II SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE LINFOMAS

LA CORUÑA, 20-21-22 OCTUBRE 1978

SEMINARIO: LINFOMAS NO HODGKINIANOS (S_3)

Por:

DRA. M. CARMEN RIVAS
DEPARTAMENTO ANATOMIA PATOLOGICA
FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA NTRA. SRA. DE LA CONCEPCION
MADRID

S-3-1.- Enfermo de 66 años. Fué diagnosticado hace 4 años de una enfermedad linfoproliferativa tras el examen del bazo y adenopatías de retroperitoneo, demostrándose también efectación hepática y de - médula ósea. Se trató con MOPP y hasta la actualidad se ha encontrado en remisión clínica. Nos remiten nuevo material para estudio procedente de ganglio mediastínico y pleura. La biopsia enviada corresponde a material ganglionar actual.

S-3-2.- Enfermo de 14 años. Ingresa de urgencia por dificultad respiratoria con estridor laríngeo. Muestra un tumor infiltrativo en -- traquea el cual se remite material. No adenopatias periféricas ni -- tampoco hepatoesplenomegalia ni alteraciones analíticas.

S-3-3.- Enferma de 55 años. Fué antiguamente tratada de una hiperplasia tiroidea. En una de las revisiones muestra un nódulo caliente tiroideo en lóbulo dcho, afectación del estado general, pérdida de - peso y esplenomegalia palpable, así como ganglios supraclaviculares izdos uno de los cuales se toma para biopsia. Estudios posteriores - demuestran una paraproteinemia monoclonal IgM.

S-3-4.- Enfermo de 9 años. Se encontró bien hasta hace 9 meses empezando con nauseas, pérdida de apetido y peso. Tras estudio clínico-radiográfico, se diagnostica ureterohidronefrosis izda y se le extirpa riñón de dicho lado. El niño no recobra su estado normal y muestra a los 2 meses de la operación citada, clínica de abdomen agudo, por lo que es laparotomizado para extirpación apendicular, realizándose ésta mediante incisión en fosa iliaca dcha y visualizándose líquido seroso en peritoneo. 15 días después el niño presenta fiebre alta y leucocitosis con desviación a la izda. Se diagnostica de absceso retroperitoneal y se interviene encontrándose que mostraba una colección purulenta de más de 3 litros en cavidad posterior de los epiplones, sin afectar retroperitoneo. En el postoperatorio se diagnostica de perforación intestinal y se le reseca un fragmento de 27 cm. de intestino delgado ocupado por distintas tumoraciones polipoideas una de ellas perforada. Se comprueba asimismo afectación hepática. Se envia fragmentos de tumor intestinal.

S-3-5.- Enferma de 44 años. Viene al Hospital por cefaleas y pérdida de visión mostrando astenia, anorexia y périda de peso. Muestra adenopatías submaxilares y supraclaviculares izdas, así como exoftalmos dchos por proceso expansivo del vértice de la órbita. Se envia adenopatía supraclavicular. Se desconoce evolución.

II SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE LINFOMAS

La Coruña (España), 20, 21 y 22 Octubre, 1978.

RESPUESTAS SEMINARIO DRA. C. RIVAS

S-3-1.- _____

_____

_____

S-3-2.- _____

_____

_____

S-3-3.- _____

_____

_____

S-3-4.- _____

_____

_____

S-3-5.- _____

_____

_____

Enviar antes del 10 de Octubre a la Secretaría del Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria "Juan Canalejo". La Coruña (ESPAÑA).-

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

SEMINARIO DE LINFOMAS NO HODGKIN Dra.C.Rivas

S-3-1

Desestructuración total y difusa ganglionar que no conserva estructuras preexistentes. Está constituída por una proliferación polimorfa linfoide entremezclada de una manera difusa con células epitelioides. Los elementos linfoides tumorales son medianos o grandes de núcleo oval o redondeado, nucleolos periféricos o centrales y abundantes mitosis. Ocasionalmente muestran imágenes sternbergoides y se entremezclan con elementos linfoplasmocitarios o linfocitos maduros. En ninguna zona existe una clara disposición nodular.

Al comparar ésta imagen con la primera biopsia se comprueba un cambio morfológico dado que en equella (73B30) la disposición tumoral era pseudonodular, no existiá proliferación epitelioide mientras que la proliferación linfoide era superponible, aunque menor número de células blasticas.

DIAGNOSTICO

Linfoma linfoplasmocitario variedad polimorfa con reacción epitelioide.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Linfoma linfoepitelioide de Lennert.
Enfermedad de Hodgkin linfohistiocitica.

