

COMPENDIO DE HEMATOLOGIA

(Continuación)

Diagnóstico

El cuadro clínico suele ser tan típico que es suficiente para sentar un diagnóstico de probabilidad, que de todos modos sólo puede establecerse con certeza después de los exámenes hematológicos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse en las formas leucémicas con las reacciones leucemoides de las enfermedades infecciosas, y en las formas aleucémicas con las aleucias hemorrágicas. En las reacciones leucemoides las alteraciones cualitativas leucocitarias no suelen ser de igual cuantía que las que se presentan en las leucemias agudas, pues las formas inmaduras se hallan en mucho menor número, y en cuanto a las aleucias hemorrágicas puede recurrirse en los casos más confusos al examen de la médula ósea previa trepanación del esternón y de la tibia. De esta manera se observa que existe notable proliferación leucocitaria cuando se trata de leucemias agudas y atrofia y degeneración grasa cuando nos hallamos en presencia de una aleucia.

2. Formas crónicas

Según el sistema que se halle afectado distinguiremos dos formas: mieloide y linfoide y luego añadiremos algunas palabras referentes a las pretendidas leucemias mixtas.

a. Leucemia mieloide

La enfermedad se presenta en todas las edades, pero sobre todo entre los 20 - 40 años y tiene una no muy marcada preferencia por el sexo masculino.

En cuanto a su frecuencia no es seguramente una enfermedad común, pero se observa en muchas más ocasiones que la leu-

cemia linfoide. Según la estadística de Grawitz de cada 100 leucemias 65 serían mieloides y según Bécélère más del 90 % serían de este último tipo.

Sintomatología

La enfermedad comienza de modo tan insidioso que cuando nos vemos en presencia de un leucémico el proceso lleva ya largo tiempo de existencia. Como dice muy bien Hirschfeld todavía no se ha estudiado una leucemia mieloide desde su iniciación. La mayor parte de los leucémicos acuden al médico a consecuencia del notable aumento de volumen del bazo, otros sólo acusan molestias abdominales vagas sin haberse dado cuenta de la tumoración esplénica, en fin, en ocasiones son los síntomas generales de adelgazamiento, inapetencia, debilidad, etc. los que deciden al enfermo a someterse a la revisión médica.

El síntoma más constante es la esplenomegalia, pues son excepcionales los casos en los que la tumefacción del bazo es insignificante (enfermos de Litten, Studer, Naegeli, Domarus). De ordinario el aumento de volumen del órgano es extraordinario, pues puede llegar hasta el pubis y rebasar notablemente la línea media. La forma se halla conservada (persistencia de la escotadura), la superficie es lisa y la consistencia dura, pudiendo desplazarse el tumor dentro de límites no muy amplios, especialmente haciendo cambiar de posición al enfermo. Generalmente no existen dolores espontáneos, pues los enfermos sólo acusan sensación de peso, ni tampoco la palpación es dolorosa. Únicamente cuando se desarrolla una periesplenitis y sobre todo cuando se producen infartos esplénicos los fenómenos dolorosos son tan acusados que pueden hacer pensar en una peritonitis.

En cambio los ganglios no suelen presentar alteraciones, siendo muy raro que algunos de ellos se encuentren notablemente tumefactos. Más frecuente es, sin embargo, que exista micropoliodenopatía. Todos estos casos suelen ser de mayor gravedad pues significan una mayor difusión de las lesiones.

Las alteraciones correspondientes a los huesos pueden manifestarse en algunos casos por dolores, especialmente del esternón y de la tibia.

Estas alteraciones de los órganos hemopoiéticos pueden acom-

pañarse de fenómenos hemorrágicos, que de todos modos no son nunca tan marcados como en las leucemias agudas. Son frecuentes, sin embargo, las epistaxis y las gingivorragias rebeldes después de la extracción de algún diente, así como las metrorragias en las mujeres. Los hematomas de los músculos, de los que se han publicado algunos casos, más que de la diatesis hemorrágica dependen de la existencia de lesiones leucémicas intermusculares. (Frugoni).

Aparte de esta sintomatología, que puede considerarse como fundamental, encuéntrase otros muchos fenómenos a cargo de diferentes sistemas y aparatos, que dependen, unas veces de la existencia de proliferaciones leucémicas, otras de alteraciones circulatorias o nerviosas determinadas mecánicamente, en fin, en ocasiones, son consecuencia de hemorragias.

A diferencia de lo que ocurre en las leucemias linfoides las *alteraciones cutáneas* son excepcionales en las leucemias mieloides, y es en verdad raro encontrar nódulos formados por proliferaciones celulares del dermis. Poca mención merecen también los fenómenos correspondientes al *aparato respiratorio*, siendo de notar, aparte de las estenosis provocadas por neoformaciones leucémicas (Hirschfeld), las bronquitis y sobre todo la frecuente presencia de lesiones tuberculosas pulmonares.

Los síntomas a cargo del *aparato circulatorio* suelen consistir sobre todo, en edemas de los miembros inferiores o en ascitis, imputables al obstáculo que para la circulación representa el gran tumor esplénico. Aparte de estos síntomas es posible encontrar en el corazón y vasos los soplos dependientes de la anemia, cuando ésta es muy considerable.

De las alteraciones del *aparato digestivo* son de notar la aquilia gástrica; encontrada en algunos casos (Ellermann), los vómitos, las diarreas y sobre todo el aumento de volumen del hígado que se palpa duro rebasando la arcada costal.

Los fenómenos del *sistema nervioso* se refieren casi siempre a síntomas generales de dolor de cabeza, mareos, insomnios, siendo menos frecuentes los trastornos psíquicos. En ocasiones se ha observado alteraciones degenerativas de los cordones medulares análogas a las halladas en la anemia perniciosa, así como la existencia de trastornos imputables al desarrollo de proliferaciones leucémicas

en los centros nerviosos o a hemorragias dependientes de la diatesis (hemiplegia, afasia).

En cuanto a los *órganos de los sentidos* hay que mencionar la llamada retinitis leucémica (Liebreich), consistente en palidez notable del fondo del ojo, que aparece amarillento o anaranjado. De todos modos no se trata de un síntoma frecuente, no siéndolo tampoco la aparición en la retina de nódulos blancos prominentes debidos a proliferaciones leucémicas. En algunos casos se ha señalado también la sordera imputable a esta última causa o a la existencia de hemorragias.

De la sintomatología del *aparato sexual* debe citarse en el hombre el priapismo, fenómeno de todos modos no muy frecuente, que en unos casos es consecuencia de la compresión ejercida sobre los vasos y nervios por el tumor esplénico y en otros es originada por trombosis de los cuerpos cavernosos. En la mujer obsérvase trastornos menstruales que en ocasiones se manifiestan por amenorreas y otras veces por menorragias o metrorragias.

Por lo que al *metabolismo* se refiere recordaremos especialmente el de los cuerpos purínicos. Dada la gran destrucción de leucocitos que tiene lugar en las leucemias no es de extrañar que exista un aumento de esos cuerpos en la sangre y en la orina. Según Scherrer y otros autores también sería anormalmente elevada la eliminación de bases xantínicas, habiendo hecho notar Bondzynski y Gottlieb que tal eliminación se halla particularmente exagerada en los casos en que la cantidad de ácido úrico de la orina no se halla aumentada.

Finalmente diremos algunas palabras del comportamiento de la *temperatura*, la cual, aunque en la mayor parte de los casos se mantiene normal durante todo el curso de la enfermedad, puede presentar, en ciertos enfermos, alteraciones consistentes en períodos febriles que algunas veces corresponden a una agravación de los restantes síntomas. Particular mención merece un caso de Hayek en el cual los períodos apiréticos alternaban con períodos febriles (temperaturas incluso superiores a 40°), sin que en la autopsia pudiera encontrarse ninguna lesión sobreañadida que justificara estas oscilaciones térmicas.

Cuadro hemático.

Puede considerarse como regla que en las leucemias mieloides crónicas el número de leucocitos se halla extraordinariamente aumentado. De ordinario las cifras oscilan entre 200 y 300 mil elementos, pero también existen casos con número superior al millón (un enfermo de Castellano entre otros). En cambio son más raras las leucemias mieloides que evolucionan con cifras de 20 a 30.000 elementos (forma subleucémicas) o incluso con número normal o subnormal (formas aleucémicas).

Exceptuadas las formas aleucémicas en las que algunas veces la única alteración cualitativa consiste en la presencia, no constante, de algunos mielocitos, en los restantes casos la sangre se halla invadida por numerosos elementos leucocitarios inmaduros que permiten establecer fácilmente el diagnóstico.

Tales elementos inmaduros son mieloblastos, promielocitos, mielocitos y metamielocitos neutrófilos y eosinófilos con los caracteres ya conocidos. Al contrario de lo que ocurre en las leucemias agudas, los mieloblastos suelen ser relativamente escasos y apenas alcanzan proporciones superiores al 5 %, siendo tanto más abundantes cuanto mayor gravedad ofrece el proceso.

Mucho más numerosos son los promielocitos, mielocitos y metamielocitos, siendo de notar que muchos de estos elementos, e igualmente algunos mieloblastos, en lugar de presentar un núcleo de forma regular exhiben lobulaciones anormales o contornos de trébol (formas de Rieder o dismorfocariocitos mieloides). Indicaremos además que la maduración del protoplasma y del núcleo de todos estos elementos no suele verificarse paralelamente y así se observa, por ejemplo, corpúsculos con núcleo mielocítico pero con protoplasma basófilo, mientras que en otras células la formación de granulaciones neutrófilas se halla ya muy desarrollada a pesar de que el núcleo conserva los caracteres propios del núcleo de los mieloblastos, todo lo cual constituye un obstáculo, a veces insuperable, para la clasificación de un determinado elemento.

También los elementos maduros neutrófilos o sean los polimorfonucleados suelen ser muy numerosos (especialmente considerando las cifras absolutas) y muchos de ellos presentan alteraciones consistentes en ausencia, escasa tinción, aumento de grosor o excesiva colorabilidad de las granulaciones.

Las formas maduras e inmaduras de leucocitos eosinófilos, así como los granulocitos basófilos suelen ser bastante abundantes (sobre todo por lo que se refiere a las cifras absolutas), como ya tuvo ocasión de observar Ehrlich. Algunos casos se caracterizan, sin embargo, por la escasez o ausencia de tales elementos (procesos de mal pronóstico), pero en otros hállase, en cambio, una enorme cantidad de eosinófilos (73,6 % en un enfermo de Giffin) o de basófilos (56,4 % en un caso de Joachim). A la presencia de abundantes eosinófilos débese la formación de cristales de Charcot - Leyden que tiene lugar muy frecuentemente en la sangre de los leucémicos.

Antes de pasar a ocuparnos de las alteraciones referentes a los otros tipos normales de leucocitos (linfocitos y monocitos) vamos a dedicar algunas palabras a los especiales elementos que Franco y Ferrata han descrito en la sangre de los leucémicos con el nombre de hemohistioblastos. Tales elementos, indudablemente vistos por otros autores antes que por Ferrata, pero bien descritos por este autor, se caracterizan por su gran tamaño, por poseer un núcleo redondo con cromatina en esponja, provisto de nucleolos que el método de Giemsa tiñe en azul, y por su protoplasma basófilo, de contorno desgarrado, con granulaciones y filamentos azurófilos. Según el autor citado serían elementos del sistema retículoendotelial que se desprenden de sus congéneres y pasan a la circulación. El protoplasma de los corpúsculos mencionados podría, en opinión de Ferrata, elaborar granulaciones neutrófilas o eosinófilas, sin que por ello lleguen a modificarse fundamentalmente los caracteres propios del núcleo, es decir, nos hallaríamos ante un fenómeno consistente en la capacidad que patológicamente adquirirían las células del sistema retículoendotelial de originar directamente formas atípicas de neutrófilos o eosinófilos, sin pasar antes por fases inmaduras propiamente mieloides (mieloblastos - promielocitos). Esta opinión ha sido muy discutida y no son pocos los hematólogos que piensan se trata de figuras degenerativas de elementos comunes.

Por lo que a los linfocitos se refiere en las leucemias mieloides no se encuentran alteraciones cualitativas y en cuanto a su cantidad, si bien la cifra relativa es bajísima, el número absoluto oscila entre límites normales. Sólo en los casos de mal pronóstico con alteraciones ganglionares extensas puede encontrarse una real disminución de tales elementos.

Por último el hallazgo de monocitos en las leucemias mieloides constituye una rareza, de tal modo que incluso las cifras absolutas de tales elementos se halla disminuida. Este fenómeno nos parece una prueba más en favor del origen de los monocitos en el sistema retículoendotelial, pues estando patológicamente desviada hacia una diferenciación mieloide la función citogenética de sus células, se comprende que apenas se formen aquellos elementos que representan la fase final de su diferenciación fisiológica, esto es, los monocitos.

Glóbulos rojos. Las alteraciones que experimentan los hematíes suelen ser mucho menos marcadas que en las leucemias agudas. En los primeros períodos de la enfermedad el número no sufre grave disminución, siendo muy frecuente hallar cifras apenas inferiores a las normales. A pesar de ello es muy común encontrar elementos policromatófilos, así como eritroblastos en diferentes momentos de maduración.

Sólo en períodos más avanzados, cuando los enfermos se hallan caquécticos, puede observarse una anemia de grado medio (2 a 3.000.000 de hematíes) con un descenso de hemoglobina más marcado (valor globular inferior a la unidad). En tales casos las modificaciones cuantitativas se acompañan de alteraciones cualitativas consistentes en anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia y presencia de hematíes nucleados y con restos de núcleos. Un fenómeno curioso es que tales alteraciones de la serie roja se presentan mucho más frecuentemente en las formas aleucémicas, hasta el punto de que lo que constituye la excepción en las formas con gran cantidad de leucocitos en la sangre, es la regla en las formas que se caracterizan por número normal o subnormal de glóbulos blancos.

En cambio se han publicado otros casos, principalmente uno de De Guglielmo, en los que en vez de anemia existía policitemia, acompañada de enorme cantidad de formas inmaduras (eritroleucemias).

Plaquetas. Ordinariamente las plaquetas se encuentran en número aumentado, presentando además moderadas alteraciones cualitativas (aumento de tamaño). Algunos autores (Schwarz, Naegeli, etc.) han señalado también la existencia en la circulación de las células madres de las plaquetas, esto es, de megacariocitos o de trozos grandes de protoplasma de estos elementos en función plaquetoge-

nética (plaquetemia de De Guglielmo).

Propiedades físicas y químicas. Pocas son las determinaciones practicadas para fijar si existe un aumento o disminución de la cantidad de sangre, pero según las investigaciones de Kämmerer y Waldmann se encontraría en algunos casos un aumento evidente. La viscosidad de la sangre total se halla exagerada, fenómeno que depende de la elevada cantidad de leucocitos, pues la viscosidad, así como el peso específico y la cantidad de albúmina del suero se halla disminuida. La coagulación no experimenta alteraciones constantes, pero según Hirschfeld, Weiss, Schulz y Benecke realízase más rápidamente que de ordinario incluso en los casos en que existe diatesis hemorrágica (Benecke).

Curso

La enfermedad evoluciona en años y aunque siempre termina por la muerte consíguese mediante los tratamientos apropiados, remisiones, que también pueden ser espontáneas, y que prolongan la vida de los pacientes. Como caso de larga duración recordaremos el enfermo de Kohn que todavía vivía 25 años después de iniciado el proceso. La muerte tiene lugar por caquexia o más comúnmente a consecuencia de infecciones intercurrentes (tuberculosis, infecciones agudas). Por lo que se refiere a las infecciones agudas debe recordarse que pueden modificar de modo muy interesante el curso de la leucemia. En unos casos, bastante numerosos en la literatura, la infección da lugar a una aparente curación de la leucemia. La esplenomegalia se reduce considerablemente y las formas inmaduras leucocitarias que se hallan en la sangre disminuyen considerablemente y casi llegan a desaparecer. Desgraciadamente estas remisiones son breves y poco tiempo después la enfermedad reanuda su curso. En cambio, en otros casos, (nosotros hemos publicado dos) la infección (en nuestros casos la gripe), ejerce una influencia opuesta y la leucemia que se desarrollaba crónicamente se transforma en aguda con la sintomatología clínica y hemática propia de estas formas. Esta transformación no sólo puede ser originada por las infecciones sino que también se ha observado en algunos casos espontáneamente (van der Wey) o a consecuencia del tratamiento asenical (Türk) o por rayos X.

Anatomía e histología patológicas

En la sangre de los cadáveres es posible encontrar, en algunas ocasiones, las particularidades características por las cuales Virchow llegó al conocimiento de la enfermedad. Tanto en el corazón, como en los grandes vasos, hállanse coágulos blancos, amarillentos o verdosos que se desmenuzan fácilmente a la presión y que semejan pus consistente. Tanto la superficie del corazón como las meninges, dice Virchow, hállanse cubiertas de cordones amarillentos y especialmente la venas dan la impresión de conductos llenos de pus.

En los órganos hemopoiéticos es donde se encuentran, como era de esperar, las alteraciones más notables. El *bazo*, enormemente aumentado de volumen, muestra al corte coloración roja carne uniforme, destacándose estrías blanquecinas debidas a las trabéculas, pero no a los folículos que, como luego diremos, han desaparecido. Los *ganglios* aparecen rosados y no es raro que, sobre todo en algunas regiones, se hallen aumentados de volumen. En fin, la *médula ósea* muestra en toda su extensión y más rara vez en forma de islotes, coloración grisácea o grisáceo-amarillenta (médula pioide de Neumann). Las trabéculas óseas se han reabsorbido y es posible obtener grandes trozos de médula que incluso pueden seccionarse con el microtomo de congelación. Son rarísimos los casos en que se produce un fenómeno opuesto de osteoesclerosis con invasión de la luz del hueso por numerosas trabéculas entre las cuales se aloja una substancia de tipo fibroso.

Interesantes son también las alteraciones que pueden encontrarse en otros órganos (*hígado, riñones, aparato digestivo, centros nerviosos*, etc.) las cuales consisten unas veces en lesiones de tipo hemorrágico y otras en modificaciones del aspecto de las vísceras ocasionadas por proliferaciones leucémicas que alteran notablemente el dibujo del corte del órgano en que se desarrollan.

El *examen microscópico* de tales proliferaciones muestra que en la *médula ósea* se extienden difusamente, mientras que en los restantes órganos es posible reconocer, en muchos casos, la manera como se inicia y difunde la neoformación. Ya en otro lugar hemos indicado que la formación de los focos mieloides leucémicos extramedulares se desarrolla a expensas de las células del sistema retículoendotelial, las cuales recobran la capacidad que tienen en el feto de formar elementos mieloides. Esta capacidad no es otra cosa que la

conservación de la pluricitogenia propia del mesenquima embrionario, ya que el sistema retículoendotelial puede considerarse como un mesenquima persistente.

