II SEMINARIO INTERNACIONAL DE PATOLOGIA
BARCELONA, ESPAÑA, 1-7 FEBRERO 1975

SEMINARIO: PATOLOGIA GANGLIONAR

Prof. Juan Rosai

RESUMEN HISTORIAS CLINICAS:

Caso: L - 1

Niña de 13 años que acude a consulta por sensación de opresión retroesternal. La radiografía de tórax muestra una gran masa multilobulada ocupando mediastino anterosuperior. No hay evidencia de adenopatía cervical. Se efectuó toracotomía, encontrándose un tumor multinodular en la región tímica. Una resección parcial fue llevada a cabo seguida por un curso de radioterapia.

Caso: L - 2

Hombre de 39 años con historia de dolor torácico desde 1970. Una radiografía de tórax tomada en 1971 mostró lesiones pulmonares parenquimatosas en el lóbulo superior izquierdo, así como agrandamiento hiliar. El enfermo fue examinado nuevamente en 1973; la radiografía de tórax mostró una masa en mediastino anterior. Se efectuó toracotomía, encontrándose una masa tumoral que fué extirpada en su totalidad. La pieza macroscópica pesaba 300 grs.; era lobulada, firme, de color blanquecino y aspecto homogéneo.

Caso: L - 3

Mujer de 57 años con adenopatía cervical, axilar e inguinal indolora. No hay esplenomegalia ni hepatomegalia. La sangre periférica es normal.

Caso: L - 4

Hombre de 67 años con linfadenopatía asintomática en la cadena yugular derecha. La radiografía de tórax es normal. Hematocrito y recuento de glóbulos blancos es normal. No hay fiebre.

SEMINARIO: PATOLOGIA GANGLIONAR -- Prof. Juan Rosai

(Resumen historias clínicas)

Caso: L - 5

Niño de 4 años originario de Martinica que presenta masas inguinales bilaterales notadas desde el nacimiento. El crecimiento de estas masas fué estacionario hasta unas semanas antes de la operación, en que aumentaron bruscamente de tamaño. La masa izquierda medía 4,5x3x3 cms. y pesaba 25 grs. La izquierda pesaba 20 grs. Ambas eran lobuladas, de consistencia firme y coloración amarillenta. Los testículos estaban en el escroto y parecían ligeramente atróficos. No se encontraron malformaciones urogenitales.

Caso: L - 6

Mujer de 49 años que acudió a consulta en 1967 por adenopatía axilar izquierda. La biopsia ganglionar fué diagnosticada como linfosarcoma. Se efectuó laparotomía exploradora; el diagnóstico histológico de este material fué el de linfosarcoma en bazo, ganglios abdominales e hígado. La enferma recibió un curso intensivo de quimioterapia.

Caso: L - 7

Niño de 14 años que acude a consulta por adenopatía solitaria en región posterior derecha de cuello. El ganglio es firme, indoloro, no adherido a piel ni a planos profundos y mide 2 cms. de diámetro.

Caso: L - 8

Hombre de 57 años con larga historia de mielofibrosis. En 1973 se efectuó esplenectomía. Ahora el enfermo se presenta con proceso leucoeritroblástico en sangre periférica y agrandamiento de ganglio supraclavicular. Fué llevada a cabo una biopsia ganglionar.

SEMINARIO: PATOLOGIA GANGLIONAR — Prof. Juan Rosai

(Resumen historias clínicas)

Caso: L - 9

Mujer de 55 años que presenta pancitopenia y esplenomegalia masiva. Se efectuó esplenectomía, junto con biopsia de ganglios linfáticos intraabdominales y médula ósea. Las secciones distribuídas provienen del bazo.

Caso: L - 10

Niña de 14 años con adenopatía inguinal bilateral. Otros grupos ganglionares no están agrandados. El único hallazgo hematológico de importancia en la sangre periférica fué la presencia de anemia normocrómica microcítica.

(Discusión historias clínicas)

CASO: L-1 ENFERMEDAD DE HODGKIN DE TIPO NODULAR ESCLEROSANTE EN TIMO

Ha habido mucha controversia sobre la naturaleza de esta enfermedad desde que James Ewing la describiera en 1916 con el nombre de "timoma de tipo granulomatoso." El concepto que esta entidad representa un timoma fue popularizado por E. Lowenhaupt y R. Lattes y aceptado por la mayoría de los patólogos. Sin embargo, estudios recientes han demonstrado en forma concluyente que esta enfermedad no es un timoma sino un ejemplo de enfermedad de Hodgkin localizado en el timo y acompañado de una reacción peculiar del epitelio tímico. Los proponentes de este concepto, que ahora es aceptado por el mismo Lattes, fueron Benjamin Castleman, de Boston, y Lauren V. Ackerman, de St. Louis.

Todos los casos de enfermedad de Hodgkin que hemos visto en el timo han sido de la variedad nodular esclerosante. Los ganglios linfáticos mediastinales y cervicales pueden también estar afectados.