La microscopia electrónica realizada en ambas biopsias demuestra una proliferación linfoide en distintos estadios de modificación, con grandes blastos de escaso retículo rugoso y otros de clara apariencia inmunoblastica entremezclados con linfocitos maduros y células linfoplasmocitoides. Ambas biopsias muestran blastos sternbergoides con características citoplasmáticas semejantes a las células descritas. Solo en la segunda biopsia aparece un componente epitelioide.

COMENTARIOS

El enfermo muestra sin duda un linfoma de larga evolución. La primera biopsia se consideró como un Hodgkin linfocitico nodular y por ello el enfermo fué laparotomizado comprobandose como se comentaba en la historia clínica afectación extensa esplénica de adenopatias, de hí -

1-5.000 - Cod. 6005 - 6-73

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

gado, y medula ósea. Se trató solo con citostaticos y la revisión fué buena durante cinco años. La recidiva ha sido preferentemente de adenopatías mediastinicas con infiltración pleural y en las médulas óseas de control posteriores al segundo diagnóstico biopsico siempre se ha comprobado afectación tumoral con las características de contener una reacción nodular epitelioide. Asimismo la última biopsia hepatica realizada a este enfermo demuestra afectación con características semejantes a las de la médula ósea.

A pesar de la extensión del tumor el enfermo sigue tolerando nuevos ciclos de citostasicos y su estado general es aceptable. La inmunoelectroforesis ha sido siempre negativa.

Morfología y clínica parecen compatibles con el diagnóstico realizado. Quizás hay que resaltar que la reacción epitelioide además de ser constante en enfermedad de Hodgkin, linfoma linfoepitelioide como variantes distintas de linfomas no hodgkinianos, pueden acompañar a estos últimos. De ellos los tumores que más facilmente la presentan son las variantes de diferenciación plasmocitaria o linfomas inmunoblasticos, aunque también las otras formas pueden hacerlo aunque en menor cuantía.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales quizás nos parece importante recordar que la enfermedad de Hodgkin, exceptuando la esclerosis nodular es siempre difusa y que las células sternbergoides aisladamente conceptuadas no deben de llevarnos al diagnóstico de esta enfermedad.

Por otra parte las características de linfoma linfoepitelioide de Lenner son diferentes a las del tumor, en cuanto a modalidad de vénulas, clínica y evolución.

Lo que tal vez hay que considerar si este linfoma puede ser de origen esplénico, dada la inicial afectación del bazo, la extensión a adenopatias regionales y la morfología histológica compatible.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

BIBLIOGRAFIA

LENNERT,K.- In Malignant Lymphomas Of The Nervous System. Acta Neuropathplogica,Supplementum VI. Viena Agosto 1974. Ed Springer Verlag-Berlin , New York 1975. pg 1-14

LENNERT,K.-Preliminary clinical Findings On Kiel Classification of Malignant Lymphomas.
Z.Krebsf K L 87,229,1976.

LENNERT,K.,STEIN,H., KAISERLING,E.- Cytological and functional criteria f for the classification of malignant lymphomata. Br.J.Cancer, Suppl II 29-43,1975

MONTANAR,A PATTON R Primary splenic malignant lymphoma histiocytic type with sclerosis. Report of a case with long term survival. Cancer 38, 1625-1628,1976.

SCHWARZE,EW , RADASZKIEWICZ,T.. et al. "Malignant Lymphomas of the eye, eyelid and orbit. Virchow Arch Pathol-Anat 370,85-96,1976

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

S-3-2

Proliferación celular en cuyo seno existen áreas necroticas y focos inflamatorios debido a una ulceración en las vecindades de la luz traqueal. La proliferación celular responsable está constituida por grandes elementos blásticos, con núcleo irregular, con citoplasma basófilo y abundantes mitosis. Infiltra en profundidad la traquea y afecta los límites de resección del fragmento traqueal extirpado. Entremezclados con estas células descritas hay abundantes elementos histiocitarios activos, con gran citoplasma y núlceo sin displasia que fagocitan restos necróticos celulares, hematies y algunos elementos linfoides pequeños.

Despues del postoperatorio con nutrición parenteral el enfermo muestrá dehiscencia con hemorragia y fallece. En la necropsia se comprueba la existencia de adenomegalias pretraqueales y en mediastino medio y superior. En la histología la afectación es intrasinusoidal de células sueltas tumorales de hábito inmunoblastico atipico. La misma distribución existe en médula ósea. No existe otra afectación visceral.

Microscopia electrónica: Se comprueba la descripción histologica. Las células tumorales blásticas muestran morfología irregular, núcleo indentado u ovalado de escasa cromatina marginada y nucleolo único o multiples de localización diferente según las células. El citoplasma tiene gran cantidad de polirribosomas y retículo rugoso de disposición desordenada o paralela al contorno celular, sugiriendo la naturaleza inmunoblastica de las mismas. Acompañan asimismo abundantes histiocitos maduros con grandes cantidades de material fagocitado.