Por tanto en el *bazo* las proliferaciones leucémicas comienzan en la pulpa y a medida que crecen van ahogando los folículos que terminan por desaparecer (1). También en los *ganglios* ocurre el mismo fenómeno, siendo las células reticuladas interfoliculares las que dan origen a las proliferaciones. De todos modos la invasión de los folículos no es exclusivamente periférica, sino que también la transformación mielóide puede partir del centro a expensas de los elementos reticulares muy abundantes en los centros germinativos (2). De todos modos debemos indicar que no todos los ganglios se hallan alterados, encontrándose muchos de ellos con estructura normal y con centros germinativos en plena actividad linfoide compensadora.

En el *hígado* las neoformaciones tienen dos orígenes: uno, como observó por primera vez Schmidt, en las células endoteliales de los capilares intralobulillares, que se desprenden y por sucesivas multiplicaciones y maduraciones llegan a formar, dentro de los capilares dilatados, a modo de nidos de elementos en maduración mielóide, entre los cuales se constituye un retículo análogo al de los órganos hemopoiéticos (Meyer y Heineke) (Figs. 42 y 43). El segundo origen es a expensas de las células adventiciales (Marchand) existentes a lo largo de los vasos de los espacios porta, alrededor de los cuales se forman proliferaciones difusas.

Análogo origen perivascular tienen las neoformaciones que aparecen en los *riñones*, *suprarrenales*, *centros nerviosos*, etc. donde se forman a modo de manguitos en torno de los vasos.

El estudio citológico de las proliferaciones leucémicas demuestra que están constituidas por numerosos elementos inmaduros y maduros de las series neutrófila y eosinófila y aun basófila, dominando, de ordinario, aquellos tipos de glóbulos que predominan en la sangre circulante.

(1) Como la arquitectura de las lesiones es semejante en las leucemias crónicas mieloides y en las leucemias agudas remitimos al lector a las figuras que ilustran el capítulo dedicado a estas formas

(2) En algunos de nuestros estudios sobre las funciones del sistema retículoendotelial hemos podido observar que los granos de tinta china se acumulan en células reticulares existentes en los centros germinativos de los folículos (fig 9).

Los elementos correspondientes a la maduración de la serie hemoglobínica encuéntrase más o menos representados, según los casos. Unas veces hállanse en la médula ósea en proporción más o menos normal, pero otras faltan casi totalmente y entonces pueden desarrollarse en el bazo y más rara vez en los ganglios, nidos eritroblásticos compensadores. Recordaremos también que es precisamente en las formas aleucémicas donde esta participación eritroblástica es más intensa (Weil y Clerc, Vaquez y Aubertin, Hirschfeld).

Diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia mieloide crónica es fácil y pue-

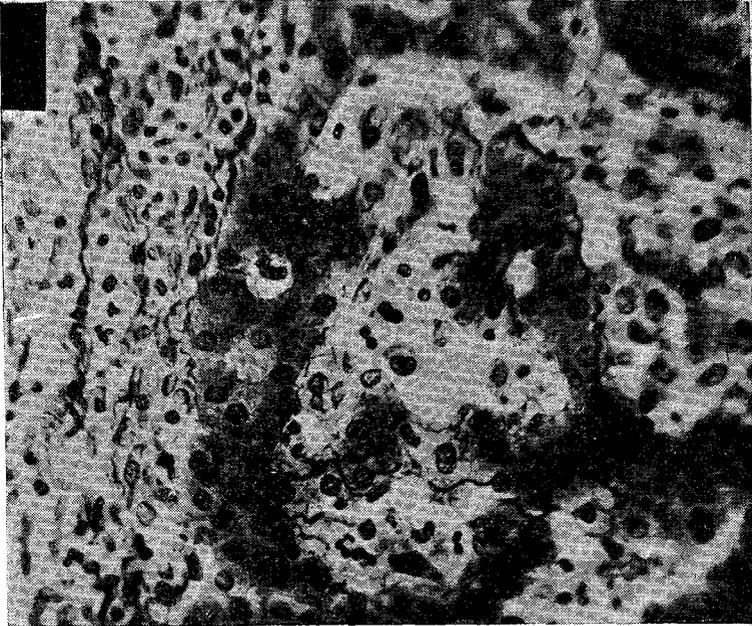


Fig. 42 — Hígado. Transformación mieloide intracapsular con predominio de elementos grandes todavía poco diferenciados. Obj. 8 mm. Oc. 8 × Fuelle 500.

de ya sospecharse teniendo en cuenta la sintomatología, pues son muy pocos los procesos que se acompañan de una esplenomegalia tan considerable. El examen hemático disipa toda duda cuando se trata de formas leucémicas con invasión de la sangre por elementos inmaduros numerosos, pero en las formas aleucémicas, que en ocasiones no presentan de anormal otra cosa que algunos mielocitos,

es necesario, como propone Hirschfeld, realizar el examen del jugo esplénico obtenido por punción.

De esta manera es posible darse cuenta de la intensa transformación mieloide experimentada por el bazo, que permite eliminar que se trate de otros procesos que por su sintomatología podrían prestarse a confusión, entre los cuales recordaremos, especialmente, la enfermedad de Banti.

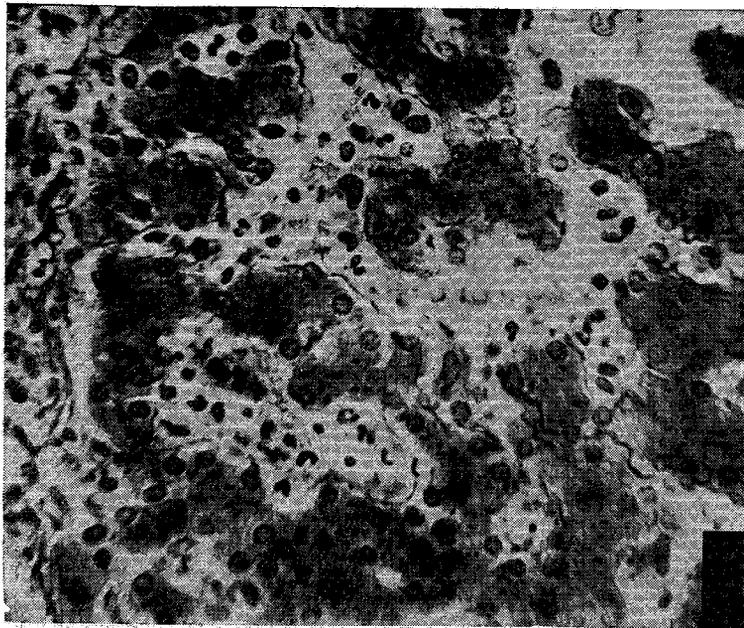


Fig. 43 — Hígado. Transformación mieloide intracapilar con predominio de metamielocitos y granulocitos neutrófilos. Obj. 8 mm. Oc. 8 × Fuelle 500.

b. Leucemia linfoide

La leucemia linfoide que, como hemos indicado antes, es más rara que la mieloide, se presenta en todas las edades, si bien es más frecuente, según Hirschfeld, a partir de los 50 años, en cuyo caso la enfermedad evoluciona lentamente y con carácter relativamente benigno.

Sintomatología

El síntoma más constante y característico es el aumento de volumen de los ganglios. Ordinariamente todo el sistema ganglionar

se halla hipertrofiado encontrándose ganglios incluso en lugares donde normalmente no se palpan (nuca, región mastoidea, codo, etc.). Comúnmente los enfermos acuden al médico debido a que principalmente los ganglios de alguna región o regiones, sobre todo los cervicales, axilares e inguinales, adquieren un crecimiento notable, provocando, según la región en que asientan, dificultades de los movimientos o trastornos vasculonerviosos por compresión. El crecimiento tiene lugar, de ordinario, de modo bastante lento hasta alcanzar gran tamaño, pero no adquieren adherencias con las regiones vecinas y no suelen fundirse unos ganglios con otros. La consistencia es más bien blanda y elástica y nunca presentan alteraciones regresivas, ni se fistulizan. La palpación profunda, la percusión o el examen radiográfico permite observar que también los ganglios abdominales y mediastínicos se hallan hipertrofiados, habiendo casos en los que la hipertrofia de los ganglios internos es más marcada que la de los superficiales.

El bazo hállase también de ordinario hipertrofiado pero nunca en el grado que se observa en las leucemias mieloides. Casi siempre se trata de un moderado aumento de tamaño y el órgano únicamente rebasa algunos centímetros la arcada costal, mostrándose bastante duro a la palpación. También el hígado suele hallarse de mayor volumen que el normal, en unos casos más que en otros. En cuanto a las alteraciones de los huesos, indicaremos que pueden dar lugar a fenómenos dolorosos, sobre todo a la percusión del esternón o de la tibia.

Estas alteraciones unidas a trastornos del estado general (debilidad, inapetencia, adelgazamiento), que pueden faltar durante una gran parte de la evolución de la enfermedad, y a la presencia de hemorragias nasales, cutáneas, etc., quizás todavía menos frecuentes que en las leucemias mieloides crónicas, constituyen en conjunto el cuadro sindrómico común de las leucemias linfáticas.

Sin embargo, también pueden presentarse cuadros atípicos que constituyen variantes clínicas y anatómopatológicas del tipo anteriormente descrito.

En ocasiones pueden faltar las alteraciones clínicas e incluso histológicas de los ganglios y del bazo y el proceso leucémico queda reducido, según se confirma en la autopsia, a las lesiones de la médula ósea (Pappenheim, Denning Walz). Estas formas que

muy frecuentemente se desarrollan con un cuadro subleucémico o aleucémico evolucionan de ordinario de modo bastante rápido.

En otros casos tampoco se encuentran hipertrofias ganglionares, pero existe esplenomegalia (*leucemias linfoides lienes*). También estas formas suelen ser subleucémicas y aunque Domarus cree que evolucionan lentamente, debemos recordar que a este tipo pertenecía la leucemia linfoide subaguda a que nos hemos referido en la página 217.

Una tercera variante es la llamada por Béhier *forma gastrointestinal*, pero esta forma más que una variante clínica es una variante anatómopatológica, pues no suele dar en vida otros síntomas digestivos que los que comúnmente se presentan en las leucemias linfoides típicas (inapetencia, náuseas, sensación de peso, irregularidad de las deposiciones). En ocasiones, sin embargo, puede observarse hemorragias, debidas a la ulceración de las lesiones provocada por la acción mecánica de los alimentos sobre las mucosas alteradas.

Otra variante todavía de mayor importancia es la *forma cutánea*, en la cual, como su nombre indica, se desarrollan neoformaciones leucémicas en la piel. En muchos enfermos estas alteraciones se acompañan de hipertrofias ganglionares, pero existen casos, descritos por Hirschfeld, en los que la única sintomatología es la cutánea.

En tales casos, como nosotros también hemos tenido ocasión de comprobar en un enfermo de la clínica de Covisa y Bejarano, son más frecuentes las formas subleucémicas o aleucémicas.

Las proliferaciones aleucémicas cutáneas pueden presentarse de dos modos: la forma difusa, constituyendo la llamada *lymphadenosis cutis universelle* observada primeramente por Riehl y que se presenta como una eritrodermia infiltrante descamativa muy pruriginosa que se extiende por toda la piel del cuerpo que aparece dura como la piel de un elefante, y la forma circunscrita (Kaposi, Kreibich, Pinkus, Arndt, etc.), más frecuente, que asienta la mayor parte de las veces en la cabeza y en el rostro donde se forman masas tumoroides duras que pueden a modo de salchichas o constituyen placas redondas de superficie lisa y color rojo obscuro o castaño amarillento. (Fig. 44).

Algunos dermatólogos franceses, así como Pelagatti y Linsler creen que esta forma cutánea tendría relaciones con la micosis fun-

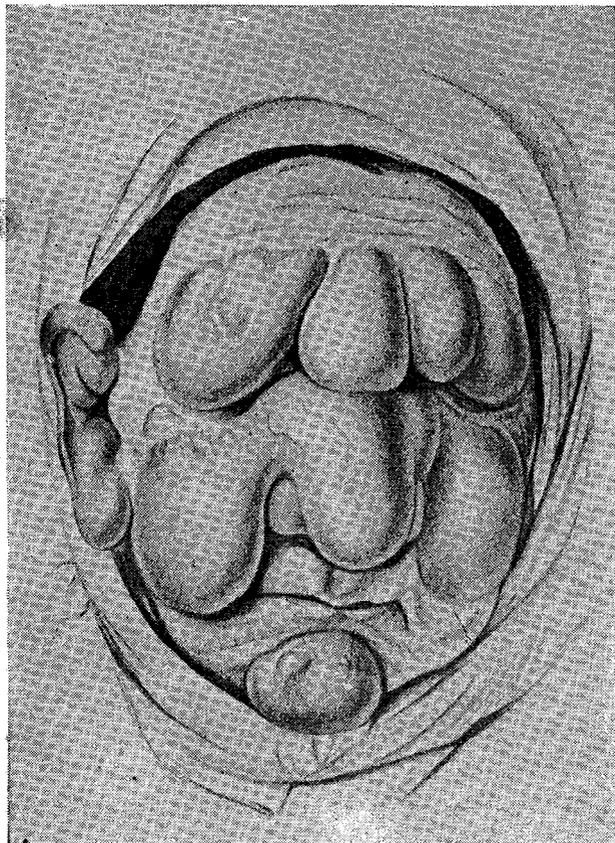


Fig. 44 — Leuzemia linfática cutánea. (Según Kreibich.)

goide, pero esta opinión es rechazada por otros muchos autores. (1)

Las proliferaciones leucémicas pueden también presentar otras

(1) Aparte de estas alteraciones de la piel debidas a las proliferaciones leucémicas, puede observarse otros síntomas cutáneos no específicos de las leucemias linfoides, pero que aparecen con mucha frecuencia en esta enfermedad. Tales son el prurito, algunas veces muy precoz, la urticaria, las hemorragias, enfin el llamado *prurigo lymphatica*, consistente en el desarrollo de numerosos nodulillos con pequeñas vesículas que se extienden por todo el cuerpo y que producen gran picor. Estas alteraciones cutáneas no específicas son las que Audry ha denominado leucémides.

localizaciones, entre las cuales merecen citarse las amígdalas y especialmente las glándulas lagrimales y las salivares que se tumefactan simétricamente constituyendo el denominado *síndrome de Mikulicz*. También en los centros nerviosos es posible encontrar lesiones, pero es muy raro que puedan dar lugar a manifestaciones clínicas.

Finalmente y como alteraciones de otro orden mencionaremos los edemas causados por la compresión de los vasos, el priapismo, debido a la trombosis de los cuerpos cavernosos, en fin las modificaciones del metabolismo que son del mismo tipo que las señaladas al ocuparnos de las leucemias mieloides.

En cuanto a la temperatura, suele ser normal, pero en los períodos avanzados no es raro que se produzcan brotes febriles que se acompañan de agravación de los restantes síntomas y que en ocasiones se deben a infecciones intercurrentes muy frecuentes en estos enfermos.

Cuadro hemático

De ordinario el número total de glóbulos blancos se halla extraordinariamente elevado, oscilando comúnmente alrededor de 300.000 elementos, si bien se han citado casos en que tal cifra superó al millón (Cabot). Por el contrario, también son bastante comunes las formas subleucémicas con 20-30.000 leucocitos e incluso con número normal, siendo más raro que la cifra se halle notablemente descendida (1.800 en un enfermo de Hirschfeld). De todos modos es muy posible, como piensa Hirschfeld, que en muchos casos la invasión linfocitaria de la sangre sea precedida de un estado subleucémico o aleucémico.

La proporción de los diversos tipos de leucocitos, es decir la fórmula leucocitaria, experimenta notables modificaciones, sobre todo cuando se trata de formas con elevado número de leucocitos en la sangre. En tales casos la casi totalidad de los elementos está constituida por linfocitos, siendo necesario recorrer buen número de campos microscópicos para encontrar algún monocito o algún corpúsculo de la serie granulosa. Es de notar que en ocasiones se encuentran algunos mielocitos, interpretándose este fenómeno de modo análogo a como se explica la presencia de formas inmaduras en las llamadas leucocitosis de irritación. (Pág. 199).

Los corpúsculos linfoides existentes en la sangre de estos leucémicos pertenecen a tres categorías: linfoblastos, prolinfocitos (Ferrata) y linfocitos adultos.

Los linfoblastos, con los caracteres morfológicos descritos en otro lugar, suelen aparecer en pequeño número, pero en algunos casos de curso rápido pueden llegar a constituir más del 50 % de los elementos.

Los llamados prolinfocitos por Ferrata, autor que los considera como elementos jóvenes propios de la periferia de los folículos, son, por el contrario, muy numerosos. Trátase de elementos muy pequeños con núcleo obscuro y protoplasma tan escaso que producen la impresión de núcleos libres.

Finalmente, los linfocitos adultos son los que comúnmente se hallan en proporción mayor y muchos de ellos ofrecen algunas particularidades que los diferencian de los linfocitos normales. En primer término señalaremos la frecuencia con que el núcleo de tales elementos presenta en vez de la forma redonda o ligeramente escotada normal, figuras lobuladas o mamelones a modo de pseudópodos (células de Rieder o dismorfocariocitos linfocíticos). En otros elementos la diferencia radica en la estructura nuclear, que se presenta menos paquicromática; enfin Naegeli ha señalado que en el protoplasma de los linfocitos de los leucémicos es más raro hallar granulaciones azurófilas que cuando se trata de linfocitos normales, siendo la evolución de la enfermedad tanto más maligna cuanto menor es la proporción de linfocitos provistos de las mencionadas granulaciones.

Muy característico de las leucemias linfoides son los llamados grumos de Gumprecht consistentes en masas de contorno irregular teñidas en rojo violeta claro por el método de Giemsa y que representan elementos destruidos en los que protoplasma y núcleo se han fundido en una masa sin estructura. Gumprecht supone que tales formaciones son un signo de que en la misma circulación se destruyen los linfocitos, mientras que Askanazy mantiene que se trata de productos artificiales originados por la maniobra del *frottis*, pues no se hallan en las preparaciones de sangre fresca. Finalmente, Spuler y Schittenhelm emiten una interpretación mixta pues aunque también consideran a los grumos de Gumprecht como pro-

ductos artificiales creen que los elementos que tan fácilmente se destruyen serían corpúsculos con núcleo picnótico, es decir elementos en vías de degeneración.