Las características histológicas de esta enfermedad son la presencia de nódulos redondeados de bordes poco definidos, formados por masas linfoideas separadas entre sí e infiltradas por gruesos tabiques fibrohialinos. El componente linfoideo es de composición mixta, predominantemente linfocítico y contiene células de Sternberg-Reed de la variante histológica que Lukes llama "lacunar." Los núcleos de estas células tienen un característico aspecto multilobulado.

Muchos de los nódulos se encuentran en íntima relación con corpúsculos de Hassall. Las células epiteliales tímicas atrapadas en el infiltrado tienden a proliferan y a formar pequeños quistes.

La mayoría de los enfermos son adultos jóvenes. La excisión quirúrgica debe siempre complementarse con radioterapia. Si la enfermedad de Hodgkin está limitada al timo, la laparotomía exploradora no está indicada.

BIBLIOGRAFÍA

Fechner, R.E.: Hodgkin's disease of the thymus. Cancer, 23: 16-23, 1969.

Katz, A., & Lattes, R.: Granulomatous thymoma or Hodgkin's disease of thymus? A clinical and histologic study and a re-evaluation. Cancer, 23: 1-15, 1969.

Keller, A.R. & Castleman, B.: Hodgkin's disease of the thymus gland: Cancer, 33: 1615-1623, 1974.

Lowenhaupt, E., & Brown, R.: Carcinoma of thymus of granulomatous type; a clinical and pathological study. Cancer, 4: 1193-1209, 1951.

(Discusión historias clínicas)

CASO 1. L-2 TIMOMA

La definición de timoma es la de un tumor originado en las células epiteliales tímicas. Si el tumor se origina en los linfocitos tímicos, se trata de un linfoma maligno del timo y no de un timoma. Este concepto de timoma no niega el hecho que en el 96% de estos tumores haya un componente linfocítico agregado al elemento epitelial neoplástico. Este componente linfocítico, que es probablemente no tumoral, puede ser tan acentuado como para simular un linfoma maligno de tipo linfocítico. El presente caso es un ejemplo de este tipo de timoma. El diagnóstico diferencial entre timoma y linfoma maligno se basa en la presencia en el timoma de una o más de las siguientes características: gruesa cápsula fibrosa, a veces calcificada; gruesos tabiques fibrosos separando las masas de linfocitos en lóbulos; áreas de diferenciación medular; espacios perivasculares; formaciones glanduliformes en la cápsula o en el mismo tumor; y, fundamentalmente, identificación de células epiteliales. Las últimas pueden encontrarse aisladas en medio de un mar de linfocitos en cuyo caso es muy difícil diferenciarlas de histiocitos, o formando grupos de dos, tres o más celulas, en cuyo caso la naturaleza epitelial se hace manifiesta. Levine y Polliack, de la Stanford University en California, han demonstrado que los linfocitos presentes en timomas tienen todas las características asociadas con linfocitos T. Muchos de estos linfocitos muestran evidencia morfólogica y funcional de estimulación o activación, al igual que los elementos linfoideos presentes en el timo normal. El Dr. Llombart-Bosch ha mostrado evidencia ultraestructural que los linfocitos de timomas pueden penetrar el citoplasma de las células epiteliales, un fenómeno conocido con el nombre de emperipolesis. El significado de este fenómeno en timomas se desconoce.

Nosotros no hemos encontrado ninguna relación entre el número de linfocitos en un timoma y la presencia o ausencia de miastenia gravis en el paciente.

(Discusión historias clínicas)

El 90% de los timomas son encapsulados y se curan con la excisión quirúrgica. A menos que haya evidencia macroscópica o microscópica de malignidad, la radioterapia post-operatoria es innecesaria y puede ser perjudicial.

BIBLIOGRAFÍA

Bernatz, P.E., Harrison, E.G., & Clagett, O.T.: Thymoma; a clinicopathological study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 42: 424-444, 1961.

Lattes, R.: Thymoma and other tumors of the thymus. Cancer, 15: 1224-1260, 1962.

Llombart-Bosch, A.: Epithelio-reticular cell thymoma with lymphocyte emperipolesis; an ultrastructural study. Cancer (en prensa)

Rosai, J., & Levine, G.D.: Tumors of the thymus, 2nd series, Armed Forces Institute of Pathology (en prensa, 1975)

CASO: L-3: LINFOMA FOLICULAR (NODULAR)

La presencia de folículos en linfoma fue descripta por primera vez por Ghon y Roman en 1916. Sin embargo, no fue hasta la década siguiente en que Bryll, Baehr y Rosenthal en 1925, y Symmers en 1927 definieron claramente esta entidad, aunque ambos grupos la consideraron erroneamente un proceso benigno secundario a hyperplasia gigante de ganglios linfáticos. En 1932, Baher reconoció su error y sugirió el nombre de "linfoblastoma folicular."