DIAGNÒSTICO:

Linfoma inmunoblastico traqueal.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Histiocitosis maligna.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

BIBLIOGRAFIA

- Al Saleem, T., Harwich, R., Robbins, R., et . al.- Malignant Lymphomas of the pharyns.

- Lennert, K., Reticulosis y reticulosarcomas. Patologia, 7 (Ext.) 81- 89, 1974.

- Rivas, C., Oliva, H., El diagnóstico de reticulosarcoma revisado y corregido por la microscopia electronica. Bol. Fund. Jim. Diaz. 7, 37-47, 1975.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

S-3-3

Neoformación linfoide que afecta totalmente la adenopatía remitida y que está constituída por células pequeñas de disposición difusa que se separan por grandes acúmulos de material hialino amorfo que comienza a fibrosarse mostrando birrefringencia positiva típica de colageno, no tomando el rojo congo. Las células son linfoides maduras o linfoplasmocitoides, con núcleo regular o pigmentado, pero con vacuolas intranucleares e intracitoplasmaticas, únicas o múltiples que se tiñen con la técnica de PAS, Las atipias son escasas y las mitosis no muy abundantes.

Microscopia electrónica: Se comprueba la celularidad descrita así como el caracter secretor de los elementos por la existencia de un retículo rugoso muy abundante. En el interior del mismo se depositan material grumoso de aspecto proteico que a veces se coleciona formando acúmulos redondeados que se situan en las vecindades del núcleo, en continuidad con el espacio perinuclear o dentro del mismo por invaginaciones citoplasmicas. El material extracelular es de aspecto semejante al intracelular no existiendo la periodicidad de la sustancia amiloide.

Inmunofluorescencia: Después del tratamiento tisular con antisueros anti-cadenas humanas Alfa, gamma, mu, kappa y lambda asi como con el control albumina se demuestra positividad solo anti cadenas mu, en el material extracelular y en algunos acúmulos intracelulares.

DIAGNOSTICO: Linfoma linfoplasmocitoide.

COMENTARIOS:

El hallazgo de una paraproteinemia monoclonal IgM en la enferma que nos ocupa hacía pensar ya en la posibilidad de un linfoma formador de la misma y aunque éste podia mostrar morfologia diferente es quizás la linfoplasmocitoide la más habitualmente observada en un sindrome de Waldestron. No obstante la óptica con pocos aumentos podría plantear el diagnóstico diferencial con un tumor de la serie Apud formador de amiloide a pesar de que la historia de la enferma portadora de un nódulo tiroide caliente no favorecía esta posibilidad.

La morfología celular, la positividad de los depósitos intra y extracelulares con el PAS y la positividad de la inmunofluorescencia describen los caracteres que el patólogo ha de considerar para hacer un diagnóstico de este tumor. Las mastocitosis, aunque no intensa existia

H1-5,000-Cod. 6005-6-73

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

S-3-4

Proliferación linfoide de células blásticas, medianas y grandes que crece en sábana y se extiende en todo el espesor parietal intestinal constituyendo todos los tumores macroscópicamente descritos. Son evidentes las atipias celulares y nucleares así como el número de mitosis. No se comprueba afectación de adenopatías, aunque sí afectación por continuidad del meso intestinal.

DIAGNOSTICO: Linfoma linfoblastico primitivo intestinal.

COMENTARIOS

Con la morfología descrita nos parece que es evidente el diagnóstico establecido. Con el verde Metilo pironina existía positividad; no habia depósitos PAS positivos ni ningún otro rasgo de diferenciacíon tumoral.

Microscopia electronica: La morfología blástica corresponde a elementos grandes o de talla mediana. Los rasgos nucleares poco dicen aparte del caracter blástico con escasa cromatina marginada y nucleolos únicos o multiples, colocados en distinta forma según los elementos celulares. Lo más característico se observaba a nivel del citoplasma donde, además de una rica carga de ribosomas libres con formación de polirribosomas existia en la mayor parte de las células una proliferación de reticulo rugoso formando complejos en relación o no con el espacio perinuclear. Estas formaciones hacen pensar en una diferenciación de la célula en sentido secreto lo cual hace encuadrable el tumor en un linfoma inmunoblastico. Se descartaron con la microscopia electrónica otros elementos del centro claro, células dendriticas con desmosomas etc.

Sabemos que el infoma inmunoblastico se da en edades extremas de la vida aunque predomina en adultos. Dentro de los linfomas intestinales sin embargo es más frecuente dentro de los linfomas de alto grado dentro de nuestra casuistica, como forma tumoral obstructiva, después de los linfomas linfoplasmocitarios en sus distintas variantes.