Algunos autores han señalado también la presencia de células cianófilas (*Plasmazellen*) en la sangre circulante, en ciertos casos tan numerosas que pueden llegar a justificar el nombre de leucemia de células plasmáticas con que han sido descritos varios casos (Gluzinski y Reichenstein, etc.).

En las formas con número aproximadamente normal de elementos habría que diferenciar dos tipos: en uno de ellos la proporción de linfocitos es muy elevada (hasta el 80 o más por 100), en otro la fórmula leucocitaria oscila entre límites aproximadamente normales. Hirschfeld propone denominar al primero forma subleucémica reservando el nombre de forma aleucémica para el segundo. Lo que todavía no está bien establecido es si en las formas subleucémicas y sobre todo en las aleucémicas existen también las modificaciones cualitativas de los linfocitos antes indicadas. Según nuestra experiencia las células de Rieder linfocíticas se presentan también en tales casos con tan gran constancia que pueden constituir un signo diagnóstico muy importante en los casos dudosos.

Glóbulos rojos. Los elementos de la serie roja también pueden experimentar alteraciones. De ordinario en la primera época se encuentran cifras normales de hematíes y de hemoglobina, pero cuando el proceso se halla en estado avanzado puede presentarse intensa anemia acompañada de alteraciones cualitativas de los hematíes, tales como anisocitosis, policromatofilia, existencia de eritroblastos, etc. Es de notar que los eritroblastos también llegan a observarse en algunos casos con cifras normales de hematíes y entonces su presencia tendría la misma significación que la aparición de mielocitos, es decir se trataría de una eritroblastosis de irritación. Muy raro es que la anemia sea precoz y a este respecto merece citarse un enfermo de Naunyn en el cual la anemia se presentó antes que las alteraciones linfocitarias.

Plaquetas. Por lo que a las plaquetas se refiere faltan investigaciones sistemáticas, pero parece que de ordinario hallaríase disminuido su número.

Curso

La enfermedad evoluciona generalmente en tres a cinco años y con gran frecuencia los enfermos se sienten bien y son útiles para el trabajo durante bastante tiempo, en especial cuando se trata de formas subleucémicas o aleucémicas. Como casos de larga duración citaremos los de Naegeli (8 años), Hirschfeld (14 años) y uno, al parecer curado, de Tük (11 años).

Los pacientes mueren por caquexia o más frecuentemente por enfermedades intercurrentes (tuberculosis, septicemia, etc.). Al igual que ocurre en las leucemias mieloides obsérvase también en las linfoides que cuando la enfermedad infecciosa no produce la muerte rápida puede provocar una marcada mejoría de los síntomas clínicos, (ganglionares, esplénicos, cutáneos) y hematológicos (tendencia a la normalización de la fórmula leucocitaria.)

Anatomía e histología patológicas

Los *ganglios* muchos de cuyos caracteres han sido ya expuestos al tratar de la sintomatología, aparecen poco adheridos unos con otros y solamente en la axila muestran tendencia a fundirse entre sí. Su color es grisáceo o rosado y al corte se presentan ricos en jugo. Esta misma hipertrofia, en grado variable, se comprueba en las restantes porciones del aparato linfático (timo, amígdalas, folículos solitarios y placas de Peyer del intestino, etc.).

El *bazo* hállase también aumentado de volumen, pero de ordinario moderadamente y su cápsula puede encontrarse más o menos adherida al diafragma o a las paredes abdominales. En opinión de Domarus el aspecto del órgano, al ser cortado, es diferente según su consistencia. Los bazos blandos suelen tener color rojo amarillento sembrado de manchas redondas más claras, hasta del tamaño de arvejas (folículos hipertrofiados). Los bazos duros suelen ser de color homogéneo, aunque en algunos casos también se dibujan los folículos como en el caso anterior.

La *médula ósea* hállase de ordinario totalmente alterada. Su color varía entre el rojo oscuro y el rojo grisáceo claro y su consistencia está aumentada en grado extraordinario. Esta particularidad unida a la rarefacción de las trabéculas de la capa esponjosa del hueso permite que puedan obtenerse grandes trozos de médula ósea todavía con mayor facilidad que cuando se trata de leu-

cemias mieloides. Otras veces, sin embargo, la alteración medular no es total, sino que se presentan islotes separados por médula amarilla, habiendo casos, como el de Fleischer y Penzoldt, en los que toda lesión hállese ausente. De todos modos jamás puede afirmarse con seguridad que falte totalmente la participación medular, dada la imposibilidad de examinar no ya microscópicamente sino macroscópicamente todos los territorios de médula ósea de un cadáver.

El *hígado*, que suele estar aumentado de volumen, presenta de ordinario tanto en la superficie como al corte focos grisáceos hasta del tamaño de una arveja que en algunos puntos aparecen más difusamente extendidos limitando los contornos de los lobulillos.

A estas alteraciones macroscópicas puede añadirse las constituidas por otras localizaciones leucémicas menos frecuentes (cutánea, nerviosa, lagrimal y parotídeas, laríngea, traqueal, pulmonar, etc.), así como las originadas por posibles hemorragias que unas veces son debidas a la diatesis y otras son consecuencia de las lesiones originadas en los vasos por las proliferaciones.

Al *examen microscópico* obsérvase que las neofarmaciones están constituidas por linfocitos y linfoblastos, a los cuales añádense, en algunos casos, células eosinófilas ⁽¹⁾ (Meyer y Heineke, etc.). La disposición y modo cómo se desarrollan las proliferaciones en los diferentes órganos merece una descripción especial.

En el aparato linfático, especialmente en los *ganglios*, es donde las alteraciones suelen ser más notables. La estructura normal de los ganglios, incluso de aquellos que todavía se conservan pequeños, ha desaparecido, habiéndose borrado los límites de la porción cortical y medular, así como los senos linfáticos. Trátase de una masa celular uniforme (alojada en las mallas de un fino retículo) cuyos elementos se colocan en algunos puntos algo más apretadamente, como un residuo de la disposición foliolar. Naegeli dice haber observado la existencia de centros germinativos, pero según la opinión de otros autores esto constituiría una rareza y los linfoblastos, algunos de ellos en mitosis, se hallarían mezclados con los linfocitos o a lo sumo se dispondrían en pequeños grupos. Aparte de estas alteraciones especiales de los ganglios pueden ob-

(1) Recordemos que algunos autores, entre los cuales nos contamos, han podido demostrar la formación de células eosinófilas a expensas de los linfocitos de los tejidos a través de fases de diferenciación que nosotros hemos descrito.

servarse otras dos de diferente orden. Una es la aparentemente paradójal transformación mieloide de algunos ganglios, que se debe a un proceso compensador para suplir la función de la médula ósea alterada, y otra es la aparición de lesiones tuberculosas típicas incluso al lado de alteraciones típicamente leucémicas.

En el *bazo* las proliferaciones leucémicas parten también de los folículos, cuyos límites con la pulpa esplénica en lugar de ser netos, como ocurre normalmente, se hallan borrosos debido a la invasión de aquella por los linfocitos proliferados (Fig. 45), hasta

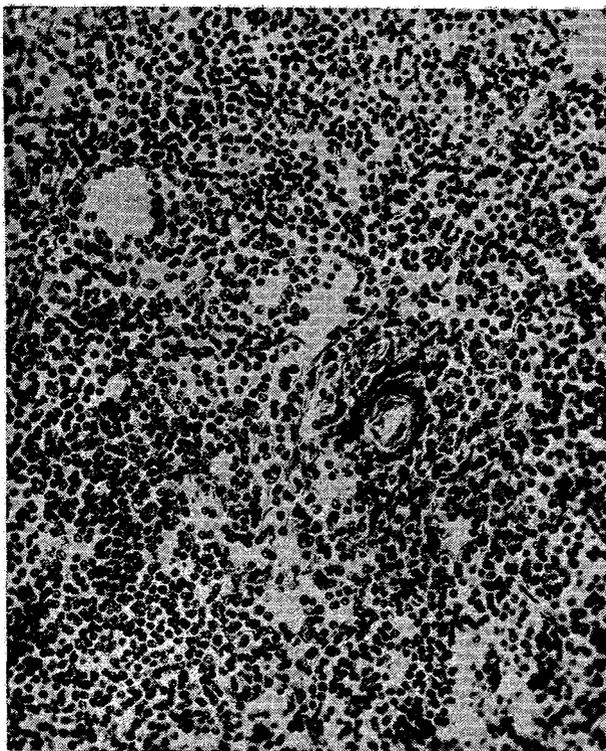


Fig. 45—Bazo. Leucemia linfoide. Obj. 8 mm. Oc. 8 × Fuelle 400.

el punto de que en muchas ocasiones sólo muy difícilmente se reconoce en algunos lugares la disposición sinusal. En ciertos casos y debido a las mismas causas que hemos indicado al describir las

alteraciones ganglionares, es posible encontrar focos más o menos difusos de transformación mieloide vicariante.

En las restantes porciones del aparato linfático es tan semejante la manera como se desarrollan las proliferaciones que no merece una descripción especial.

En cuanto a la *médula ósea* sólo en algunos puntos se encuentran restos de parénquima mieloide, que como es lógico, se hallan en hiperfunción. El resto está subsustituido por la uniforme textura linfoide, apareciendo entremezclados linfocitos y linfoblastos.

La topografía de las neoformaciones en el *hígado* es muy típica pues en lugar de hallarse difusamente dispuestas como en las leucemias mieloides, tienen tendencia a constituir linfomas más limitados, algunas veces visibles macroscópicamente, situados en los espacios porta (Fig. 46).

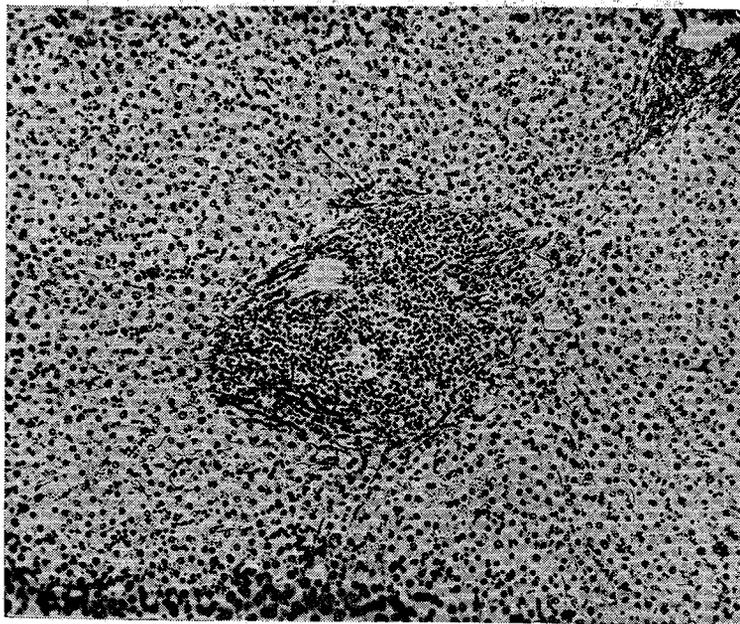


Fig. 46 — Hígado. Linfoma en un espacio porta. Leucemia linfoide.
Obj. 16 mm. Oc. 8 X. Fuelle 500.

Finalmente y por lo que se refiere a otras localizaciones mencionaremos tan sólo los *riñones*, donde también se forman pequeños linfomas situados en la porción cortical (Fig. 47), y la *piel*, en la

cual las proliferaciones asientan principalmente en el dermis, que aparece repleto de células que corriéndose hacia la profundidad invaden también el conectivo subcutáneo.

Las neofarmaciones leucémicas, sea cual sea su localización, poseen un cierto carácter agresivo que hace más hipotética que real, según ya hemos dicho, la división en formas hiperplásicas simples

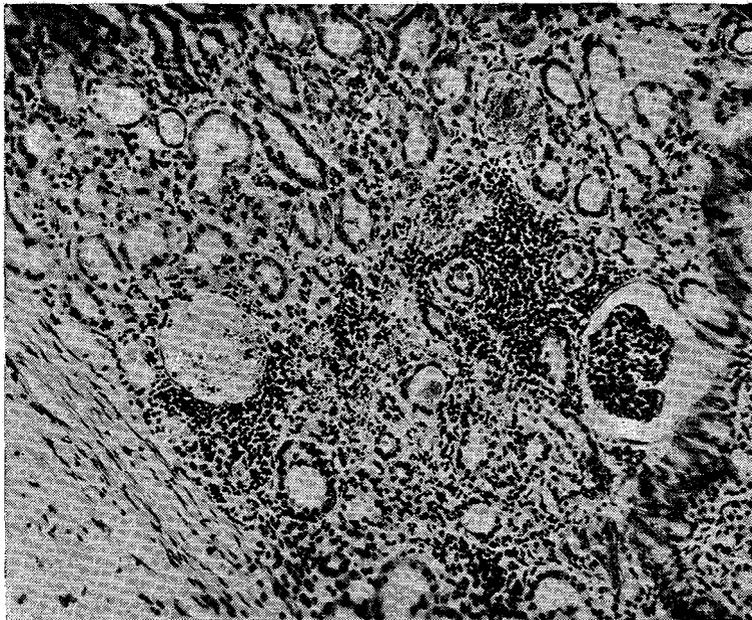


Fig. 47 — Riñón. Linfomas corticales. Leucemia linfoide.
Obj. 16 mm. Oc. 8 X. Fuelle 500.

y sarcoides. Así por ejemplo en los ganglios los estudios de Orth, Fabian, Naegeli-Schatiloff, etc. han demostrado que las células invaden la cápsula pudiendo llegar a perforarla y a penetrar entre los tejidos vecinos. En el bazo Ziegler ha descrito como las proliferaciones celulares pasan entre los haces conectivos de la cápsula e incluso invaden las fibras musculares del diafragma. En fin, por lo que a la médula ósea se refiere el tejido neoformado penetra por los conductos de Havers dilatados y llega al periostio donde forma pequeños nodulillos rojizos (Banti).

Antes de terminar añadiremos algunos comentarios acerca del origen de las proliferaciones celulares en los diferentes órganos

y tejidos. Dada la ubicuidad del sistema linfoide que, bien en forma de folículos linfáticos, bien en forma difusa (células linfoides del tejido conectivo subcutáneo), se halla extendido por todo el organismo nunca se tropezó con dificultades para explicar el origen autóctono de las proliferaciones linfáticas.

Tan sólo en la médula ósea, donde normalmente se suponía ausente la representación linfoide, era obscuro el origen de las neoformaciones, pero los estudios posteriores (Hedinger, Oehme, etc.) han demostrado la existencia en la médula ósea de sujetos al parecer normales, de verdaderos rudimentos de folículos linfáticos, los cuales se hallarían más desarrollados en los individuos con constitución tímico-linfática, constitución que según Herz sería la condición endógena necesaria para que la leucemia llegue a producirse (véase más adelante).

Sin embargo, es más que probable que no sean sólo los linfocitos preformados los que den origen a las neoformaciones, sino que éstas se desarrollen también a expensas de elementos del sistema retículoendotelial, que por ser altamente indiferenciados pueden madurar tanto en el sentido mieloide en las leucemias de este tipo, como en el sentido linfoide en las leucemias que ahora nos ocupan. Así lo permiten suponer los estudios de Ribbert sobre la regeneración de los ganglios y los de Banti sobre la histogénesis de la transformación linfoide de la médula ósea en las leucemias linfáticas, pues según las descripciones de este último autor el tejido linfoide neoformado aparece al principio constituyendo nódulos diminutos, que luego van creciendo, alrededor de las pequeñas arterias.

Diagnóstico

Clínicamente puede establecerse el diagnóstico de presunción basándose en la generalización de las hipertrofias ganglionares, acompañadas de moderado aumento del volumen del bazo y la sospecha confirmarse fácilmente mediante el examen hemático cuando se trata de formas con leucemia sanguínea. Más difícil es el diagnóstico cuando nos encontramos en presencia de formas clínicas atípicas sin hipertrofias ganglionares y sobre todo en los casos sub y aleucémicos. De todos modos incluso en estos casos lo más frecuente es que se halle un notable aumento no sólo relativo, sino también ab-

soluto del número de linfocitos acompañado de la presencia de formas jóvenes (linfoblastos, prolinfocitos) y de las alteraciones cualitativas de que antes hemos hecho mención. Teniendo en cuenta todos estos signos clínicos y sobre todo hematológicos, es como puede hacerse el diagnóstico diferencial con otros procesos ganglionares y esplénicos.

Las formas ganglionares pueden prestarse a confusión especialmente con la tuberculosis generalizada de los ganglios, con la linfogranulomatosis y con los linfosarcomas. De la primera se diferencian en que por lo menos algunos de los ganglios tuberculosos tienden a la fistulización y además es poco frecuente que en la tuberculosis ganglionar generalizada se encuentre linfocitosis. En la linfogranulomatosis el proceso suele ser durante algún tiempo de carácter regional, los ganglios son más duros y hematológicamente, aunque no existe una alteración totalmente constante, lo más frecuente es que se caracterice por neutrofilia, eosinofilia y monocitosis. Finalmente los linfosarcomas tienen un marcado carácter invasor y agresivo, los ganglios se funden rápidamente entre sí y crean adherencias con las regiones vecinas y además es excepcional que se acompañen de esplenomegalia.

Mayores dificultades ofrece el diagnóstico de las formas aleucémicas lienales, sobre todo para diferenciarlas de la llamada enfermedad de Banti. Sin embargo, en esta enfermedad se observa elevada monocitosis y en cuanto a la linfocitosis es sólo relativa pues únicamente se debe a la disminución de granulocitos neutrófilos, disminución que da lugar a leucopenia total.

De todos modos en los casos dudosos es conveniente y hasta necesario el estudio histopatológico o citológico de los órganos hemopoiéticos y según cual sea la localización preferente de las lesiones se procederá a la extirpación de uno de los ganglios hipertrofiados o de un trocito de la piel afectada o a la punción del bazo o de la médula ósea.

c. Las supuestas leucemias mixtas

Algunos autores han creído observar en algunos casos la coexistencia de los dos tipos de leucemia linfoide y mieloide antes descritos. Así Türk fué el primero que describió dos casos de leucemia mieloide crónica en cuyo curso se produjo una notable modi-

ficación hemática consistente en la aparición de numerosísimos corpúsculos pequeños que dicho autor clasificó como linfocitos. Más tarde Hirschfeld encontró en dos leucemias agudas diagnosticadas como linfoides, y en una crónica también linfoide, transformación mieloides del bazo y de los ganglios. En fin Herz, Herxheimer, Frank e Isaac, Esehbach y Bauer han publicado casos en los que con más o menos decisión se emite la hipótesis de la existencia de leucemias mixtas.