El epónimo de "enfermedad de Bryll-Symmers" fue aplicado a esta enfermedad, que actualmente es considerada como un tipo histológico de linfoma maligno. Gall y colaboradores, en 1941, y Rappaport y col., en 1956, definieron con precisión los criterios histológicos para diferenciar el linfoma folicular de la hyperplasia folicular. Los más importantes son los siguientes:

LINFOMA FOLICULAR	HYPERPLASIA FOLICULAR
Arquitectura ganglionar totalmente alterada	Arquitectura ganglionar preservada
Distribución de folículos pareja en corteza y médula	Folículos más prominentes en corteza
Poca variación en tamaño y forma de folículos	Marcada variación en tamaño y forma de folículos
Pobre delimitación de los folículos	Centros germinativos netamente demarcados
Infiltración masiva capsular y pericapsular	Infiltración capsular y pericapsular ausente o escasa
Aspecto "endotelioide" de células foliculares	Ausencia de aspecto "endotelioide"
Ausencia de fagocitosis	Fagocitosis activa
Pocas mitosis; algunas atípicas	Numerosas mitosis en centros germinativos; no mitosis atípicas

Rappaport y sus colaboradores concluyeron que el linfoma folicular no es un tipo específico de linfoma maligno sino uma forma de crecimiento (que denominaron "nodular") que linfomas de cualquier tipo citológico pueden presentar. También concluyeron que los nódulos no tenían relación con folículos.

Evidencia acumulada en los ultimos años sugiere que esta interpretación es probablemente incorrecta y que el linfoma folicular es en realidad una entidad dentro de los linfomas. Tanto Lennert y col. como Levine y col. han demonstrado evidencia ultraestructural de la relación entre el linfoma folicular y los centros germinativos normales. Jaffe y col. han demonstrado por medio de técnicas inmunológicas que los linfomas foliculares se originan de linfocitos B y que el concepto de linfoma folicular "histiocítico" es probablemente incorrecto.

El linfoma folicular tiene mejor pronóstico y evolución más lenta que el difuso. Tiende a ser generalizado desde el comienzo y es excepcional en niños y adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

Bryll, N.E., Baher, G., & Rosenthal, N.: Generalized giant follicle hyperplasia of the lymph node and spleen; a hitherto undescribed type. J.A.M.A., 84: 668-671, 1925.

Gall, E.A., Morrison, H.R., & Scott, A.T.: The follicular type of malignant lymphoma; a survey of 63 cases. Ann. Intern. Med., 14: 2073-2090, 1941.

Ghon, A., & Roman,B.: Ueber das Lymphosarkom. Frankf. Z. Pathol., 19: 1-138, 1916.

Jaffe, E.S., Shevach, E.M., Frank, M.M., Berard, C.W., & Green, I.: Nodular lymphoma; evidence for origin from follicular B lymphocytes. New Engl. J. Med., 290: 813-819, 1974.

Levine, G.D., & Dorfman, R.F.: Follicular (nodular) lymphomas; an ultrastructural study of its relationship to germinal centers and a correlation of light and electron microscopic observations. Cancer (en prensa)

Rappaport, H., Winter, W.J., & Hicks, E.B.: Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases.

Symmers, D.: Follicular lymphadenopathy with splenomegaly; a newly recognized disease of the lymphatic system. Arch. Pathol. 3: 816-820, 1927.

CASO: L-4: HIPERPLASIA GANGLIONAR GIGANTE

(ENFERMEDAD DE CASTLEMAN)

Esta entidad es a menudo confundida con timoma y con linfoma maligno porque los centros germinativos característicos de esta enfermedad tienen una similitud superficial tanto con corpúsculos de Hassall como con los nódulos del linfoma folicular. La localización más común es el mediastino medio, pero casos han sido también descriptos en cuello, pulmón, cavidad abdominal, retroperitoneo y en partes blandas de extremidades. Puede alcanzar un tamaño de hasta 16 cm. Aunque algunos autores han postulado la existencia de un hamartoma linfoide, ya sea originado en tejidos blandos o en ganglio linfático, la hipótesis original de Castleman que se trata sinplemente de una hiperplasia ganglionar masiva es probablemente correcta. En un estudio reciente de esta entidad, Keller y colaboradores la dividieron en dos tipos histológicos: vascular-hialino y plasmocelular. El primero, que comprende 91% de los casos y es generalmente asintomático, se caracteriza por la presencia de innumerables folículos linfoideos distribuidos regularmente en un fondo que es también de caracter linfoideo. Los nódulos están compuestos de un anillo periférico de linfocitos maduros y un centro formado por "grandes células linfoideas" e histiocitos. Uno o más vasos de paredes gruesas y celulas endoteliales tumefactas puede ser apreciado en el centro germinativo. Hialinización es muy común, con tendencia a distribuirse en forma de láminas concéntricas alrededor del vaso central. El tejido interfolicular contiene numerosos vasos, células plasmaticas (con cuerpos de Russell), linfocitos, eosinófilos y "grandes celulas linfoides."