DIAGNOSTICO FINAL: Linfoma inmunoblastico intestinal.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

El enfermo se trato con distintos choques citostaticos no llegando nunca a una remisión total. Muere a los seis meses del diagnostico con cuadro cerebral no filiado.

Bibliografia:

- Kaiserling, E., Electronen mikroskopische befunde bei Non-Hodgkin Lymphomen. Hamatologie und Blut transfusión. Bb 18, 185-198. Ed. München, 1976.

- Nelson, D.F., Cassady, J.R., et al Role of radiation terapy in localized resectable intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. Cancer, 39, 89-97, 1977.

- Ortiz. J.P., Picon, A.D.? Costa, J.A., Primary lymphoma of small intestine. Case report of a 10 year old boy. Act. Gastr L. 6, 89-93, 1974.

- Stein, H., Lennert, K., Parwaresch, M.R., Malignant Lymphomas of B-cell type. Lancet, 1972, II pp. 855-857.

- Stein, H., Kaiserling, E., Lennert, K. Evidence form B-cell origin of reticulum cell sarcoma. Virchow . Arch. A. Path.Anat. Histol. 364, 51-67, 1974.B.

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

S-3-5

La adenopatía enviada mostraba diferente imagen según las zonas. Parte de la misma tenía una imagen nodular y la mayor parte la habia perdido, entendiéndose que tiene sustitución total parenquimatosa por una neoplasia linfoide, que es la responsable de la arquitectura descrita. La celularidad es predominantemente blástica, de elementos de núcleo redondo con nucleolos perifericos en su mayoria. En zonas las atipias celulares son marcadas por lo que se pierde en parte la caracterización citológica descrita. En las zonas de apariencia nodular se entremezclan con otros elementos más pequeños de núcleo irregular y más cantidad de citoplasma, así como células alargadas de habito histiocitario.

Con la microscopia electronica los elementos de mayor tamaño tienen una morfologia blástica atipica de células centroblasticas que conservan un citoplasma con ribosomas, sin retículo o parcial polarización mitocondrial. El núcleo tiene muy escasa cromatina marginada y nucleolos llamativos múltiples periferico y/o centrales. Los centrocitos son solo ocasionales y las células dendríticas muy escasas.

DIAGNOSTICO: Linfoma centroblastico hecho sobre un linfoma nodular.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: Linoma inmunoblastico.

COMENTARIOS:

Este tumor pertenece a las neoplasias originadas en los centros claros a partir de las células blásticas de los mismos, centroblastos o large non cleaved follicular center cells, como lo demuestran los caracteres morfológicos ópticos y electronicos. Es su cáracter blástico el que hace incluiboe a estos tumores dentro de los linfomas de alto grado de malignidad. Las zonas nodulares que persisten, son vestigio de un linfoma previo de centros claros, de arquitectura nodular, constituido por tanto por centroblastos y centrocitos (small cleaved cells). Dicha doble citología y arquitectura presupone un mejor pronostico por lo que se incluye dentro de los linfomas de bajo grado de malignidad.

La diferencia morfológica habria que establecerla con un linfoma inmunoblastico. Ambos son difusos, ambos blásticos y en ocasiones resulta di-

FUNDACION JIMENEZ DIAZ
CLINICA DE NUESTRA SEÑORA DE LA CONCEPCION

CIUDAD UNIVERSITARIA
AV. REYES CATOLICOS, 2
TELEF. 244 16 00 - MADRID

ficil señalar las diferencias celulares individuales que serían; mayor citoplasma y nucleolos de tendencia central en el inmunoblasto o menor citoplasma y nucleolos marginados en el centroblasto. Asimismo con la electronica el centroblasto muestra citoplasma con ribosomas y sin retículo rugoso y el inmunoblasto decrece sus ribosomas y forma un reticulo rugoso mayor o menor, pero siempre existente.

En cuanto a la clínica ambos son de curso corto y grave, aunque responden bien a las terapias instauradas. La frecuencia del inmunoblastico es mayor, y ambos se incluyen en los llamados linfomas histiociticos.

Bibliografia:

- Kaiserling, e., "Non hodgkin Lymphome". Ed. Gustav Fischer. Verlag. Stuttart. New York. 1977.

- Lennert. K. , Los centresgerminativos y sus tumores. Patologia Extr. VII 7, 81-88, 1974.

- Lennert, K.- Follicular Lymphome. A tumor of the germinal centers. In Malignant diseases of the hematopoietic System. Gann Monograph. 15, 217-237. 1973.

- Levine, G.D., Dorfman, R.F.- Nodular lymphoma. An ultrastructural study of its relatioship to germinal centrers and correlation of ligh and electron microscopic findings. Cancer (Philad.) 35, 148-164, 1975.

- Lukes, R.J., Collins, R.D., Inmunologic caracterization of human malignant lymphomas. Cancer, 34, 1488-1503, 1973.