Es indudable que ninguno de los casos publicados resiste una severa crítica. En primer término haremos notar que dos de los casos de Hirschfeld y uno de Herz eran leucemias agudas y ellos constituyen más que una prueba de la existencia de leucemias mixtas una demostración de la facilidad del error en que se incurre al diagnosticar como linfoides a las leucemias agudas, las cuales son en nuestra opinión leucemias de elementos indiferenciados o más o menos francamente mieloides.

Por otra parte los casos de Türk y de Frank e Isaac de leucemias mieloides crónicas transformadas en linfoides son, en opinión de la mayor parte de los autores, ejemplos típicos de final agudo con invasión de la sangre por micromieloblastos. En fin, aquellos otros casos, como uno de Hirschfeld, en los que, a pesar de tratarse con seguridad de leucemias linfáticas, se observaron focos mieloides en el bazo y los ganglios, tampoco pueden ser considerados como leucemias mixtas pues se trataría, como el mismo Hirschfeld reconoce, convencido ante las objeciones de Pappenheim, Naegeli, etc., de proliferaciones vicariantes para substituir de algún modo la desaparecida formación de elementos mieloides en la médula ósea.

Un caso de aparente leucemia mixta fué estudiado por nosotros en colaboración con Zuccarini. Tratábase de un niño afecto de una leucemia aguda de tipo preferentemente micromieloblástico, con marcadísima anemia. En dicho enfermo halláronse, además de elementos inmaduros seguramente mieloides (promielocitos), algunos, aunque raros, típicos linfoblastos. La autopsia reveló la persistencia del timo con estructura normal, hallándose también muchos ganglios sin haber sufrido todavía transformación leucémica, seguramente debido a la rapidez con que se desarrolló la enfermedad. Este caso fué interpretado por nosotros como una leucemia aguda

con tendencia a la diferenciación mieloide en un sujeto con constitución timicolinfática.

B. Leucemias sarcoides

Según hemos indicado en la clasificación debemos distinguir dos tipos: 1. Formas hiperplásicas simples difusas con formación en alguno o algunos puntos de masas tumoroides de carácter agresivo y 2. Formas en las que las lesiones tumoroides regionales o más extendidas no se acompañan de las supradichas lesiones de hiperplasia simple difusa. Comúnmente las primeras son agudas y en ellas se observa un estado sanguíneo leucémico, en las segundas la regla es que se trata de formas crónicas y de ordinario son aleucémicas.

1. Formas hiperplásicas difusas simples con crecimiento tumoroides en alguno o algunos puntos

La sintomatología general de estos procesos es análoga a la de las leucemias agudas antes estudiadas, es decir comienzan repentinamente con fiebre, de ordinario irregular, hemorragias y lesiones ulcerosas de la mucosa bucofaríngea. Su evolución suele ser rápida, entre dos semanas a pocos meses, aunque también se cita la existencia de casos crónicos (3 años en un enfermo de Sternberg). Sin embargo, sería necesaria una revisión severa de tales casos que constituirían un lazo de unión entre estas formas agudas y las crónicas (linfosarcomas), de que luego nos ocuparemos.

Lo que caracteriza a los procesos correspondientes a este grupo y los distingue de las formas agudas hiperplásicas simples es el crecimiento ilimitado, agresivo, que adquieren las proliferaciones leucémicas en uno o varios puntos y que da lugar a la constitución de masas tumoroides más o menos voluminosas, que en algunos casos presentan un color verdoso característico, mereciendo entonces el nombre de cloroma o más propiamente de variedad cloromatosa de las leucemias sarcoides, ya que la coloración no constituye un signo esencial revelador de un proceso de naturaleza diferente, pues en un mismo enfermo pueden existir tumoraciones verdes y no coloreadas.

Dichas masas tumoroides pueden asentar en las más variadas regiones y órganos pero teniendo en cuenta su preferencia por determinadas localizaciones distinguiremos dos formas principales: la tímico-ganglionar y la perióstica, incluyendo en un tercer grupo las formas restantes.

Forma ganglionar o tímico-ganglionar: En esta forma, descrita por Sternberg con el nombre de leucosarcomatosis ⁽¹⁾, un grupo ganglionar, preferentemente cervical, mediastínico o retroperitoneal, adquiere un enorme e ilimitado crecimiento, fundiéndose unos ganglios con otros e incluso con el timo, cuando se trata del grupo mediastínico, dando lugar a una gran masa que se adhiere e invade a los órganos vecinos y origina, por su extraordinario volumen, fenómenos de compresión vascular, nerviosa o de otros órganos con todo el cortejo sintomatológico propio de tales fenómenos, que como puede comprenderse es variadísimo y dependiente de la región u órgano afectados. Según tendremos ocasión de decir al tratar de la anatomía patológica es muy raro que en estos casos las masas tumorales presenten color verde, es decir el cloroma ganglionar sería de una extraordinaria rareza.

Forma perióstica. Es una afección muy poco frecuente (algo más de un centenar de casos publicados), que se presenta principalmente antes de los 15 años, siendo excepcional después de los 20.

En las dos terceras partes de los casos las tumoraciones asientan en los huesos del cráneo, especialmente en la órbita, donde el crecimiento da lugar a la propulsión del globo ocular que apenas puede llegar a ser cubierto por los párpados tumefactos y hemorrágicos originándose un cuadro clínico muy típico que permite establecer un diagnóstico de presunción. (Fig. 48). Al mismo tiempo y en otros casos sin que exista la localización orbitaria, hállanse tumores en los temporales o en el frontal, unas veces únicos y otras múltiples; enfin más rara vez las neoformaciones agresivas se desarrollan en el esternón, costillas, vértebras u otros huesos. El vo-

(1) Según Sternberg y Paltauf la leucosarcomatosis debería separarse totalmente de las formas leucémicas pues según dichos autores se produciría un tumor primitivo del aparato linfático, generalizándose luego el proceso por la colonización en otros órganos de células desprendidas del tumor y acarreadas por la sangre. Es decir no se trataría de un proceso sistemático, sino de una generalización metastásica análoga a la de los verdaderos tumores. Estas afirmaciones han sido combatidas por hematólogos del prestigio de Pappenheim, Domarus, Naegeli, etc.



lumen de las tumoraciones varía entre el tamaño de lentejas, que se escapan a la observación en vida, y el de un huevo de gallina o aun mayor. En ocasiones presentan forma aplanada y constituyen a modo de una gruesa costra que se extiende sobre el hueso atacado. Las masas tumoroides pueden ser dolorosas a la presión y su consistencia varía, siendo unas veces blanda o elástica y otras dura y cartilaginosa. La especial situación y tamaño de las tumo-



Fig. 48 — Cloroma orbitario (según Hirschfeld.)

raciones dan lugar a fenómenos de compresión diferentes según la región atacada y así los que se desarrollan en la órbita originan trastornos visuales que llegan hasta la completa pérdida de la visión, los que se presentan en las vértebras ocasionan fenómenos medulares, etc.

Así como en las formas ganglionares es excepcional que las tumoraciones posean color verde, en la localización perióstica es la

regla, constituyendo las formas más típicas de cloroma, ya descrito hace largo tiempo por Allan Burns. En la época en que por desconocerse la verdadera naturaleza del mal se extirpaban estos tumores era posible reconocer el característico color verde de las tumoraciones aun durante la vida de los enfermos, pero hoy la apreciación de esa peculiaridad y por consiguiente la segura confirmación del diagnóstico de cloroma está reservada a la autopsia.

Otras localizaciones. Las restantes localizaciones de las formaciones tumoroides cloromatosas o no coloreadas de las leucemias sarcoides son más raras que las antes indicadas. Entre éstas citaremos el riñón, que de todos modos no experimenta un aumento de volumen tan grande como para que pueda ser reconocido y diagnosticado por palpación, el hígado, la mama (Simon) el tiroides (Pribram), la próstata (Klein, Steinhaus) el testículo y el epididimo (Aran Leberl, Saganuma), el útero (Schlagenhauser) las meninges, etc. También se han publicado algunos casos de formaciones tumoroides múltiples y pequeñas en la piel, que pueden ser cloromatosas (casos de Bramwell, Hitshmann, Jacobäus, Mieremets) o no coloreadas (casos de Rosenblath, Fabian, Buschke y Hirschfeld).

Cuadro hemático

Así como ya lo hemos planteado en las leucemias agudas hiperplásicas simples cabría preguntarse en este lugar ¿Existen leucemias linfoideas agudas sarcoides?

Por lo que se refiere a la forma ganglionar (leucosarcomatosis de Sternberg), recordaremos que el autor que la individualizó ya indicaba que las formas celulares que aparecen en la sangre difieren de los linfocitos, pues se trata de elementos grandes atípicos desprendidos de la neoformación. Tales elementos, según la descripción de Sternberg, más que a linfoblastos parecen corresponder a mieloblastos o a corpúsculos más indiferenciados (linfoideocitos, hemocitoblastos), formados a expensas del sistema retículoendotelial de los ganglios y esta opinión se justifica más si recordamos que Sternberg mismo indica que los folículos de los ganglios y del bazo pueden permanecer pequeños, hallándose focos de células leucosarcomatosas en la pulpa esplénica, es decir el mencionado autor nos relata una alteración histológica que por todos los hematólogos es reconocida

como decisiva para poder diferenciar las formas mieloides en los casos hematológicamente dudosos.

Cierto es que también se han descrito formas sarcoides con predominio en la sangre de linfocitos pequeños (Türk, Ogata, Dömarus, etc.), pero en estos casos muy probablemente debe tratarse de micromieloblastos. Tal es el caso publicado por Orrico, cuyo estudio histopatológico nos fué encomendado, en el que por percusión y radiografía pudo apreciarse la existencia de un gran tumor mediastínico que se acompañaba de un estado subleucémico de la sangre con 40 % de micromieloblastos y algunas escasas formas de maduración mioleide más avanzada. Por el examen microscópico se observó que la masa tumoral hallábase formada exclusivamente por micromieloblastos, encontrándose células de igual tipo en el bazo y en la médula ósea.

En cuanto a las formas sarcoides de otras localizaciones, especialmente las periósticas, que como hemos dicho son de ordinario cloromas, indicaremos que si bien en un principio fueron diagnosticadas en su mayor parte como linfoides en la actualidad sucede todo lo contrario y Lehndorf hace notar que desde el año 1907 todos los casos observados han sido mieloides. No es, pues, exagerado suponer que en los primeros casos se cometieron errores al clasificar los elementos leucocitarios y parece que puede asegurarse que el cloroma es siempre mioleide.

Según los elementos que predominan podríamos distinguir hematológicamente tres formas:

1° La forma micromieloblástica (a la cual pertenecerían los casos considerados como linfoides con predominio de elementos pequeños) en la que aparte del gran número de micromieloblastos se hallarían también escasos promielocitos y mielocitos.

2° La forma mieloblástica con escasas formas de maduración mioleide más avanzada.

3° La forma con cuadro leucémico semejante al de las leucemias crónicas mieloides, esto es, constituido por mieloblastos, promielocitos, mielocitos y polimorfonucleados neutrófilos, siendo mucho más raros los eosinófilos. (1).

(1) Una observación nuestra de cloroma renal perteneciente hematológicamente a este tipo nos hace pensar que en tales casos el cuadro clínico también se aparta algo del de las típicas formas agudas pues nuestro caso aunque febril y de evolución rápida no presentó lesiones bucofaríngeas ni fenómenos de diatesis hemorrágica.

Por lo que se refiere al número de leucocitos las alteraciones son análogas a las ya indicadas al tratar de las leucemias agudas hiperplásicas simples, es decir dominan las formas subleucémicas, pero no son excepcionales las hiperleucémicas y las aleucémicas, formas estas últimas que quizás sean más frecuentes en los primeros días de la enfermedad.

También y al igual de lo que ocurre en las leucemias agudas hiperplásicas simples, las alteraciones de la *serie roja* son extraordinariamente marcadas, observándose intensa anemia (840.000 glóbulos rojos en un caso de Esser; 500.000 en uno nuestro) con valor globular muchas veces superior a la unidad, anisocitosis, poiquilocitosis, polieromatofilia, presencia de eritroblastos e incluso de megaloblastos (formas leucanémicas).

Anatomía e histología patológicas

No insistiremos sobre los caracteres macroscópicos ni sobre las especiales localizaciones de los tumores de las leucemias sarcoides, pues ya han sido expuestos al tratar de la sintomatología y por tanto sólo hemos de ocuparnos de las particularidades microscópicas, así como de las interpretaciones que se han dado al especial color verde que muchas de tales neoformaciones presentan.

Las masas tumoroides, sea cual sea su localización (ganglios, periostio, etc.), se constituirían en nuestra opinión a expensas de células del sistema retículoendotelial que se diferenciarían más o menos en sentido mieloide (mieloblastos o micromieloblastos principalmente) y que quedarían encerradas dentro de un retículo formado por aquellas mismas células. Una vez constituida la neoformación ella continúa creciendo por división de las células que la integran que al proliferar invaden la grasa y músculos vecinos, atacan al hueso sobre el cual asientan o substituyen al parenquima de los órganos en que se desarrollan (Figs. 49 y 50). Sin embargo, su carácter agresivo se diferencia, como dice Lehndorf, del de las neoplasias malignas, pues los tejidos atacados no son corroídos por los fermentos celulares, sino que se destruyen debido al crecimiento expansivo de la masa tumoral.

En cuanto al color verde que presentan muchos de estos tumores, especialmente los de localización perióstica, se han emitido muchas hipótesis para interpretarlo. Virchow y Recklinghausen creye-

ron que se trataba del color del parénquima, pero otros autores suponen que se debe a granitos intracelulares de un lipocromo (Chiari, Huber, etc.) o de un derivado del pigmento hemático, la biliverdina (Risel, Gumbel), habiendo llegado Kossel y Giese a afirmar que se trata de un sulfuro de hierro. Ninguna de estas hipótesis se halla totalmente confirmada y justo es confesar que todavía ignoramos cuál es la verdadera causa de la supradicha coloración.

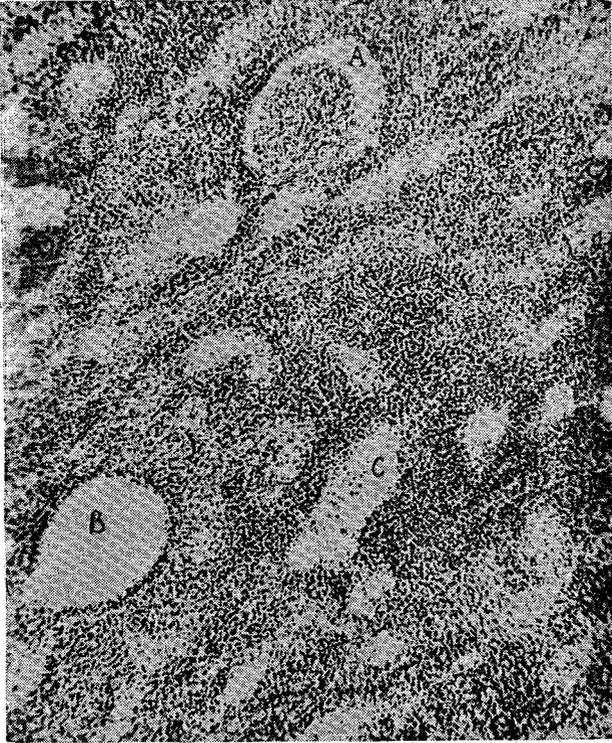


Fig. 49 — Cloroma renal. Substitución del parénquima cortical renal por la nueva formación celular. A glomérulo. B espacio correspondiente a un glomérulo desprendido. C espacio correspondiente a un tubo renal degenerado con epitelios descamados.

Por lo demás los restantes órganos hemopoiéticos, bazo, médula ósea, hígado, etc., presentan simultáneamente las mismas lesiones hiperplásicas simples indicadas al ocuparnos de las leucemias agudas simples. La coloración verde de la médula ósea se ha

señalado en ocasiones, pero en el bazo esta particularidad es excepcional.

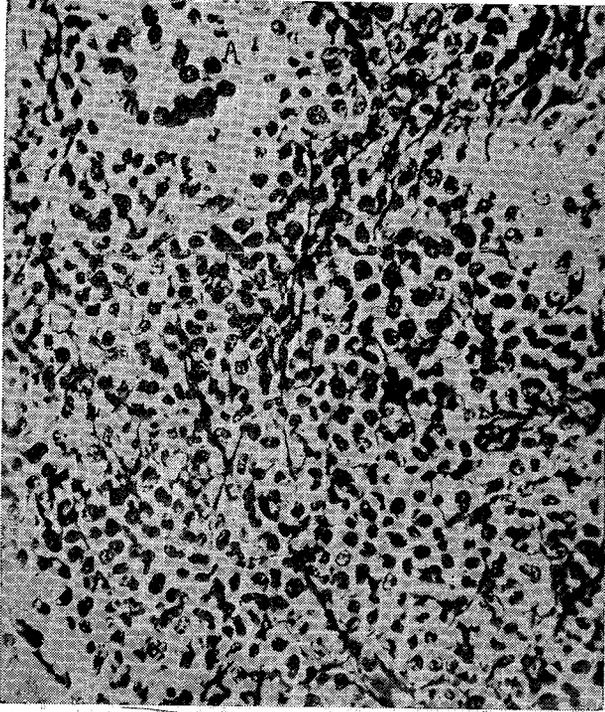


Fig. 50 — Clóroma renal. — Lo mismo que en la figura anterior con mayor aumento y tinción del retículo.
A: Tubo renal poco alterado.

Diagnóstico

En el diagnóstico de este tipo de enfermedad hay que establecer primero que se trata de una leucemia aguda, cosa que se logra fácilmente teniendo en cuenta los síntomas generales y el cuadro hematológico, y luego fijar el carácter sarcoide del proceso lo cual no tropieza con dificultad alguna cuando nos encontramos en presencia de tumores accesibles a la exploración. Ahora bien, cuando se trata de neoformaciones internas el diagnóstico exacto sólo llega a hacerse en la autopsia, a no ser que los fenómenos de compresión hayan hecho pensar, durante la vida del enfermo, en la

existencia de una tumoración. Finalmente cuando las masas neoformadas asientan en los huesos, particularmente en los del cráneo, podemos afirmar, con las máximas probabilidades de acertar, que se trata de la variedad cloromatosa.