El tipo plasmocelular comprende el 9% de los casos y suele estar asociado con síntomas sistémicos, tales como fiebre, artralgia, anemia, eritrosedimentación acelerada, hiper gammaglobulinemia e hipoalbuminemia. La extirpación de la masa generalmente induce la remisión de estos síntomas. Histológicamente, la característica más importante es la acumulación masiva de plasmacélulas en el tejido interfolicular;

las lesiones vasculares hialinas son poco acentuadas y los centros germinativos tienen mayor tamaño que en la variedad anterior.

Es importante tener en cuenta que, en raras circunstancias, casos de enfermedad de Hodgkin del tipo nodular esclerosante pueden contener áreas con un aspecto muy semejante al de la hiperplasia ganglionar gigante.

BIBLIOGRAFÍA

Castleman, B., Iverson, L., & Menendez, V.P.: Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer, 9: 822-830, 1956.

Harrison, E.G. & Bernatz, P.E.: Angiofollicular mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. Arch. Pathol., 75: 284-292, 1963.

Keller, A.R., Hochholzer, L., & Castleman, B.: Hyaline-Vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of mediastinum and other locations. Cancer, 29: 670-683, 1972.

CASO: L-5: HISTIOCITOSIS SINUSAL CON ADENOPATÍA MASIVA

Este ganglio linfático muestra las alteraciones típicas de la entidad descripta en 1969 con el nombre de "histiocitosis sinusal con adenopatía masiva." Un segundo artículo fue publicado en 1972, analizando 34 casos de esta enfermedad. Lampert y Lennert, de Munich, tienen un artículo en prensa en la revista Cancer describiendo 15 casos adicionales y el Dr. Zimmerman, del Armed Forces Institute of Pathology en Washington, está preparando un artículo sobre 4 casos con lesiones en la órbita. El Dr. A. Valle Jimenez y colaboradores, de las Cátedras de Anatomía Patológica y Patología General de la Facultad de Medicina de Madrid, han descrito recientemente uno de los casos mejor estudiados de este sindrome. Ellos mencionan otro caso estudiado en España por el Dr. A. Moragas.

Junto con el Dr. Ronald Dorfman, de la Stanford University en California, hemos estudiado unos 80 casos de histiocitosis sinusal con adenopatía masiva. Se trata de una enfermedad benigna, que puede aparecer en cualquier edad pero que muestra una marcada predilección por la primer década de la vida. El signo clínico más característico es la adenopatía cervical, que puede alcanzar dimensiones notables. Otros grupos ganglionares suelen estar también afectados en menor grado. Hemos encontrado lesiones extraganglionares en aparato respiratorio superior, tejidos blandos de órbita, huesos y piel. Es común encontrar fiebre, leucocitosis con eosinofilia, eritrosedimentación acelerada e hiper-gammaglobulinemia.

Los hallazgos histológicos más importantes son: fibrosis pericapsular; dilatación de senos; presencia de numerosos histiocitos intrasinusales con abundante citoplasma claro o levemente acidófilo, a veces multinucleados, espumosos o atípicos; y gran número de células plasmáticas maduras. Un hallazgo constante es la presencia de células del sistema hematopoiético, principalmente linfocitos, dentro del citoplasma de los histiocitos.

El curso de la enfermedad es generalmente prolongado, pero tiende a la resolución espontánea total o parcial. Las medicaciones tienen muy poco efecto sobre el curso de la enfermedad. La etiología es desconocida, aunque es probable que se trate de un proceso infeccioso inespecífico en pacientes con un defecto inmunológico aún no identificado.

BIBLIOGRAFÍA

Destombes, P., Destombes, M., & Martin, L.: Histiocytose lipidique ganglionnaire pseudo-tumorale; nouvelle observation chez une jeune Martiniquaise. Bull. Soc. Pathol. Exot., 65: 481-488, 1972.

Editorial: A new lymphoma syndrome. Lancet, Jan. 20, 1973, p. 139.

Lampert, F. & Lennert, K.: Lymphadenitis with massive hemophagocytic sinus histiocytosis; 15 new cases. Cancer (en prensa)

Rosai, J., & Dorfman, R.F.: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy; a newly recognized benign clinicopathological entity. Arch. Pathol. (Chicago), 87: 63-70, 1969.

Rosai, J., & Dorfman, R.F.: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy; a pseudolymphomatous benign disorder; analysis of 34 cases. Cancer, 30: 1174-1188, 1972.

Valle Jimenez, A., Fariña Gonzalez, J., Martinez-Martinez, A., Merchain Cifuentes, J., Velazquez Fernandez, E., & Santillana Lopez, T.: Histiocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva de Rosai y Dorfman. Patología, 6: 263-272, 1973.

CASO: L-6: LINFADENOPATÍA INMUNOBLÁSTICA

El concepto de "linfadenopatía inmunoblástica" fue propuesto por Lukes para cubrir un variedad de alteraciones ganglionares en enfermos con adenopatía localizada o generalizada, a veces asociada con fiebre, anemia hemolítica y gammopatia policlonal. La gran mayoría de los pacientes tienen más de 60 años en el momento que la enfermedad se hace clínicamente manifiesta. Es probable que esta entidad sea la misma que la "linfadenopatía disproteinémica progresiva" de Rappaport y el "linfoma a células linfoepitelioides" de Lennert.

