQUE

Il est bien entendu que la composition et la taille des différents éléments des ganglions lymphatiques varient en fonction de l'âge et dépendent de leur situation dans l'organisme sur lequel on les prélève. Un ganglion mésentérique, par exemple, possède des travées médullaires plus développées et des sinus médullaires plus larges que les ganglions périphériques. Les centres germinatifs sont en nombre plus élevé et de plus grande étendue dans les ganglions qui drainent des territoires où la stimulation antigénique est continue, comme c'est le cas dans la région cervicale ou dans la cavité abdominale. Les centres germinatifs sont également plus nombreux chez les individus jeunes que chez les vieillards. Ils sont pratiquement absents chez les nouveau-nés. En outre, l'état antérieur du patient et les traitements qu'il a pu subir doivent être pris en considération pour apprécier la morphologie du ganglion lymphatique. Un exemple de ce genre est fourni par l'étude des ganglions de patients ayant souffert d'hypoxie durant un certain temps avant la mort: les ganglions montrent une déplétion des centres germinatifs en éléments lymphoïdes et une fragmentation excessive des noyaux. L'activité mitotique peut paraître moins intense si le tissu n'est pas fixé immédiatement après son excision, par suite de l'achèvement des divisions mitotiques.

SYSTÈMES PROPOSÉS EN VUE DE STANDARDISER LA DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES

L'annexe 1 représente un protocole qui se veut un exemple de méthode uniforme permettant à l'anatomo-pathologiste de relever les caractéris-

tiques morphologiques du ganglion lymphatique d'une façon qui renseigne sur l'état immunitaire du patient. Ce protocole peut paraître bien compliqué pour un anatomo-pathologiste surchargé mais il n'a en fait d'autre but que de lui servir de guide dans son travail quotidien et de modèle pour ses rapports, dans les cas susceptibles de présenter un intérêt immunologique particulier. Ce doit être avant tout un cadre pour la notation des données morphologiques relevées lors d'études traitant d'aspects particuliers de l'immunohistologie. Il fournira

des données pouvant éventuellement être reliées aux fonctions immunologiques. Cela n'est pas le cas des descriptions histologiques classiques qui utilisent des termes tels que « hyperplasie du ganglion lymphatique » et « lymphadénite non spécifique », n'ayant que peu ou pas de signification immunologique.

Le protocole de l'annexe 2 se propose de fournir, en abrégé, un schéma dans lequel l'aspect morphologique du ganglion lymphatique est considéré dans ses relations avec la capacité immunitaire probable et/ou la réponse immunitaire active.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les pathologistes et immunologistes dont les conseils et les critiques leur ont été précieux pour la rédaction de ces propositions. Ce travail a bénéficié du soutien de l'Organisation mondiale de la Santé.

Annexe 1

PROTOCOLE D'EXAMEN HISTOLOGIQUE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES ^a

I. Description histologique

	---	--	-N+	++	+++
Ganglion lymphatique					
dimension					
architecture					
altération diffuse					
altération en foyer					
Zone corticale					
dimension					
teneur en lymphocytes					
follicules lymphatiques					
nombre					
dimension					
centres germinatifs					
nombre					
dimension					
teneur en grandes cellules lymphoïdes					
pourcentage de mitoses					
pourcentage de macrophages					
Zone paracorticale					
dimension					
teneur en petits lymphocytes					
teneur en lymphocytes de taille moyenne					
teneur en grandes cellules lymphoïdes					
teneur en histiocytes					
activité mitotique					
Zone médullaire					
dimension					
travées médullaires					
teneur en grandes cellules lymphoïdes					
teneur en plasmocytes					
teneur en lymphocytes					
Sinus					
largeur					
teneur en lymphocytes					
teneur en grandes cellules lymphoïdes					
teneur en histiocytes					
	N	+	++	+++	
teneur en neutrophiles					
teneur en éosinophiles					
teneur en mastocytes					

^a Signification des symboles :

N = normal; 0 = négatif, absent; un, deux ou trois signes « plus » ou « moins » indiquent une déviation légère, modérée ou marquée au-dessus ou au-dessous de la normale.

Le terme « normal » se réfère à l'histologie de ganglions lymphatiques provenant de la même région de l'organisme d'individus sains, du même âge et du même sexe. Afin de pouvoir établir une comparaison, il est recommandé aux histopathologistes de réunir une collection de ganglions lymphatiques « normaux », provenant de différentes régions de l'organisme, chez des individus d'âge et si possible de sexe différent. Ces spécimens devront être prélevés sur des individus décédés subitement et qui ne présentaient pas de maladie antérieure.

C = cortex; GC = centre germinatif; PC = zone paracorticale; M = zone médullaire; Ex = tissu entourant le ganglion lymphatique.

Annexe 1 (fin)

I Description histologique (suite)

Infiltrats de
 neutrophiles
 éosinophiles
 histiocytes-macrophages
 cellules épithélioïdes
 cellules géantes plurinucléées
 mastocytes
 autres cellules (à préciser)

Granulomes
 histiocytaire
 épithélioïde, petit
 épithélioïde, tubercule
 fibroblastique
 avec nécrose centrale
 avec abcès central
 autre type (à préciser)

Nécrose
 caséuse
 fibrinoïde
 autre type (à préciser)

Abcès
 sans réaction granulomateuse
 avec réaction granulomateuse
 avec réaction épithélioïde

Fibrose en foyer
 diffuse

Calcification

Pigments: brun
 hémossidérine
 mélanine
 anthracotique
 autres pigments

Silice

Corps étrangers

Lipides, intracellulaires (à l'exclusion des cellules graisseuses)

Lipomatose

	Localisation (+, ++, +++)				
	C	GC	PC	M	Ex

II. Diagnostic ou commentairesIII. Résumé des constatations morphologiques en relation avec l'état immunologique

Production d'anticorps humoraux
 Immunité cellulaire
 Activité des macrophages
 Inflammation aiguë
 Inflammation chronique

0	+	++	+++

Annexe 2

**RÉSUMÉ DES CONSTATATIONS MORPHOLOGIQUES RELATIVES À L'ÉTAT
IMMUNITAIRE JUGÉES À PARTIR DE RÉGIONS D'UN GANGLION LYMPHATIQUE
À ARCHITECTURE INTACTE ^a**

	---	--	-N+	++	+++
Capacité probable du système immunitaire global					
teneur globale en lymphocytes					
Capacité probable de la formation d'anticorps					
teneur en lymphocytes de la zone corticale					
follicules lymphatiques					
Capacité probable de la réponse immunitaire cellulaire					
teneur en lymphocytes de la zone paracorticale					
Signes de formation active d'anticorps humoraux					
centres germinatifs					
nombre relatif					
dimension relative					
pourcentage de grandes cellules lymphoïdes					
pourcentage de mitoses					
pourcentage de macrophages					
travées médullaires					
teneur en grandes cellules lymphoïdes					
teneur en plasmocytes					
pourcentage de mitoses					
Signes d'activité immunitaire cellulaire					
zone paracorticale					
grandeur relative					
pourcentage de lymphocytes					
pourcentage de mitoses					
pourcentage de cellules épithélioïdes					

^a Pour la signification des symboles, voir l'annexe 1.