2. Formas tumoroides no acompañadas de lesiones hiperplásicas simples difusas

Dentro de este grupo estudiaremos la linfosarcomatosis, los mielomas primitivos múltiples y la linfogranulomatosis maligna, procesos que representan respectivamente alteraciones de los sistemas linfoide, mieloide y retículoendotelial y cuya inclusión en el grupo de las leucemias ha sido y sigue siendo discutido. Al ocuparnos de cada una de las enfermedades indicaremos, siquiera sea brevemente, las razones que nos mueven a aceptar la mencionada inclusión.

a. Linfosarcomatosis

La posición de esta enfermedad dentro del grupo de las leucemias no está todavía bien aclarada. Kundrat a quien se debe la caracterización del cuadro morboso, que ya desde Virchow había sido objeto de estudio, estableció que las proliferaciones de carácter invasor y agresivo partirían de un grupo de ganglios o formaciones linfoides y luego se extenderían por vía linfática a otros grupos ganglionares, siendo muy raras las verdaderas metástasis propias de los tumores malignos. En cambio otros autores, como Ribbert, Gohn y Roman, etc., admiten que la forma de difundirse las lesiones sería semejante a la de los blastomas y por ello consideran que la linfosarcomatosis está más cercana a éstos que a las leucemias. Imposible sería resumir en un breve espacio las opiniones de los diversos autores sobre este problema, uno de los más oscuros de la hematología, que ha sido objeto de un detenido estudio por Bianchi, y sólo mencionaremos como resumen de la cuestión unas palabras de Hirschfeld, que nos parecen muy acertadas: De todos modos la linfosarcomatosis se halla muy cercana a las leucemias linfoides, puesto que son tumores constituidos por linfocitos. La diferencia sería únicamente que en aquélla no se trata de hiper-

plasias difusas como en éstas, sino de neoformaciones circunscritas de tejido linfadenóide.

En este sentido nosotros consideramos a la linfosarcomatosis como una variante de los procesos leucémicos caracterizada por crecimientos linfoides agresivos regionales no acompañados de hiperplasias difusas del resto del sistema linfopoiético. Nos fundamos para opinar así primero en que el crecimiento pluricéntrico desde un principio corresponde al carácter sistemático de las leucemias y se aparta del crecimiento esencialmente unicéntrico de los verdaderos blastomas, y segundo en que el carácter agresivo de las tumoraciones es semejante al de las leucemias sarcoides antes estudiadas y no destruye los músculos y los vasos a la manera de los tumores malignos (Naegeli).

Cierto es que todavía queda por determinar de modo seguro si la ulterior difusión se realiza por metástasis comparables a las de los tumores verdaderos, opinión que mantienen la mayor parte de los autores, pero ello no hace sino afirmarnos en la idea de que las leucemias ocupan en la nosología una especial situación, que hay que tener muy en cuenta para su etiopatogenia, entre las alteraciones hiperplásicas reaccionales de los procesos infecciosos (leucocitosis, inflamación) y los blastemas ya que los límites entre las leucemias agudas y las reacciones leucemoides de las infecciones son tan borrosas y difíciles de establecer como los que separan la linfosarcomatosis y los tumores verdaderos.

Sintomatología

La enfermedad, que se desarrolla más comúnmente entre los 15 y 35 años con una marcada preferencia por el sexo masculino, puede ofrecer muy diferentes cuadros según donde asienten las lesiones.

En primer término mencionaremos la linfosarcomatosis de localización ganglionar, la cual puede recaer tanto sobre los ganglios superficiales, como sobre los internos. Entre los primeros los más comúnmente atacados son los cervicales y con menos frecuencia los axilares e inguinales. Fórmanse masas gibosas, de ordinario blandas, donde se funden numerosos ganglios de la región, que se adhieren de modo inseparable a los músculos y órganos vecinos, pero no a la piel. Cuando se trata de localizaciones cervicales pue-

den invadir la pared lateral de la faringe, la columna vertebral, la base del cráneo y llegan, incluso hasta la cavidad craneal.

Frecuente es también la localización en ganglios internos y entre éstos los preferentemente atacados son los mediastínicos y retroperitoneales. Los primeros, asociados a veces a tumores ganglionares superficiales, forman, probablemente fundiéndose con el timo, masas voluminosas que pueden invadir los pulmones, el pericardio y miocardio, dando lugar a la sintomatología propia de los tumores del mediastino.

Una segunda localización la constituyen las formaciones linfoides de las mucosas y entre éstas merecen especial mención las localizaciones en las vías aéreas y digestivas superiores y en la porción gastrointestinal. Cuando la lesión asienta en las vías aéreas y digestivas superiores la neoformación puede partir de las amígdalas, de los folículos linguales, de las formaciones linfoides de las mucosas faríngea, nasal, laríngea o traqueal. Los tumores o infiltraciones provocan los síntomas inherentes a su situación y llegan a ulcerarse, adquiriendo aspectos que pueden dar lugar a confusiones con difteria, tuberculosis, sífilis, etc.

Cuando la lesión asienta en la mucosa gastrointestinal (preferentemente en el aparato folicular del intestino delgado) origina dilataciones y estrecheces del tubo digestivo, con el cortejo sintomatológico propio de estas alteraciones. A través de las paredes abdominales puede palpase en estos casos plastrones o tumoraciones cuyo diagnóstico exacto en vida es la mayor parte de las veces imposible.

Las localizaciones señaladas aunque son las más frecuentes no son las únicas, observándose también lesiones linfosarcomatosas en los riñones y más raramente en el útero, testículos, piel, glándulas salivares y lagrimales (síndrome de Mikulicz) etc., muchas veces acompañadas de procesos ganglionares periféricos o internos.

Es de notar que aun en los casos de máxima generalización las lesiones hepáticas suelen ser mínimas, siendo verdaderamente excepcional que aparezcan también en el bazo o en la médula ósea.

Como es lógico las supradichas lesiones tumoroides se acompañan de trastornos del estado general consistentes en debilidad, adelgazamiento, caquexia, observándose en algunos casos fiebre irregular.

Cuadro hemático

Es necesario recordar que las investigaciones hemáticas no han sido practicadas en la linfosarcomatosis de un modo tan sistemático y cuidadoso como en otras afecciones del aparato hemopoiético. De todos modos y según los estudios de Türk y de Naegeli, encuéntrase muchas veces, en contra de lo que podía esperarse, linfopenia y, lo que todavía es más paradójico, no es raro observar hiperleucocitosis neutrófila. Esta hiperleucocitosis quizás podría atribuirse a las infecciones sobreañadidas cuando existen procesos ulcerosos (Ziegler) siendo más hipotético el considerarlas como un fenómeno de irritación inherente a la existencia de focos medulares.

En varios casos se ha señalado la presencia de linfocitosis absolutas elevadas o al menos de linfocitosis relativas y ellos vendrían a constituir realmente formas de transición entre las linfosarcomatosis y las leucemias linfoides.

En cuanto a las alteraciones de los *hematíes* son poco importantes y tendrían el carácter de anemias secundarias consecutivas a la caquexia.

Curso

Según hemos indicado, la enfermedad comienza de modo regional en un grupo de ganglios o de formaciones linfoides de una mucosa y luego se extiende a otros grupos ganglionares o a otras mucosas dando lugar a fenómenos generales que terminan con la vida de los enfermos en uno o dos años. Es de notar que al igual de lo que ocurre en los procesos leucémicos antes aludidos también en la linfosarcomatosis las enfermedades infecciosas intercurrentes (erisipela, etc.) pueden dar lugar a remisiones, las cuales también se presentan en ocasiones espontáneamente o después de pequeñas intervenciones quirúrgicas practicadas con objeto de obtener, para fines diagnósticos, trocitos de la tumoración.

Anatomía patológica

Los ganglios atacados constituyen masas voluminosas de superficie irregular, de color blancuzco, grisáceo o rosado, de consistencia más bien blanda, siendo imposible individualizar los diferentes ganglios que las forman ni separarlas de los tejidos vecinos que han invadido. Cuando las neoformaciones están localizadas en una

mucosa pueden limitarse a la submucosa o invadir toda la pared, la cual alcanza un grueso de varios centímetros. En muchas ocasiones en que las alteraciones mucosas se asocian a lesiones ganglionares es imposible resolver si se trata de focos simultáneos o sucesivos y en este caso todavía quedamos en las dudas de cuál fué la localización primitiva.

Al examen microscópico se observa que la textura de los ganglios o formaciones linfoides invadidas, está completamente alterada. Según la opinión de Ribbert en los casos incipientes existe una clara diferencia entre el punto del ganglio donde comienza la transformación linfosarcomatosa y las porciones vecinas todavía normales, pero en los casos avanzados se borran completamente los límites de folículos y cordones y todo el tumor aparece uniformemente constituido por células linfoides encerradas en un retículo cuyas mallas son en unos puntos más apretadas y en otros más amplias que normalmente, distinguiendo Kundrat dos formas principales: la medular y la fibrosa, según la proporción que exista entre elementos celulares y red de fibras. Según Orth y Ribbert las células constitutivas del tumor son semejantes a los linfoblastos, pero también existen, aunque sean más raros, los linfosarcomas de células pequeñas análogas a los linfocitos (Sternberg).

Algunos autores han indicado también la presencia de células gigantes de núcleo irregular, así como de células eosinófilas (Kanter y Goldmann), pero es más que probable que en tales casos se trate de linfogranulomatosis y no de linfosarcomatosis.

Es de notar que las proliferaciones linfosarcomatosas no invaden los grandes vasos ni los penetran, sino que más bien los rodean y los estrechan dando lugar a trombosis. Si se recuerda la hipótesis de Banti referente a que la invasión de la sangre por los elementos celulares sólo se realiza cuando la proliferación penetra en la luz vascular podría explicarse el porqué es excepcional la leucemia sanguínea en la enfermedad que nos ocupa.

Diagnóstico

Cuando se trata de tumores que asientan en ganglios superficiales o mucosas visibles (faringe) el diagnóstico es relativamente fácil pues la marcha invasora, la ausencia de lesiones esplénicas y la falta de linfocitosis separa a la linfosarcomatosis de las leucemias

linfoides comunes. Por otra parte el curso más lento y la ausencia de elementos inmaduros (mieloblastos) sirven para diferenciarla de las leucemias sarcoides agudas (leucosarcomatosis). En fin, el diagnóstico diferencial con la linfogranulomatosis se basa en que en este último proceso son más constantes las alteraciones hemáticas (neutrofilia, eosinofilia, monocitosis), las tumoraciones más duras, la participación esplénica más frecuente, observándose además en buen número de casos fiebre de tipo recurrente.

De todos modos en los casos dudosos el examen histopatológico de un trocito extirpado puede aclarar definitivamente el diagnóstico disipando las posibles confusiones.

En cuanto a las formas internas ganglionares la percusión, la palpación y la radiografía suelen proporcionarnos datos para establecer al menos un diagnóstico de presunción, pero en cambio las formas renales, así como las gastrointestinales, a no ser que se acompañen de adenopatías superficiales accesibles a la biopsia, son en regla general indistinguibles, debiéndonos contentar casi siempre con el diagnóstico impreciso de tumor maligno.

b. Mielomatosis primitiva

Con los nombres de mielomatosis, mielomas múltiples primitivos o enfermedad de Kahler se designa un proceso patológico consistente en la formación de tumores múltiples desde un principio, circunscritos, pero con crecimiento agresivo y que se constituyen a expensas de elementos celulares de la médula ósea.

El hecho de que estas formaciones tumoroides se originen simultáneamente y no por metástasis autoriza a incluir a la mielomatosis en el grupo de las leucemias y precisamente junto a la linfosarcomatosis, pues hasta cierto punto podría decirse que la enfermedad de Kahler es al tejido mieloide lo que aquélla es al linfoide. Dicha inclusión dentro de los procesos leucémicos está tanto más justificada cuanto que algunas veces las neoformaciones en lugar de localizarse en nódulos adquieren en algunos puntos, carácter difuso (Abrikossoff, Dowse, Weber, etc.), pudiendo invadir también los ganglios o el bazo (Hoffmann, Sternberg, etc.). En fin se conocen también casos, como el de Gluzinski y Reichenstein, en los que aparecen combinados mielomas múltiples y leucemia hemática.

Sintomatología

La enfermedad se observa con más frecuencia en el hombre, pudiendo presentarse en todas las edades, aunque preferentemente entre los 40 y 60 años.

El síntoma inicial, pero que persiste hasta la muerte, es el dolor espontáneo o provocado por la percusión en los huesos atacados que suelen ser preferentemente los del cráneo, pelvis, costillas, esternón, vértebras y huesos largos de las extremidades. Más tarde y a medida que el proceso avanza originanse deformidades óseas y en último término fracturas espontáneas que condenan a los enfermos a una completa inmovilidad. Como puede comprenderse tanto las deformidades como las fracturas dan lugar a fenómenos de compresión, especialmente marcados en la esfera del sistema nervioso que hacen cada vez más angustiosa la situación de los enfermos.

Extraordinariamente excepcional es que los tumores lleguen a adquirir volumen suficientemente grande para ser notados por los pacientes y sólo mediante una palpación cuidadosa puede reconocerse las neoformaciones a través de la capa compacta del hueso adelgazada, sobre todo cuando se trata de huesos pequeños en los que aquélla ya de por sí no es gruesa.

Particularmente característica es la existencia de la albúmina de Bence Jones en la orina, que puede eliminarse en gran cantidad (hasta 70 gr. por día). De todos modos este fenómeno no es absolutamente constante ni patognomónico pues también se presenta en otros procesos patológicos cuales son los tumores óseos de otra naturaleza e incluso en algunos casos de leucemias hiperplásicas simples.

Como es lógico todos los síntomas indicados se acompañan de alteraciones del estado general, como adelgazamiento, caquexia, y fiebre irregular, que en algunos raros casos pueden ser los únicos síntomas, constituyendo una sorpresa el hallazgo de mielomas durante la autopsia.

Cuadro hemático

Aunque en buen número de casos de mielomatosis no se ha practicado exámenes hematológicos, puede afirmarse que no existe un cuadro sanguíneo constante y característico de esta enfermedad.

El número de leucocitos suele mantenerse en cifras norma-

les, pero también se han publicado casos con leucopenia (3.200 elementos en un enfermo de Wallgren) y otros con hiperleucocitosis (39.400 glóbulos en un caso de Gluzinski y Reichenstein). En cuanto a la fórmula leucocitaria suele observarse aunque no siempre, predominio de polinucleares neutrófilos, muchas veces acompañado de mielocitos (hasta 21 % en un caso de Sternberg) y hasta de mieloblastos (1 % en un caso de Wright). Merecen especial mención el caso de Sturum con 40 % de grandes células mononucleadas (?) y el antes citado de Gluzinski y Reichenstein en el que existía hasta 72 % de células plasmáticas.

Por lo que a la *serie roja* se refiere es casi constante la anemia, algunas veces muy intensa (520.000 hematíes en un caso de Vance) y entonces el valor globular es superior a la unidad y existen normoblastos y hasta megaloblastos.

Curso

La enfermedad termina siempre por la muerte, que tiene lugar por caquexia, o por una infección intercurrente. La duración del proceso se calcula alrededor de un año, si bien se cita como agudo el caso de Marchand que evolucionó en 6 semanas y como prolongado el de Wright que se desarrolló en 4 1/2 años.

Anatomía e histología patológicas

Los mielomas, cuyas localizaciones preferidas han sido ya mencionadas, se presentan como nódulos amarillentos u oscuros, redondeados y más o menos bien limitados, hallándose intensamente roja la médula ósea que los rodea. Aunque se citan casos en que tales tumores no salen de los límites de la médula ósea lo más frecuente es que al crecer traspasen el diploe y corroan la eapa compacta que se adelgaza y aboveda pudiendo originarse fracturas, especialmente cuando el tumor asienta en las costillas o producirse verdaderos agujeros cuando se trata de huesos planos (omóplato, huesos del cráneo).

En cuanto a la *estructura microscópica* los tumores pueden hallarse compuestos preferentemente de mieloblastos o de mielocitos o estar constituidos por elementos correspondientes a las diversas fases de maduración de la serie mieoide tanto leucocitaria como eritrocítica. También se han señalado casos de mieloplasmoci-

tomas e incluso de mielomas constituidos por linfocitos, si bien es muy probable que en estos últimos se trate realmente de micromieloblastos. Excepcional es el caso de Ribbert en el que únicamente existían eritroblastos.

Diagnóstico

En la mayor parte de los casos el diagnóstico no ofrece dificultades, pues se basa en una sintomatología fácil de reconocer: deformaciones y dolores óseos y existencia en la orina de albúmina de Bence Jones.

En el diagnóstico diferencial hay que tener presente dos partes: la primera establecer que se trata de tumores múltiples de la médula ósea, eliminando la existencia de otros procesos que pudieran dar lugar a cuadros sintomatológicos parecidos, y después averiguar la naturaleza de los tumores.

Entre los procesos que pueden prestarse a confusión hay que recordar el raquitismo y sobre todo la osteomalacia. Por lo que se refiere a esta última enfermedad se tendrá en cuenta sus relaciones con el embarazo y sobre todo las imágenes radiográficas, que en los mielomas son suficientemente característicos según señalaron por primera vez Joehmann y Schumm.

En cuanto al diagnóstico diferencial entre los mielomas múltiples primitivos y las metástasis óseas múltiples a que pueden dar lugar los verdaderos tumores no tropieza con dificultades cuando el blastoma primitivo por su tamaño o localización es fácil de apreciar, pero cuando se trata de tumores pequeños, por ejemplo en la próstata, que pueden pasar desapercibidos, el problema ya no es tan fácil de resolver. En estos casos sería aconsejable practicar con sumo cuidado una punción a través de la capa compacta adelgazada para determinar luego, mediante el examen microscópico, el tipo o tipos celulares que constituyen la masa neoformada.

c. Linfogramulomatosis maligna

Este proceso conocido con el nombre de enfermedad de Hodgkin, aunque sería más justificado denominarlo enfermedad de Paltauf - Sternberg, ocupa dentro de las hemopatías un lugar no bien definido y aunque muchos autores le estudian en el capítulo de procesos afines a la leucemia justo es decir que existe una rara unani-

midad al considerar a la linfogranulomatosis como una afección que no tiene relación alguna con las verdaderas leucemias. Estas ideas nos parecen faltas de razón. Claro es que mientras se consideraba que el aparato hemopoiético estaba compuesto únicamente por los parénquimas linfoide y mieloide era lógico que sólo se catalogasen como procesos leucémicos aquellos en que las alteraciones radicaban en tales parénquimas, excluyendo la linfogranulomatosis, en la cual, como luego indicaremos, la lesión proliferativa corre a cargo de las células del estroma. Ahora bien, una vez conocido el papel esencial que desempeña en la hemopoiesis el sistema retículoendotelial, el cual ha venido a constituir un tercer sistema dentro del aparato hemopoiético, no hay razón alguna para excluir del grupo de las leucemias las alteraciones proliferativas de tal sistema, siempre que presenten las características anatómopatológicas y etiopatogénicas propias de los procesos leucémicos de los parénquimas.