Microscópicamente, hay alteración marcada de la arquitectura ganglionar, intensa vascularización y proliferación acentuada de una gran varieded de elementos hematopoiéticos, tales cono grandes células linfoideas (inmunoblastos"), células plasmáticas y eosinófilos. El aspecto histológico recuerda mucho al de la enfermedad de Hodgkin, pero la ausencia de células de Sternberg-Reed permite diferenciarla de esta última. En alrededor del 50% de los casos, también se encuentra un gran número de histiocitos epitelioides, ya sea formando nódulos bien definidos o mezclándose íntimamente con los demás elementos celulares.

Este proceso puede permanecer localizado por varios años o bien generalizarse y atacar bazo, hígado, ganglios abdominales y médula osea. En algunos casos, la evolución ha sido benigna, con resolución espontánea luego de la biopsia ganglionar o la esplenectomía. En los otros, que constituyen la mayoría, el proceso es fatal, ya sea por la aparición de complicaciones infecciosas o por la "transformación maligna" del mismo proceso. Este último fenómeno, que Lukes llama "sarcoma inmunoblástico," se acompaña de una proliferación celular más monoforma y atípica.

La naturaleza de esta enfermedad es aún muy confusa. Es de esperar que los trabajos de Lukes, Dorfman y Rapaport, que están actualmente en preparación, clarifiquen la posición nosológica de este proceso y definan mejor su historia natural.

BIBLIOGRAFIA

Dorfman, R.F., & Warnke, R.: Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. Human Pathol., 5: 519-550, 1974.

Frizzera, G., Moran, E.M., & Rappaport, H.: Angio-Immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Lancet, 1: 1070-10733, 1974.

Lennert, K., & Mestadagh, J.: Hodgkin's disease with constantly high content of epithelioid cells. Virchows Arch. Pathol. Anat., 344: 1-20, 1968.

CASO: L-7: TOXOPLASMOSIS

Las características histológicas de la linfadenopatía secundaria a toxoplasmosis han sido bien descriptas por Piringer-Kuchinka y col., Saxen y col., y Stansfeld. Estas alteraciones son poco menos que específicas, como el trabajo de Dorfman y col. ha demostrado. Estos autores evaluaron los estudios serológicos en 31 enfermos con el diagnostico histológico presuntivo de linfadenopatía por Toxoplasma y constataron que el test de Sabin-Feldman era positivo en todos ellos (con títulos de 1: 1024 a 1: 32,768, siendo en 81% de los casos 1: 4096 o mayor) y que el test con anticuerpo IgM fluorescente era positivo en 97% de los casos.

Los cambios histológicos más importantes son: gran hiperplasia de folículos linfáticos; grandes centros germinativos; acentuada fagocitosis de detritus nucleares por histiocitos; grupos de células epitelioides (sin células gigantes tipo Langhans) en la periferia de los folículos linfáticos y en el centro de los centros germinativos; distensión focal de senos subcapsulares y trabeculares por células que Dorfman llama "monocitoides", debido a su semejanza com los monocitos de sangre periférica; y presencia de células plasmáticas y grandes células linfoideas (inmunoblastos) en los cordones medulares.

El hallazgo de quistes de Toxoplama en estos ganglios confirma el diagnóstico, pero son tan difíciles de encontrar que el diagnóstico de toxoplasmosis debe basarse en la gran mayoría de los casos no en su presencia sino en los cambios histológicos tan característicos qne inducen en el ganglio afectado.

BIBLIOGRAFÍA

Dorfman, R.F., & Remington, J.S.: Value of lymph node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. New Engl. J. Med., 289: 878-881, 1973.

Piringer- Kuchinka, A., Martin, I., & Thalhammes, O.: Ueber die Vorzuglick cerviconuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epithelioidzellwucherung. Virchows Arch. Pathol. Anat., 331: 522-535, 1958.

Saxen, E., Saxen, L., & Gronroos, P.: Glandular toxoplasmosis; a report on 23 histologically diagnosed cases. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 44: 319-328, 1958.

Stansfeld, A.G.: The histological diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis, J. Clin. Pathol., 14: 565-573, 1961.

CASO: 1-8: TUMOR MIELOIDE EXTRAMEDULAR EN MIELOFIBROSIS PRIMARIA

El ganglio linfático de este caso muestra un alteración completa de la arquitectura como resultado de una proliferación pleomórfica de elementos hematopoiéticos. Hay elementos multinucleados que semejan células de Sternberg-Reed, lo que acentúa aún mas la similitud histológica de esta lesión con la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, la coloración de von Leder demuestra un gran número de elementos celulares de la serie mieloide y comparación de los hallazgos histológicos entre este ganglio y el bazo y medula ósea del mismo enfermo sugieren que muchas de las células gigantes multinucleadas son megacariocitos atípicos y no células de Sternberg-Reed. La revisión clínica y patológica del material previo de este enfermo demuestra cambios característicos de mielofibrosis en médula osea con hematopoiesis extramedular en bazo.