Según ya hemos expuesto en otros lugares las leucemias se caracterizan por ser procesos proliferativos pluricéntricos (sistemáticos), que aunque en un principio quizás tengan carácter reaccional contra estímulos tóxicos-infecciosos, se desarrollan más tarde autónomamente. Tales requisitos se cumplen en la linfogranulomatosis. En efecto, según tendremos ocasión de indicar al ocuparnos de la sintomatología y de la anatomía patológica de esta enfermedad tratase de alteraciones proliferativas de las células del sistema retículoendotelial, cuyo carácter sistemático aparece todavía más patente que en las linfosarcomatosis y en las mielomatosis. En cuanto a la característica etiopatogénica debemos decir que pese al esfuerzo de gran número de autores que se han dedicado empeñosamente a descubrir un germen causal que justifique considerar a la linfogranulomatosis como un proceso puramente reaccional o defensivo y no autónomo, cada día aparece más indemostrada la existencia de un microbio específico. En apoyo de nuestra tesis recordaremos que un autor tan convencido como Fränkel del origen infeccioso (tuberculosis) de la enfermedad ha tenido que reconocer en sus últimos trabajos que para que se produzca la lesión propia de la linfogranulomatosis son necesarios dos factores: la tuberculosis y una especial constitución del sujeto atacado, a la cual se debería que la proliferación continuase incesantemente dando lugar a la muerte del enfermo a pesar de que la reacción defensiva haya aniquilado

o atenuado los gérmenes. No puede hacer más perfecta concordancia entre esta opinión de Fränkel respecto a la linfogranulomatosis y la que diferentes autores han emitido para explicar la patogenia de los procesos leucémicos.

Sintomatología

La enfermedad suele presentarse preferentemente entre los 25 y 35 años, sin que esto quiera decir que respete las restantes edades, observándose además mayor predilección por el sexo masculino.

Los enfermos notan que los ganglios de alguna región, particularmente los del cuello, axilas o ingles, comienzan a aumentar paulatinamente de volumen hasta alcanzar gran tamaño. Las tumorações son de ordinario duras, fundiéndose en ellas varios ganglios, pudiendo estar adheridas a los tejidos vecinos, pero nunca a la piel que se desliza sin dificultad sobre las masas neoformadas. En ocasiones dichos tumores provocan alteraciones por compresión, diferentes según el punto donde radican (dísnea por compresión de la tráquea, edemas, fenómenos nerviosos).

Durante este período el estado general de los enfermos, no suele padecer profundamente, aunque no es raro que se presenten en algunos días brotes febriles irregulares y marcada sudoración. El prurito es también un fenómeno bastante frecuente, pero no tan constante como suele decirse.

Pasado un tiempo más o menos largo la enfermedad entra en un período de mayor generalización. Otros grupos ganglionares vecinos o alejados de los primeros alterados se tumefactan, aparece una moderada esplenomegalia y hepatomegalia y en ciertos casos se presentan también lesiones cutáneas en forma de tumores dérmicos o subcutáneos del tamaño de arvejas o mayores que terminan por ulcerarse, acompañándose de otras alteraciones cutáneas de tipo no específico (atrofias, hiperqueratosis, urticaria, etc.). Casi siempre existe diarrea y algunas veces bronquitis rebeldes, consecuencia de la generalización del proceso a las paredes del intestino o al árbol bronquiopulmonar. El estado general decae profundamente, casi siempre se presenta fiebre irregular que con gran frecuencia adopta el tipo recurrente (Fig. 51) y el enfermo muere en caquexia.

Tal es el cuadro típico de la linfogranulomatosis, pero no

es raro que la enfermedad presente cuadros atípicos que Ziegler ha estudiado con gran atención.

Dicho autor distingue entre estos últimos las siguientes formas principales: la forma aguda, la localizada, la tifoidea y la esplenomegálica.

Las formas agudas, de las que nosotros hemos observado un caso, evolucionan en pocas semanas y las tumorações adquieren en breve tiempo imponente volumen. En el caso por nosotros estudiado los ganglios preferentemente atacados eran los del cuello y la enferma murió materialmente asfixiada.

En las formas localizadas el asiento preferente es el mediastino y el cuadro sintomatológico se asemeja mucho al de la linfosarcomatosis, observándose marcados fenómenos de compresión.

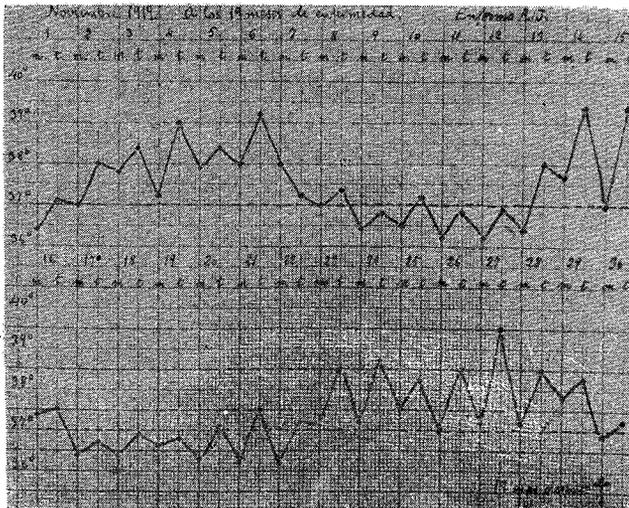


Fig. 51 — Curva térmica de tipo recurrente en un caso de linfogranulomatosis.

En la forma tifoidea o larvada los ganglios atacados son los profundos y como los fenómenos más fácilmente apreciables son la moderada esplenomegalia y la diarrea y además existe fiebre y la diazoreacción es positiva puede fácilmente cometerse el error de diagnosticar fiebre tifoidea.

Finalmente también es posible que la lesión principal se ha-

lle localizada en el bazo dando lugar a la forma esplenomegálica muchas veces de difícil diagnóstico.

Aparte de estas formas principales Ziegler distingue también otros cuadros debidos a especiales localizaciones del proceso. Tales son las formas ósteoperiósticas (dudosas), las pulmonares, las hepáticas, en fin las que transcurren bajo el síndrome de Mikulicz (tumefacción de las glándulas lagrimales y salivares).

Análoga es la más reciente clasificación de Holler y Paschkis quienes distinguen los 6 siguientes tipos de localización: Ganglios periféricos, ganglios mediastínicos, ganglios mesentéricos y retroperitoneales, bazo, médula ósea y localizaciones atípicas (pulmón, etc.).

Cuadro hemático

Puede afirmarse que no existe una alteración hemática típica y constante de la linfogranulomatosis, pero dentro de esta variabilidad la fórmula hemática que se puede considerar como más frecuente se caracteriza por hiperleucocitosis moderada, neutrofilia, eosinofilia, linfopenia y monocitosis.

La neutrofilia suele ser moderada pues en un total de 12 a 15 elementos hállase un 70 a 75 % de polinucleares neutrófilos. Moderada también suele ser la eosinofilia pues rara vez es superior al 6 %, disminuyendo a medida que el enfermo se agrava (1). La linfopenia no solo es relativa, sino que en muchos casos es también absoluta. En fin el aumento de monocitos con presencia de elementos con núcleo de forma anormal (dismorfocariocitos o células de Rieder monocíticas) es una de las alteraciones que nosotros hemos hallado con mayor constancia, no siendo raro que alcance hasta un 10-15 %. En un caso perteneciente a la forma esplenomegálica, estudiado por nosotros en colaboración con Zuccarini en la clínica del Dr. Castellano, hallamos cifras superiores al 30 %, siendo abundantes las formas jóvenes con nucleolos (monoblastos).

Como fórmulas leucocitarias atípicas señalaremos las formas con elevadísima hiperleucocitosis y las formas leucopénicas.

Entre las formas con hiperleucocitosis recordaremos los casos

(1) Cítanse sin embargo algunos casos en que la eosinofilia es elevadísima. Valga de ejemplo un enfermo de Lincoln con 76 % de eosinófilos.

de Schur con 240.000 elementos, de Caillian con 160.000, de Glanzmann con 183.000 y 2,6 % de mielocitos, en fin el nuestro antes citado de curso rápido con 80.000 leucocitos, de los cuales 95 % eran granulocitos neutrófilos.

Las alteraciones leucopénicas con 1.000 a 5.000 elementos suelen presentarse, según Ziegler, en los casos de forma tifoide, y como tal disminución se debe preferentemente a la neutropenia la posibilidad de cometer un error diagnóstico se hace todavía mayor. Especial mención merece el caso de Jaffe que en algunos momentos de la enfermedad presentó el cuadro sintomatológico y hematológico de la agranulocitosis (véase más adelante).

Por lo que a la *serie roja* se refiere sólo suele encontrarse en el primer período una moderada anemia hipocrómica. Cuando la enfermedad se generaliza el número de hematíes suele descender bastante, hallándose marcadas alteraciones cualitativas. En raros casos la anemia se presenta con los caracteres de anemia aplástica con ausencia de todo signo de regeneración en la sangre periférica y en los órganos hemopoiéticos. Según la opinión de Holler y Paschik, a la que nosotros nos adherimos, la anemia es más precoz e intensa en las formas esplenomegálicas.

Finalmente las *plaquetas* no muestran alteraciones constantes, si bien pueden hallarse en algunos casos aumentadas en número (Bunling, Hirschfeld).

Curso

Al ocuparnos de la sintomatología hemos indicado ya que el proceso evoluciona en dos períodos, el primero de los cuales puede tener una duración variable. Por término medio la enfermedad suele evolucionar entre 2 - 3 años, pero se han publicado casos de marcha rápida, como los de Warrington (2 meses), Hertz (2 1/2 meses), Gibbons (3 meses), uno nuestro (2 1/2 meses), etc., o rapidísima, como los casos de Peiser (4 semanas), Beitzke (4 semanas), Moritz (4 1/2 semanas). Por el contrario, cítanse también casos de marcha muy lenta, entre los cuales sobresalen los de Stockmann (20 años), Maresch (18 años), Weishaupt (13 años), etc.

La enfermedad termina invariablemente por la muerte, siendo más que dudosos los casos de supuesta curación. Los pacientes

mueren en caquexia o víctimas de una infección intercurrente. Tales infecciones pueden también, por el contrario, producir una mejoría de los síntomas al igual de lo que ocurre en los procesos leucémicos linfoides y mieloides y así lo hemos observado nosotros en un niño de la clínica del Dr. Orrico que padeciendo una linfogranulomatosis en su primer período, diagnosticada por biopsia de un ganglio, tuvo sarampión. En la convalecencia de este proceso observóse que los ganglios atacados, que eran los cervicales, disminuyeron notablemente de volumen y el enfermito abandonó la clínica muy mejorado de su hemopatía.

Anatomía e histología patológicas

En la autopsia de los sujetos muertos de linfogranulomatosis se aprecia que de ordinario son excepcionales los *grupos ganglionares* que no se hallan afectados por el proceso, bien que casi siempre sean los ganglios de alguna o algunas regiones los que presentan mayor volumen. Especialmente en tales lugares los ganglios atacados tienen tendencia a fundirse entre sí y a contraer adherencias con los órganos y músculos vecinos. La consistencia de los ganglios linfogranulomatosos suele ser dura, su color grisáceo o rosado y al corte muestran unas veces aspecto uniforme mientras que en otros casos se hallan zonas prominentes blanco-amarillentas, lardáceas, alternando con zonas más grises y con estrías de tejido cicatricial.

El *bazo*, que en los casos que llegan a la autopsia es rarísimo que se halle respetado, encuéntrase moderadamente aumentado de tamaño y presenta un aspecto muy típico al corte, pues sobre el fondo rojo obscuro de la pulpa se destacan zonas redondeadas o ramificadas de color grisáceo que cuando se hallan en la región superficial forman prominencia, notándose su especial coloración a través de la cápsula. Este típico aspecto es el que se ha denominado bazo porfirioide o bazo embutido. (Fig. 52).

Menos frecuente es que existan alteraciones macroscópicamente comparables en el *hígado*, si bien en algunos casos se encuentran foquitos blanquecinos diseminados de localización peribulillar o más rara vez grandes y escasos nódulos.

También en la *médula ósea*, tanto de las diáfisis como de los huesos cortos, hállanse a veces formaciones semejantes que pueden

destruir las trabéculas del diploe o incluso desgastar las capas compactas.

Finalmente las lesiones pueden presentarse también en la *pleura* y *pulmón*, donde aparecen como nodulillos diseminados de tamaño variable, así como en otros órganos (*riñón, ovario, cerebro, médula, meninges*, etc.).

Con respecto a las *alteraciones histológicas* distinguiremos la lesión esencial, las accesorias, las alteraciones degenerativas secundarias y las lesiones sobreañadidas.

Las alteraciones histológicas esenciales de la linfogranulomatosis están constituidas por la proliferación de las células reticulares y adventicias, asociándose también, en opinión de algunos autores la desdiferenciación y multiplicación de los endotelios. En

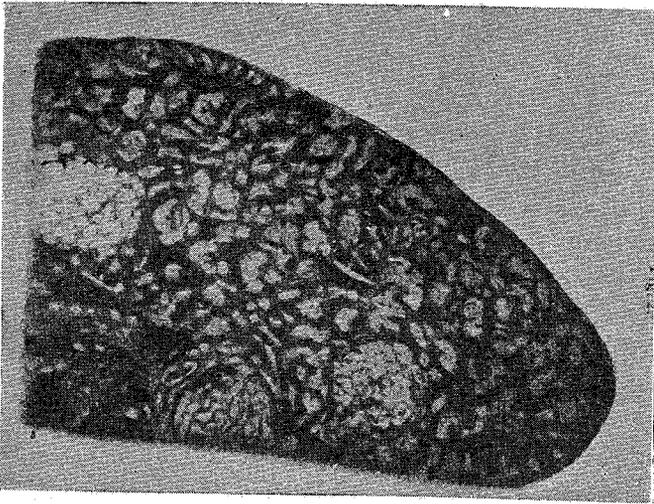


Fig. 52 -- Bazo porfiróide (según Hirschfeld).

una palabra, trátase de alteraciones proliferativas de los elementos del sistema retículoendotelial en su más amplio sentido, siendo de notar que en el bazo la lesión parece partir de los folículos, donde se desarrolla a expensas de las células perivasculares de la arteria central o más probablemente de los elementos reticulares que existen en cantidad abundante en los centros germinativos. (Fig. 53).

Aunque en su esencia la lesión es la misma puede ofrecer aspectos distintos según cual sea el momento evolutivo o la rapidez

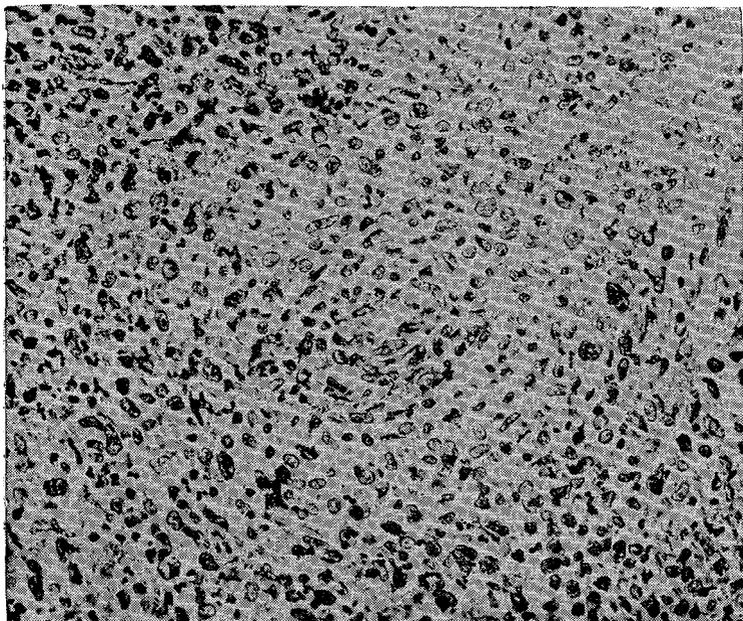


Fig. 53 — Bazo. Formación celular periarterial que substituye a un folículo linfóide. — Obj. 8 mm. Oc. 8 X. Fuelle 500 mm.

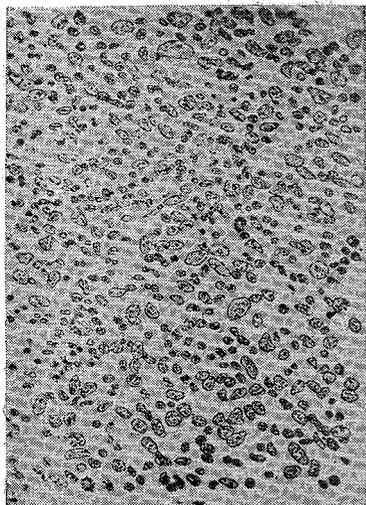


Fig. 54 — Proliferación de las células del estroma en la linfogranulomatosis, (según Ziegler).

con que se desarrolla la enfermedad. En muchos casos, que suelen corresponder a momentos iniciales, aparece un cuadro histológico que recuerda al tejido de granulación, pues predominan los núcleos alargados semejantes a los de los fibroblastos, de los cuales se diferencian por la tendencia que ofrecen a presentar alteraciones de forma consistentes en escotaduras y retorcimientos. (Figs. 54 y 55). En algunos campos microscópicos estas alteraciones nucleares se acentúan notablemente y se forman grandes elementos de núcleo enorme, pálido, de forma irregular y con nucleolos bien visibles, rodeado de un protoplasma relativamente escaso para el tamaño

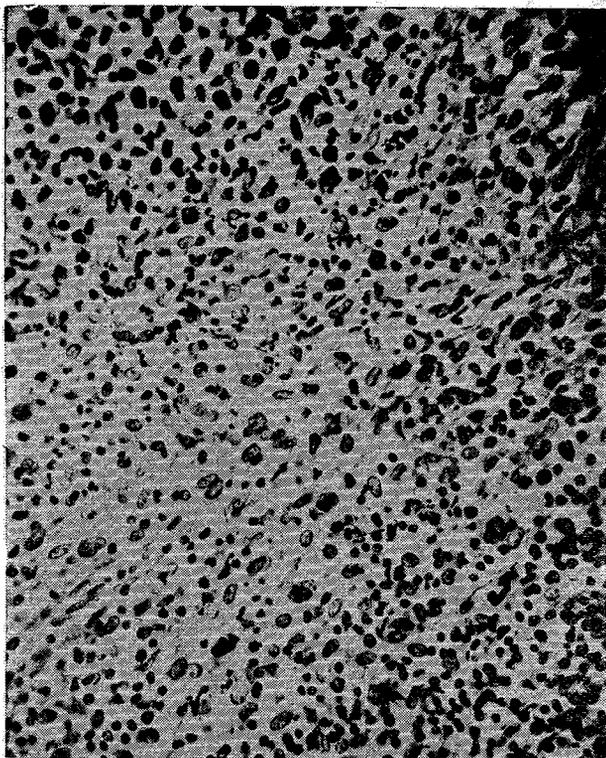


Fig. 55 — Bazo. Proliferación de las células del estroma. Algunas de ellas comienzan a presentar deformaciones nucleares. Obj. 8 mm. Oe. 8 X. Fuelle 500.

del núcleo. (Fig. 56). Son las llamadas células de Sternberg, por ser este autor quien las descubrió.