La aparición de tumores mieloides extramedulares es un fenómeno raro pero bien documentado en mielofibrosis primaria. Éstos han sido descriptos en ganglios linfáticos, mediastino, hígado, epiplón, intestino y piel. La evolución de estos pacientes ha sido generalmente fatal y por lo tanto se considera que la aparición de masas tumorales como la del presente caso es evidencia de "transformación maligna" de la mielofibrosis.

BIBLIOGRAFÍA

Glew, R.H., Haese, W.H., & McFutyne, P.A.: Myeloid metaplasia with myelofibrosis; the clinical spectrum of extramedullary hematopoiesis and tumor formation. Johns Hopkins Med. J., 132: 253-270, 1973.

Knoblich, R.: Extramedullary hematopoiesis presenting as intrathoracic tumors. Cancer, 13: 462-468, 1960.

Lieberman, P.H., Rosvoll, R.V., & Ley, A.B.: Extramedullary myeloid tumors in primary myelofibrosis. Cancer, 18: 727-736, 1965.

Ruebner, B.: Myelosclerosis with serosal myeloid metaplasia and fatal liver involvement. Ann. Intern. Med., 53: 1075-1088, 1960.

Von Leder, L.D.: Ueber die selektive ferment cytochemische Darstellung von neutrophilen myeloischen Zellen und Gewebsmastzellen in Pasaffinschnitt. Klin. Wochenschr., 42: 553, 1964.

Ward, H.P., & Block, M.H.: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. Medicine (Baltimore), 50: 357-420, 1971.

CASO: L-9: "HAIRY CELL LEUKEMIA"

(RETICULOENDOTELIOSIS LEUCÉMICA)

En los últimos anos, varios artículos han aparecido definiendo los criterios morfológicos y las características clínicas de esta enfermedad, que ha sido descripta mucho tiempo atrás con el nombre de reticuloendoteliosis leucémica. El sexo masculino es afectado con más frecuencia. La evolución es crónica, el comienzo es insidioso y el signo clínico más importante es esplenomegalia masiva. Junto con esta última, es común observar signos de hiperesplenismo.

"Hairy cells" se suelen encontrar en la sangre periférica y los intentos de obtener médula osea por punción a menudo fracasan.

Las lesiones histológicas mas típicas se observan en el bazo. Hay una marcada infiltración difusa de los cordones y senos de la pulpa roja por una población uniforme de células mononucleares.

El núcleo de estas células es oval, frecuentemerte indentado y con cromatina fina. Los nucleolos no son prominentes y las mitosis son escasísimas. El citoplasma es generalmente escaso, aunque puede ser abundante y claro. Los bordes celulares son difíciles de distinguir.

En los ganglios linfáticos afectados por esta enfermedad, la infiltración celular se localiza en los senos subcapsulares, corteza y cordones medulares. La arquitectura ganglionar está conservada, por lo menos en parte. Otros órganos generalmente afectados son la médula osea e hígado.

A pesar del ataque generalizado propio de esta enfermedad, la sobrevida es muy prolongada. En la serie de 21 enfermos publicada por Burke y colaboradores, solo 4 fallecieron. Esplenectomía es el tratamiento electivo.

Hay aún discusión sobre la naturaleza de las células de esta enfermedad. Catovsky y colaboradores sostienen que son B-linfocitos, mientras que Daniel y col., al igual que Ira Green, del N.I.H., han mostrado evidencia en favor de la naturaleza histiomonocítica de estas células. El autor de esta nota prefiere esta última

BIBLIOGRAFÍA

Burke, J.S., Byrne, G.E., Jr., & Rappaport, H.: Hairy cell leukemia (leukemic reticulo-endotheliosis) I. A clinical pathologic study of 21 patients. Cancer, 33: 1399-1410, 1974.

Catovsky, D., Pettit, E., Galetto, J., y col.: The B-lymphocyte nature of the hairy cell of leukaemic reticuloentotheliosis. Br. J. Hematol., 29: 29-37, 1974.

Catovsky, D., Pettit, J.E., Galton, D.A.G., y col.: Leukemic reticuloendotheliosis ("hairy" cell leukemia); a distinct clinico-pathological entity. Br. J. Hematol., 26: 9-28, 1974.

Daniel, M.T., & Flandrin, G.: Fine structure of abnormal cells in hairy cell (tricholeukocytic) leukemia, with special reference to their in vitro phagocytic capacity. Lab. Invest., 30: 1-8, 1974.

Katayama, I., & Finkel, H.E.: Leukemic reticuloendotheliosis; a clinicopathologic study with review of the literature, Am. J. Med., 57: 115-126, 1974.

Schnitzer, B., & Vass, L.: Hairy-cell leukemia; a clinicopathologic and ultrastructural study. Am. J. Clin. Pathol., 61: 176-187, 1974.

CASO: L-10; HISTIOCITOSIS MALIGNA

La histiocitosis maligna es una entidad clínico-patologica bien definida, que tiene suficientes características propias como para justificar una separación tanto de la histiocitosis como del linfoma maligno de tipo "histiocítico."

Aunque puede ocurrir en cualquier edad, la mayoría de los casos que hemos visto han sido en niños. La enfermedad es generalizada desde el comienzo y generalmente se presenta con linfadenopatía, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Es común encontrar también hepatomegalia, esplenomegalia y erupción cutánea. Lesiones óseas son mucho más raras que en la histiocitosis X. Radiografías de torax muestran casi siempre adenopatía mediastinal. Es común que el diagnóstico clínico inicial sea el de un proceso infeccioso, tal como mononucleosis infecciosa y, en los sitios donde estas enfermedades son endémicas, histoplasmosis y tularemia. Generalmente, la única anormalidad de laboratorio es una anemia normocrómica microcítica.

Los hallazgos histológicos en el ganglio linfático son característicos. Los histiocitos neoplásicos, que muestran signos evidentes de malignidad, ocupan los senos subcapsulares y trabeculares y de allí se extienden a la región interfolicular del ganglio. Esto resulta en una obiteración progresiva de los folículos linfáticos, que en un caso típico de esta enfermedad están reducidos de tamaño, totalmente rodeados por la proliferación histiocítica. Los núcleos de los histiocitos son grandes, hipercromáticos, con numerosas mitosis; como regla general, no muestran las lobulaciones y surcos evidentes en casos de histiocitosis X. El citoplasma es generalmente escaso y de tinte acidofílico; a veces contiene elementos hematopoiéticos fagocitados, especialmente glóbulos rojos. Otros elementos celulares que pueden encontrarse en esta enfermedad son plasmacélulas (a veces en gran número) y eosinófilos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con tumor metastásico (en especial linfoepitelioma y rabdomiosarcoma embrionario), histiocitosis X, linfoma maligno e histiocitosis sinusal con adenopatía masiva.

No se sabe con certeza si las células neoplásicas de esta enfermedad son realmente histiocitos, annque estudios preliminares llevados a cabo por Shevach y col., parecen confirmar esta presunción.

La histiocitosis maligna tiene una evolución clínica muy rápida, por lo menos en niños. En la mayoría de los casos que hemos estudiado, la evolución fue fatal en el lapso de 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

Byrne, G.E., Jr., & Rappaport, H.: Malignant histiocytosis. Cancer (en prensa)

Shevach, E.M., Jaffe, E.S., & Green, I.: Receptors for complement and immunoglobulin on human and animal lymphoid cells. Transpl. Rev., 15 (en prensa)

Warnke, R., and Dorfman, R.F.: Malignant histiocytosis (Histiocytic Medullary Reticulosis); Clinicopathologic study of 29 cases. Cancer (en prensa)

PATOLOGÍA DE GANGLIOS LINFÁTICOS

Dr. Juan Rosai

Han pasado casi 150 años desde el día en que Thomas Hodgkin describiera la enfermedad que hoy lleva su nombre en un artículo que constituye la primera exposicion detallada de un tumor originado en tejidos linforeticulares. Virchow, unos años más tarde, definió los términos de leucemia, linfoma y linfosarcoma. Billroth, en 1871, propuso por primera vez el término de linfoma maligno para esta familia de tumores. Los años subsiguientes vieron un sucederse de trabajos sobre el tema, propuestas de clasificacione e innumerables controversias.

En los Estados Unidos, el intento más eficaz de desarrollar una clasificación satisfactoria de linfomas malignos fue el de Gall y Mallory, en 1942. La classificación que ellos propusieron fue ligeramente modificada por Gall y Rappaport en 1958 y por Rappaport en 1966. Esta última, generalmente conocida con el nombre de "clasificación de Rappaport", es la que la gran mayoría de los patólogos americanos ha adoptado. Casi todos los estudios clínico-patológicos recientes de linfomas malignos en los Estados Unidos han sido hechos en base a esta clasificación, que sin embargo no ha sido nunca popular en Europa.

En este estado de cosas, comenzó en la década del sesenta la gran revolucion immunológica en la que aún nos encontramos. Los avances conseguidos en la definicion del sistema inmunológico, de su filogenia, ontogenia y mecanismo de acción han sido extraordinarios. Como no podía ser de otra manera, estos nuevos conocimientos han modificado notablemente los conceptos tradicionales de los linfomas malignos.