El estudio citológico de los mencionados elementos muestra que poseen un condrioma (Fig. 57) sin características especiales y en algunos casos inclusiones, que algunos autores han interpretado erróneamente como los agentes de la enfermedad, y que seguramente deben considerarse como productos fagocitados. En ciertos casos, como en un inédito de Strada, esta capacidad fagocitante se halla tan exaltada que casi todas las células presentan materiales incluidos, tratándose en ciertas ocasiones de gotas de grasa o de pigmento férrico (un caso de Schultz, Werbter y Puhl).

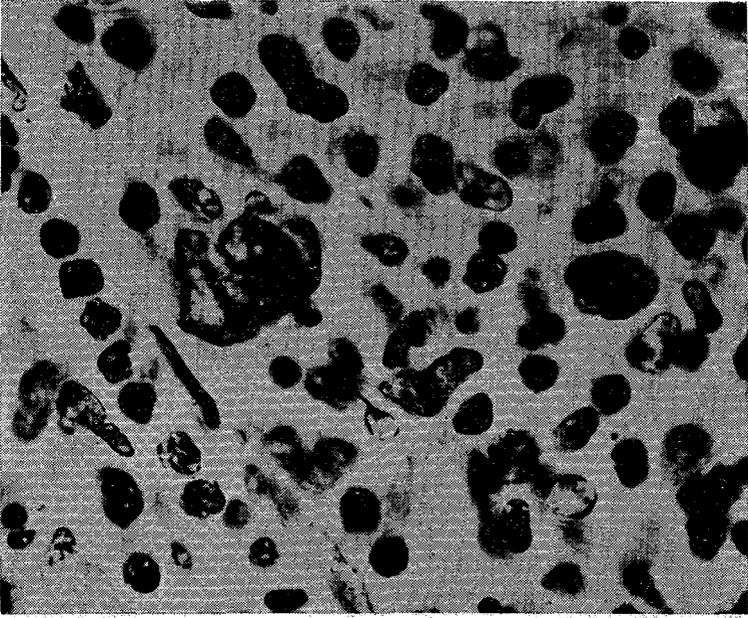


Fig. 56 — Células de Sternberg. Obj. 2 mm. iam.
apocr. Leitz, Oc. 8 X. Fuelle 500.

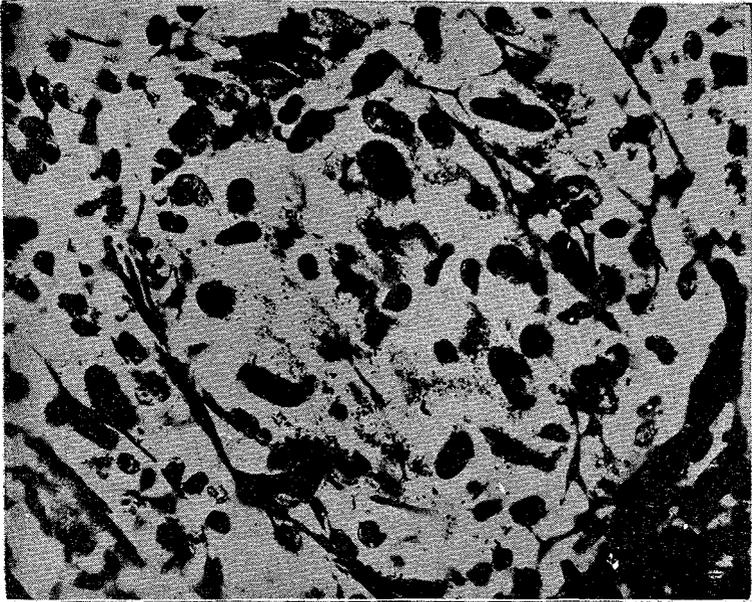


Fig. 57 -- Coudrioma de las células de Sternberg.

En algunos casos, que según nuestras observaciones corresponden clínicamente a una evolución maligna, domina la proliferación de grandes células de núcleo escotado, lobulado o de forma irregular (Fig. 58) las cuales constituyen islotes que pueden ser

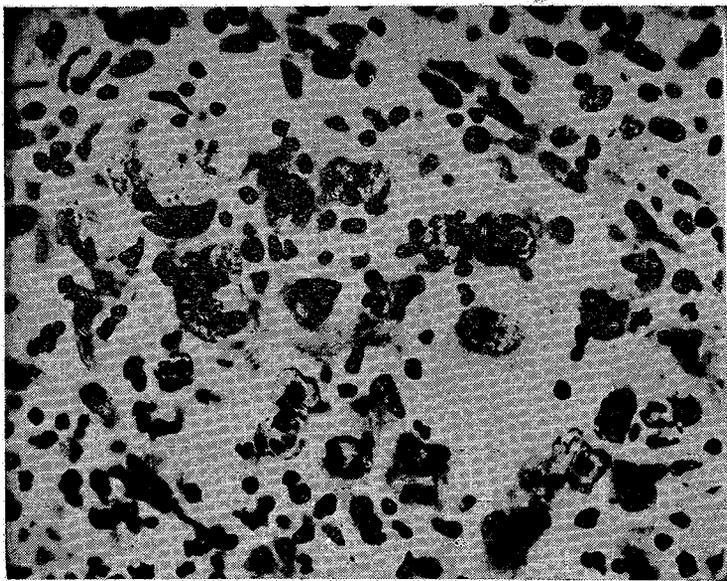


Fig. 58 -- Nido de células de Sternberg.

confundidos con los sarcomas de grandes células, hasta el punto de que Yamasaki ha creído en la transformación del linfogranuloma en sarcomatosis.

Claro es que las supradichas grandes células no pueden pasar a la circulación periférica, pues quedan detenidas en los finos capilares, pero nosotros creemos que los elementos de más pequeño volumen, muchos de ellos dotados de núcleo de forma irregular, pueden penetrar en la circulación dando lugar a la monocitosis elevada y a las células de Rieder monocíticas, cuya abundancia en la sangre de los linfogranulomatosos hemos indicado antes. En este sentido, si bien no puede hablarse de una verdadera invasión sanguínea leucémica, puede decirse que al menos en algunos casos existe un estado subleucémico monocítico. Según nuestra experiencia dicho estado sería más frecuente cuando existen lesiones esplénicas y así en un caso al que antes hemos hecho referencia el número

absoluto de monocitos osciló alrededor de 3.000 elementos, es decir 10 veces más que la cifra media normal, con presencia de formas inmaduras y patológicas (monoblastos y células de Rieder monocíticas).

Una alteración microscópica que debe considerarse como accesoría porque aunque frecuente no puede estimarse como esencial ni caracterizadora de la linfogranulomatosis es la eosinofilia local a cargo de elementos ordinariamente binucleados, entre los cuales se hallan algunos polinucleares neutrófilos, más o menos abundantes según los casos, y linfocitos que representan, como es natural, restos de las formaciones linfoides normales de los ganglios y del bazo. Todos estos elementos se hallan encerrados entre las mallas de un retículo de fibras gruesas, que en algunos puntos se halla en degeneración hialina.

Alteraciones secundarias son la necrobiosis que en forma de pequeñas zonas afecta algunos ganglios o territorios del bazo, y la esclerosis que transforma ciertos ganglios o zonas de los mismos en un tejido pobre en células surcado por gruesas fibras conectivas.

En cuanto a las lesiones sobreañadidas debemos citar en primer término las propias de la tuberculosis caseificada, encontrándose alguna vez en el mismo campo microscópico la alteración esencial de la linfogranulomatosis al lado de zonas de caseificación rodeadas de células epitelioides típicas y células gigantes tipo Langhans.

En resumen, la lesión de la linfogranulomatosis maligna consiste en la proliferación sistemática de los elementos del sistema retículoendotelial de los ganglios, bazo, médula ósea, espacios porta del hígado, etc., que no debe considerarse como simplemente hiperplásica por dos razones: la tendencia, si bien no muy marcada, a invadir los tejidos vecinos y la relativa atipia de los elementos neoformados, y decimos relativa porque también los elementos derivados normalmente del sistema retículoendotelial (poliblastos, macrófagos) tienen tendencia a constituir grandes corpúsculos con núcleo más o menos irregular. Debido a estas razones nos parece justificado desde un punto de vista anatómopatológico considerar a la linfogranulomatosis como un proceso leucémico sarcoide del sistema retículoendotelial que sería con respecto a este sistema lo que la linfofibrosarcomatosis al linfoide y la mielomatosis al mieloide, hallán-

dose todavía más patente en aquel proceso el carácter sistemático esencial de las enfermedades leucémicas.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la linfogranulomatosis maligna se basa esencialmente en la evolución, es decir en la generalización del proceso después de un cierto tiempo durante el cual las lesiones poseen un cierto carácter regional. El prurito, al que algunos autores dan valor para el diagnóstico precoz, no siempre se presenta y en cuanto a la fiebre, lo más frecuente es que sólo aparezca con sus caracteres más típicos en los períodos avanzados. Las alteraciones hemáticas, cuando se presentan con sus características más frecuentes constituyen un elemento diagnóstico de primer orden.

El diagnóstico diferencial deberá hacerse con las leucemias linfoides y con la tuberculosis y sífilis ganglionar. En páginas anteriores quedaron consignados los signos en que se basa la diferenciación con las primeras y sólo nos resta decir algunas palabras respecto a los procesos últimamente nombrados. La tuberculosis ganglionar es muy raro que tenga un carácter tan difuso como la linfogranulomatosis, los ganglios afectados suelen adquirir menor volumen y la regla es que alguno o algunos de ellos degeneren y se fistulicen. La fórmula hemática es muy variable pues mientras en unos casos con lesiones discretas se halla linfocitosis y eosinofilia, en otros se encuentra linfopenia y ausencia de eosinófilos. La sífilis ganglionar puede decirse que sólo por excepción da lugar a errores, pues sólo en raros casos llegan a adquirir los ganglios de una región un volumen suficientemente grande para despertar la idea de linfogranulomatosis. Cuando por los antecedentes del enfermo y por las investigaciones serológicas pueda haber alguna duda es aconsejable practicar un tratamiento antisifilítico de prueba.

De todos modos tanto para el diagnóstico precoz como para establecer una segura diferenciación entre la linfogranulomatosis y los procesos que clínicamente pueden prestarse a confusiones nosotros creemos que es indispensable la biopsia de algún ganglio fácilmente accesible para someterlo al examen microscópico. El diagnóstico obtenido de este modo está a salvo de toda objeción y permite instituir el tratamiento apropiado desde las primeras épocas de la enfermedad.

Etiopatogenia de los procesos leucémicos

El primer problema que debe dilucidarse es si las leucemias agudas tienen igual o diferente etiopatogenia que las formas crónicas, es decir, si en su esencia se trata de procesos afines o independientes. Esta última opinión sustentada por algunos autores, especialmente por Sternberg, es negada por la mayor parte de los hematólogos que reconocen la inseparabilidad de los procesos leucémicos fundándose en la semejanza de las lesiones, en la existencia de verdaderas formas de transición y sobre todo en la frecuencia con que las leucemias crónicas adquieren en su última fase y por diversas causas, los caracteres de las leucemias agudas.

Por ello nos parece artificial ocuparnos separadamente de la etiopatogenia de las diferentes formas de leucemias tanto más cuanto que en todos los casos caminamos sobre suposiciones y no sobre hechos perfectamente confirmados.

Tan sólo de pasada recordaremos la hipótesis de considerar a las leucemias como consecuencia de un trastorno de la regulación de la leucopoyesis debido a alteraciones endócrinas, hipótesis que tiene su iniciación en los experimentos de Ziegler, referentes a la supuesta provocación de leucemias en los animales a los que se irradiaba el bazo. Aparte de esta teoría no muy convincente y que en la actualidad es sustentada por Naegeli, las restantes se basan en la especial situación de las leucemias, que según ya hemos indicado ocupan en la nosología un lugar intermedio entre los procesos hiperplásicos reaccionales de causa infecciosa y las verdaderas neoplasias. Así, mientras algunos autores colocan a la leucemia cerca de los supradichos procesos neoplásicos (Virehow, Kottmann, Ribbert, en cierto modo Banti) otros le asignan una causa infecciosa. Esta última opinión es la que seguramente cuenta con mayor número de partidarios y por ello la dedicaremos mayor atención.

Fracasados y demostrada la inexactitud de todos los estudios con los que se creyó probar la existencia de un germen específico, que comenzando con el hallazgo de las monadinas de Klebs alcanzaron su apogeo con las investigaciones de Loewitz acerca de la *Haemamoeba leukaemiae magna y parva*, supuestos agentes respectivamente de las leucemias mieloides y linfoides, los autores dirigen

su atención hacia las toxiinfecciones comunes cuya acción sobre los órganos hemopoiéticos es suficientemente conocida para poder deducir que en algunos casos son capaces de producir hondísimas alteraciones de la leucopoesis.

Tal conclusión se basa en hechos recogidos de la patología humana y en fenómenos de orden experimental.

Entre los primeros recordaremos el hallazgo en la sangre y en los órganos de los individuos muertos a consecuencia de leucemias agudas de estafilococos y estreptococos (Millard y Girode, Holst, Erb, Eppstein, Sordelli y Quiroga, etc.) de bacilos paratíficos (Vos-Winkel y Dunzelt) de colibacilos (Fränkel), en fin de bacilos tuberculosos en los ganglios (Coley y Ewing, Hirschfeld) y tales hallazgos son tan frecuentes que aunque algunos autores (Erb, et.) consideran a los gérmenes hallados como debidos a infecciones secundarias, otros los estiman como los agentes provocadores de las leucemias, sosteniendo Sternberg que las leucemias agudas son procesos infecciosos y que entre aquéllas y las denominadas reacciones leucemoides que se observan en algunas enfermedades indudablemente infecciosas no hay diferencia alguna ya que no es un criterio científico clasificar como leucemia los procesos que terminan por la muerte y como reacción leucemoide aquellos que llegan a la curación.

Pero no es sólo en las leucemias agudas donde se hallan relaciones con los procesos infecciosos, pues en las crónicas, aunque el nexo sea más difícil de establecer ya que no puede precisarse cuándo comenzó el proceso leucémico, se ha observado también esa misma relación y así Chmelar indicó la importancia que para el desarrollo de las leucemias tienen las infecciones padecidas, Mosler pensó en la influencia del paludismo, Nanta en la de la sífilis, Pittaluga en la de la tuberculosis, en fin Martelli, uno de los paladines más decididos del origen infeccioso, sostiene que siempre que se investiga cuidadosamente es posible encontrar una infección (tuberculosis, sífilis, paludismo, estreptococias, estafilococias, asociaciones microbianas diversas) a la que imputar el papel etiológico de la enfermedad.

También las investigaciones experimentales han venido a proporcionar un apoyo a los partidarios del origen infeccioso pues aunque las inyecciones en diversos animales, e incluso en el hombre

(Schupfer), de emulsiones de órganos procedentes de leucemias, así como de estreptococos y estafilococos aislados de la sangre de estos enfermos, no han dado resultados positivos, (1) se ha conseguido producir cuadros leucemoides en animales a los que se inyectaba cocos piógenos si previamente se debilitaban los órganos hemopoiéticos con diversos venenos hemolíticos o se excitaba la actividad leucopoiética mediante nucleinato sódico (Lüdke, Martelli), habiendo observado también Martelli que tales alteraciones se consiguen más fácilmente en animales con alteraciones constitucionales (hipoplasia) o con menor resistencia debida a la preñez.

Estos estudios, así como el hecho de que mientras son muy frecuentes las infecciones reputadas como causa los procesos leucémicos son raros, llaman la atención hacia un segundo factor, el endógeno. Esta suposición de la necesaria existencia de un terreno predispuesto se robustece teniendo en cuenta que, aunque no son muy numerosos, no faltan los casos de leucemias familiares. Tales son los casos de Camerón (abuela, dos nietos y dos hijos de uno de éstos), Greene (tres hermanas afectas de leucemia lienal) Brandenburg (dos hermanas gemelas que murieron poco después del nacimiento con síntomas de leucemia aguda), Barrenscheen (dos hermanos, uno de ellos con leucemia mielóide aguda y el otro con leucemia linfática), e Hirschfeld (dos observaciones de dos hermanos cada una, afectos de leucemia linfática).

Por lo que a las leucemias agudas se refiere la necesidad de un especial terreno es admitida por numerosos autores y así Herz define a dichas leucemias como una reacción especial a diferentes infecciones de los individuos con determinada predisposición o constitución y otro tanto opina Martelli no sólo para las leucemias agudas, sino también para las crónicas, generalización que nos parece muy razonable teniendo en cuenta que ambas formas son inseparables en su esencia.

(1) Excepcionales y poco convincentes son los resultados obtenidos por Wiczkowski que dijo haber obtenido en las gallinas cuadros semejantes a la leucemia mediante la inyección de exudado pleural de un enfermo con leucemia aguda y los de Sellards y Baetjer que afirman haber provocado leucemias abortadas transmisibles en dos generaciones de gatos y de aquí al mono.

Por lo demás los cuadros leucemoides naturales de las gallinas (Ellermaun y Bang) poca relación deben de tener con la leucemia humana. Tales procesos parecen ser debidos a un germen ultravioleta pues se transmiten de gallina en gallina con los filtrados de órganos de animales enfermos.