De los centenares de nuevos datos aportados por los inmunológos, los mas importantes desde el punto de vista del patólogo son;

1. La definicion de dos sistemas bien definidos de mecanismos inmunológicos. El primero, llamado de inmunidad humoral, mediado por inmunoglobulinas producidas por plasma células. Las últimas se originan de linfocitos B, a su vez originados en la médula osea y preparados para su funcion específica en otro órgano, que en las aves es la bursa de Fabricio y que en el hombre no ha sido aún definido. El segundo, llamado de inmunidad celular y mediado por linfocitos T, originados en la médula osea y preparados para su función específica por el timo.

2. La descripcion de una multitud de técnicas "in vitro" que permiten diferenciar los linfocitos T de los linfocitos B.

3. El hallazgo de que linfocitos B y linfocitos T se segregan en los organos linfoideos periféricos. Por ejemplo, en los ganglios linfáticos, los linfocitos B forman los folículos linfoideos y centros germinativos, así como el resto de la corteza periférica, mientras que los linfocitos T están localizados en la corteza profunda o paracortex.

La aplicación de este bagage de nuevos conocimientos en el terreno de la patología ha resultado en los siguientes hallazgos:

1. La predicción por parte del patólogo del tipo de reaccion inmunológica presente en un ganglio linfático en base al tipo de célula y su localización.

2. La determinación que la gran mayoría de las leucemias linfocíticas crónicas y linfomas linfocíticos de adultos están constituidos por linfocitos B.

3. La determinación que las células del mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y otras gammopatías son de naturaleza B y de origen monoclonal.

4. La determinación que la mayoría de los llamados "linfomas malignos de tipo histiocítico" son en realidad tumores de origen linfocitario.

5. La determinación que aproximadamente la mitad de los casos de leucemia linfocítica aguda infantil están formados por linfocitos T y que en la otra mitad las células no tienen características de células T ni B.

6. La determinación que las células "cerebroides" de la micosis fungoides, que apatecen en la sangre periférica en el sindrome de Sezary, son linfocitos T.

7. La determinación que los linfomas malignos nodulares son tumores originados en las células centrofoliculares y que son de naturaleza B.

8. La determinación que por lo menos en algunos casos de histiocitosis maligna, reticulosis histiocítica maligna y leucemia de células vellosas, las células tumorales tienen características immunológicas de histiocitos.

9. La confirmación que procesos caracterizados por estimulación antigénica crónica pueden predisponer a la aparición de un linfoma maligno. Nos referimos a las "enfermedades del colágeno", enfermedad de Sjögren, enfermedad celíaca, administración de drogas anticonvulsivantes y otras.

10. El hallazgo que pacientes con inmunodeficiencias, ya sea espontañeas o iatrogénicas, manifiestan una gran tendencia a desarrollar linfomas malignos.

El corolario desafortunado de este diluvio de menos conocimientos ha sido la proposición intempestiva de nuevas clasificaciones de linfoma maligno, que se contradicen entre ellas y que usan criterios divergentes en su definición.

Nuestra actitud al respecto ha sido la de continuar con la clasificación tradicional de linfoma, qualguiera ella fuera, para comunicarnos con clinícos y cirujanos y esperar a adoptar otra hasta que los datos acumulados y que seguirán acumulándose puedan ser evaluados en forma crítica y reproducidos en varios laboratorios.

BIBLIOGRAFÍA

1 Aisenberg, A.C., et al.; Immunoglobulins on the surface of neoplastic lymphocytes, N. Eng. J. Med., 287:272, 1972

2 Braylan, R.C., et al.; Malignant lymphomas: current classification and new observations, Pathol. Annual, 1975 (in press)

3 Cottier, H., et al.; A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function, Bull. Org. mond. Santé, 47:375-408, 1972

4 Gall, E.A., et al.; Malignant lymphoma; a clinico-pathologic survey of 618 cases, Am. J. Pathol., 18:381, 1942

5 Hansen, J.A., et al.; Malignant disease of the lymphoid system in immunological perspective, Human Pathol., 5:567, 1974

6 Jaffe, E.S., et al.; Nodular lymphoma-evidence for origin from follicular B lymphocytes, N. Eng. J. Med., 290:813, 1974

7 Kazimiera J. Gajl-Peczalska, et al.; B and T cell lymphomas; analysis of blood and lymph nodes in 87 patients, Cancer (in press)

8 Kersey, J.H., et al.; Acute lymphoblastic leukemic cells with T (thymus-derived) lymphocyte markers, Science, 182:1355-1356, 1973

9 Kersey, J.H., et al.; The lymphoid system; abnormalities in immunodeficiency and malignancy, J. Ped., 84:789-796, 1974

10 Lukes, R.J., et al., Immunologic characterization of human malignant lymphomas, Cancer, 34:1488, 1974

11 Shevach, E.M., et al.; Receptors for complement and immunoglobulin on Human and animal lymphoid cells, Transplant. Rev. 16:3-28, 1973

12 Smith, J.L., et al.; Characterisation of malignant mediastinal lymphoid neoplasm (Sternberg Sarcoma) as thymic in origin, Lancet, January 13, 1973

13 Stein, H., et al.; Malignant lymphomas of B-cell type, Lancet, Oct. 21, 1972