Al igual de lo que ocurre en las restantes hemopatías no puede afirmarse todavía cuál es la especial constitución que predispone a las leucemias, pero quizás dicho terreno esté constituido por el estado tímico linfático. Tal es la opinión de Paltauf y Neusser, aunque sólo por lo que a las leucemias linfáticas se refiere, mientras que Barrenscheen basándose en una observación suya concerniente a varios hermanos, uno afecto de leucemia mieloide aguda, otro de leucemia linfática y otros dos con estado tímico linfático, cree que dicho estado no sólo predispondría a las formas leucémicas linfoides, sino también a las mieloides. Esta hipótesis merece la aprobación de Herz cuando al comentar la observación de Barrenscheen dice que la proliferación e invasión de las formas jóvenes mieloides podría ser también una anormal reacción del linfatismo. Juzgamos muy verosímil tal opinión ya que, según hemos indicado en otro lugar, parece que existe un cierto antagonismo entre los sistemas linfóide y mieloide, es decir que en los individuos con linfatismo hallaríase hipofuncionante el tejido mieloide de manera que cualquier agente que sobre él actúe no es raro que provoque reacciones anormales.

Por otra parte Martelli admite que aparte de los estados tímico linfáticos predisponentes de las leucemias linfoides existiría un estado mieloide, predispuesto a las leucemias de este tipo y que se manifestaría por "anormal delicadeza de los huesos, especialmente de los largos, espesamiento de ellos, con estrechamiento secundario de las cavidades medulares, que se acompañan de hipoplasia anatómica y verosímilmente incluso de disminución o meiopragia funcional del tejido mieloide".

Los individuos afectados de tales estados podrían considerarse como candidatos a las leucemias y cuando en ellos se producen reacciones leucemoides transitorias bajo la acción de diferentes infecciones podría incluso hablarse de estados preleucémicos, pero no podemos seguir a Martelli en el concepto que este autor tiene respecto a dichos estados ya que en la mayor parte de las observaciones que Martelli expone con el diagnóstico de estado preleucémico, se trata simplemente de leucemias agudas evidentes y como tales de desenlace rápido mortal.

Resumiendo, nosotros nos adherimos a la opinión de aquellos autores que consideran a las leucemias como el resultado de la

acción de causas infecciosas sobre individuos cuyos órganos hemopoiéticos tienen una labilidad especial congénita o adquirida a consecuencia de procesos infecciosos anteriormente padecidos. En tales casos los agentes infecciosos banales provocarían fácilmente reacciones anormales pasajeras (leucemoides) o persistentes (leucemias), las cuales se manifestarían bien por hiperleuccitosis con presencia de abundantes formas indiferenciadas (formas leucémicas sanguíneas) o por leucopenia con existencia también de elementos inmaduros (formas aleucémicas), que unas veces perdura durante todo el curso de la enfermedad y otras constituye un estado previo o una fase final agónica.

El curso agudo o crónico de la enfermedad debe depender especialmente del grado más o menos hondo de la perturbación endógena de los órganos hemopoiéticos aunque quizás no sea tampoco indiferente la intensidad o naturaleza de la causa exógena deseneadenante (infecciones agudas o crónicas?). También el carácter linfoide o mieloides de la leucemia debe hallarse más íntimamente ligado a las especiales condiciones del sujeto (1) que a la causa exógena si bien tampoco puede desecharse totalmente que aquellas infecciones que exaltan, como reacción defensiva, la función del tejido linfoide (tuberculosis, etc.) puedan dar lugar con más facilidad a las leucemias linfáticas que aquellas otras que estimulan la función medular las cuales podrían dar origen a las formas mieloides. No hay que olvidar a este respecto que incluso en los sujetos normales unas infecciones originan hiperplasias linfoides, mientras que otras dan lugar a la formación de focos mieloides extramedulares cuya única diferencia con las proliferaciones leucémicas estriba en su menor extensión y sobre todo en su apagamiento una vez curada la enfermedad, cosa que no ocurre en las leucemias. En estas últimas las supradichas proliferaciones, que en un principio, según hemos indicado, tendrían carácter reaccional adquirirían luego, debido a las condiciones endógenas, carácter autónomo e irreversible semejante al de los tumores verdaderos.

Un problema todavía más confuso, porque se enlaza induda-

(1) A este respecto recordaremos las reacciones linfáticas que sin ser verdaderas leucemias se aproximan a ellas en algunos casos observados por Türk, Marchand, etc., acompañando cuadros clínicos infecciosos con angina, que ordinariamente se presentan con neutrofilia.

blemente con la obscurísima etiología de las neoplasias es el referente al porqué en las denominadas leucemias sarcoides las proliferaciones adquieren en alguno o algunos puntos, crecimiento tumoroide. Como este fenómeno se escapa a toda hipótesis nos abstendremos de comentarlo y sólo dedicaremos algunas palabras a la etiología de la linfogranulomatosis maligna.

Al defender el concepto de incluir dicha enfermedad en el amplio grupo de las leucemias, hemos indicado que por tratarse de una lesión del estroma que presenta algún parecido a la de los granulomas infecciosos todos los autores o al menos la mayor parte de ellos la han clasificado como tal y han tratado, unos, de atribuir la enfermedad a gérmenes bien conocidos, como el bacilo tuberculoso (Sternberg) y otros considéranla como debida a un germen especial. Demostrada la inexactitud de los hallazgos referentes a un microbio específico queda sólo en pié la posibilidad de que sea una lesión especial que el germen tuberculoso provoque en algunos casos, opinión que se halla fortalecida por la frecuente asociación de lesiones linfogranulomatosas y tuberculosas típicas y por los resultados de los estudios llevados a cabo por algunos autores, especialmente por Much y Fränkel, que han demostrado la existencia, en buen número de casos, de los llamados gránulos de Much y, sobre todo, la posibilidad de producir experimentalmente lesiones tuberculosas mediante la inoculación de órganos linfogranulomatosos, en los cuales no se encontraban alteraciones típicas de tuberculosis, después de tratar dichos órganos por antiformina.

Pero de todos modos queda por explicar el porqué el bacilo tuberculoso en algunos casos provoca esa reacción atípica cuya difusión y gravedad mal se avienen con el carácter atenuado que poseería en dichos casos el germen productor. Por ello Fränkel con gran sagacidad, emite la hipótesis de que para que el bacilo tuberculoso produzca la lesión de la llamada linfogranulomatosis maligna sería necesario un factor más, el endógeno, constitucional, debido al cual estaría exaltada la capacidad de reacción. A consecuencia de esta exaltación la mayor parte de los gérmenes serían aniquilados, pero la hiperexcitabilidad de los ganglios persistiría y conduciría a la muerte. Quedan así aceptadas las dos causas: la endógena constitucional y la exógena desencadenante, que hemos admitido al ocuparnos de las leucemias en general.

Fränkel nada dice respecto a cuál pueda ser esa constitución o terreno adecuado para el desenvolvimiento de la linfogranulomatosis, pero una observación nuestra nos induce a pensar que quizás sea el estado linfático asociado a la diatesis eosinofílica. Nuestra observación se refiere a cuatro niños hermanos de los cuales uno de ellos estaba afecto de linfogranulomatosis maligna (diagnóstico comprobado por biopsia), mientras que los tres restantes al parecer gozaban de buena salud notándose únicamente en la observación clínica micropoliadenopatía generalizada y en la investigación hemática linfocitosis y eosinofilia (entre 10 y 22 % de leucocitos eosinófilos). La madre presentaba también linfocitosis (52 %). No se logró descubrir causa alguna que explicase la micropoliadenopatía ni las alteraciones hemáticas. Por referencias supimos que dos años más tarde los tres hermanos continuaban al parecer sanos.

Si recordamos que el estado linfático ha sido considerado por algunos autores como el terreno apropiado para el desarrollo no sólo de las leucemias comunes, sino también de la anemia perniciosa habría que pensar que tal estado no constituiría el terreno específico para el desenvolvimiento de una determinada hemopatía, sino que significaría un deficiente desarrollo y un perturbado equilibrio de los órganos hemopoiéticos que predispondrían a toda clase de reacciones anormales. Claro es que con esto no queremos expresar que el estado linfático sea la única alteración endógena que predisponga a las hemopatías, pues esto no estaría de acuerdo con la observación de que no en todos los casos es posible poner de manifiesto la existencia previa de dicha alteración, aparte de que tal afirmación nos llevaría a la conclusión, demasiado hipotética, de que el carácter de la reacción anormal estaría únicamente determinado por el tipo de agente exógeno que la provoca.

Causas y naturaleza de las alteraciones de los glóbulos rojos observadas en las leucemias: Expuestos los procesos leucémicos en sus diversas modalidades, así como su probable etiopatogenia estamos en condiciones de abordar un problema que ya esbozado en diferentes lugares de este libro sólo podía ser detenidamente estudiado en este lugar y es el de la causa y naturaleza de las alteraciones de los glóbulos rojos que se presentan, con mayor o menor intensidad, en las leucemias.

Aunque ya Martelli habla en su obra de las mielosis eritro-

blásticas, que Ghedini estudia con gran detenimiento, dividiéndolas en varios grupos, uno de los cuales corresponde a la enfermedad de Vaquez, y Pappenheim creó el término eritroleucemia aplicándolo a dos casos por él observados (uno de ellos en colaboración con Hirschfeld), a los cuales sigue el estudiado por Moreschi (mieloeritrocitoma mediastínico eritroleucémico), corresponde a De Guglielmo el haber dado un gran desarrollo a la doctrina de las eritremias como proceso del aparato eritroblástico equiparable por su naturaleza a las leucemias.

Los trabajos de De Guglielmo comienzan con la publicación de un caso de eritroleucemia completo, es decir con alteraciones hemáticas constituidas por aumento del número de leucocitos con presencia de elementos indiferenciados leucocitarios y existencia de formas inmaduras eritroblásticas con aumento del número de hematíes, carácter este último que faltaba en los casos antes publicados. Desde entonces son, sino frecuentes, al menos, no muy raros los casos de eritroleucemias publicados, si bien casi todos ellos pertenecen al tipo señalado por Pappenheim, es decir no completos (ausencia de poliglobulia). Aparecen luego los estudios de Reitano, manteniendo que pueden existir alteraciones proliferativas eritrocitarias en los tejidos sin que se manifiesten por la presencia de formas inmaduras en la sangre circulante (aleucoeritremias comparables a las formas aleucémicas de las leucemias puras) y así clasifica el caso de Cesa Bianchi, diagnosticado como enfermedad de Banti, al cual siguen observaciones semejantes (casos de Introzzi, Villa, Orrico).

Profundizando en el problema De Guglielmo, poco más tarde, cree poder individualizar el grupo de eritremias puras, es decir aquellas en las que la lesión proliferativa se limita exclusivamente al tejido eritroblástico, observándose en la sangre periférica intensa anemia y numerosísimas formas inmaduras de la serie roja (los tres casos de De Guglielmo, uno de Espósito) o únicamente anemia (casos de Fontana). Todos estos casos tuvieron un curso agudo que contrasta con el carácter crónico de las eritroleucemias.

En resumen habría que distinguir formas eritrémicas puras agudas (1) anémicas, leucopénicas con presencia o con ausencia de

(1) Bianchi considera la anemia perniciosa como una forma de eritremia pura de curso crónico. Tal hipótesis fué sometida a crítica en la pág. 154.

formas inmaduras de la serie hemoglobínica y formas eritroleucémicas en las que habría que distinguir tres variedades: leucémica poliglobúlica con presencia de eritroblastos en diferentes fases de maduración (variedad muy rara); leucémica anémica con existencia de formas inmaduras de la serie roja y finalmente variedad aleucémica y aneritrémica, es decir con lesiones proliferativas leucoeritrocitarias en los tejidos, pero sin formas inmaduras en la sangre circulante.

Sin duda alguna es muy atrayente la concepción de los autores italianos de la escuela de Ferrata pero, al menos por el momento, no puede ser aceptada sin someterla a una severa crítica.

En primer lugar las supuestas eritremias puras para ser admitidas tendrían que basarse en mayor número de observaciones pues hasta ahora se trata de un reducidísimo número de casos, a decir verdad no estudiados de modo muy severo. Así por ejemplo, como hace notar Orrico, uno de ellos es simplemente un caso de la llamada hidropesía congénita o eritroblastosis congénita hepática ya estudiada por Schridde, y en los restantes tampoco pueden descartarse sin más otros diagnósticos. Por tanto mientras nuevos estudios no prueben la existencia de las eritremias puras nos parece más juicioso tener en cuenta únicamente las formas mixtas, esto es, las eritroleucemias.

Ahora bien, ¿cuáles son las objeciones que pueden levantarse contra la idea de considerar a las intensas alteraciones cualitativas de los hematíes que se presentan en algunos leucémicos como debidas a un proceso proliferativo autónomo, es decir esencialmente idéntico al proceso proliferativo leucoblástico que ocasiona las alteraciones leucocitarias de las leucemias?

1.º Hallándose asociados los supuestos procesos eritrémicos a los leucémicos hay que deducir que todas las causas endógenas y exógenas que intervienen en su producción son las mismas, esto es, terreno predispuesto e infección desencadenante. Pues bien, si no hay dificultad para admitir que las infecciones dan lugar a lesiones proliferativas leucocitarias, ya que esto ocurre incluso en sujetos de constitución normal, no puede decirse lo mismo por lo que res-

pecta a los elementos de la serie roja, cuya proliferación no es estimulada jamás directamente por las toxinas bacterianas (1).

2.º No hay casos de leucemias en los que buscando atentamente no se hallen algunas alteraciones de los hematíes (presencia de normoblastos) y entre los casos en los que tales alteraciones se hallan únicamente esbozadas y aquellos otros con modificaciones tan intensas que han merecido el nombre de eritroleucemias hay una gradación tan insensible que no podemos establecer límites, de modo que hay que concluir que todos los procesos leucémicos son eritroleucemias o no lo son ninguno, debiendo considerarse a las alteraciones hemáticas como consecuencia de otras causas.

3.º En todos los casos en que la lesión de los órganos hemopoéticos tenga el carácter de proliferación ilimitada la regla debe ser que en la sangre se halle aumentado el número de elementos correspondientes al tipo celular que constituye la proliferación. Así se observa en las leucemias, procesos que por lo común se acompañan de gran aumento del número de leucocitos circulantes, siendo mucho menos frecuentes las formas leucopénicas o aleucémicas. En cambio en las supuestas eritremias ocurre el fenómeno opuesto pues lo ordinario es que cuanto más intensas sean las alteraciones cualitativas más bajo sea el número de hematíes, constituyendo verdaderas excepciones las eritremias poliglobúlicas.

Claro es que ninguna de estas objeciones es absolutamente concluyente y pueden ser a su vez objeto de crítica, porque de ser inexpugnables rechazaríamos decididamente la concepción de las eritremias en lugar de considerarlas subjudice.

Por otra parte si para explicar la presencia de las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los hematíes en los casos de leucemia no pudiera invocarse causa alguna nos quedaríamos en el dilema de aceptar la hipótesis de las eritremias o dejar sin interpretación al fenómeno. Pero esto no es así y basta un sereno examen de las posibles causas para convencerse de que lógicamente toda lesión leucémica debe acompañarse de modificaciones notables de la eritropoiesis. Como causas de tales modificaciones pueden invocarse:

(1) Recordemos sin embargo que algunos autores han creído que la tuberculina excita la eritropoiesis (Véase pág. 168), pero de todos modos se trata de una hipótesis más que dudosa.

1.^a La reducción de los territorios eritroblásticos por hallarse la médula ósea invadida por la proliferación leucoblástica. Aun en estos casos la anemia no tendría porqué tener carácter aplástico o arregenerativo, pues, como hace notar Pappenheim, las escasas porciones medulares que todavía conservan las funciones eritropoiéticas tienen que hallarse en plena actividad compensadora dando lugar a que pasen a la circulación elementos inmaduros.

2.^a La aumentada destrucción de los hematíes originada probablemente por la secreción de sustancias tóxicas para los glóbulos rojos (Pappenheim). La anemia así producida, por ser de origen hemolítico tendría carácter regenerativo, es decir se acompañaría de la existencia de formas jóvenes nucleadas.

3.^a La que podría llamarse eritroblastosis de irritación, fenómeno que se observa en los casos de metástasis múltiples cancerosas en la médula ósea (véase pág. 114) y que muy bien podría tener lugar en las leucemias, donde las proliferaciones leucocitarias serían quizás capaces de ejercer una irritación plástica sobre las células generadoras de los hematíes. (Véase también leucocitosis irritativas, pág. 199).

4.^a Las profusas pérdidas de sangre, consecuencia de la diatesis hemorrágica, que tienen lugar en muchos casos de leucemia.

Todas estas causas no se presentan aisladas sino que se asocian en mayor o menor grado, y por tanto es lógico que puedan dar lugar a alteraciones cuantitativas y cualitativas de una cuantía tan notable como sería difícil observar en otras anemias, que de ordinario se deben a causas menos complejas.

Tratamiento de las Leucemias

El tratamiento de las leucemias podría estudiarse conjuntamente para todas las formas, pero como en cada una de éstas el curso y otros caracteres impone algunas modificaciones nos parece más conveniente estudiar separadamente las formas agudas hiperplásicas simples, las crónicas hiperplásicas simples y los diferentes tipos de carácter sarcoide.

En las *formas agudas* todo tratamiento fracasa, hasta el punto de que si la eutanasia estuviese aceptada sería preferible acortar

la vida de los enfermos en aquellos casos donde la existencia de lesiones ulceroso-necróticas dan lugar a intensos dolores. Sin embargo como el deber del médico es agotar todos los recursos de que se disponga aunque la experiencia haya demostrado su ineficacia creemos que las medidas terapéuticas aconsejables son: la transfusión sanguínea, para combatir la anemia y sobre todo la diatesis hemorrágica, y la radioterapia, método que, como indicaremos al ocuparnos del tratamiento de las formas crónicas, es por hoy el único con que se consigue actuar sobre las proliferaciones leucémicas.

En cuanto a las *formas crónicas hiperplásicas simples* se han propuesto tratamientos médicos y quirúrgicos. Con ninguno de ellos, digámoslo desde ahora, se obtienen verdaderas curaciones y sólo se consigue, en el mejor de los casos, provocar remisiones durante las cuales los pacientes se sienten tan aliviados que son capaces de reintegrarse a las actividades de su profesión, siempre que no se trate de trabajos físicos extraordinarios.

Los tratamientos no cruentos pueden dividirse en dos grupos: el tratamiento por sustancias medicamentosas y la terapéutica por irradiaciones.

En el primer grupo apenas merece la pena recordar el tratamiento arsenical, con el cual, cuando no se disponía de otros medios, se obtuvieron algunos, aunque escasos, resultados favorables. En la actualidad el arsénico, bien por vía digestiva o por inyecciones (cacodilato, atoxil, arsacetina, arseniato sódico) no puede constituir el tratamiento fundamental de las leucemias, sino a lo sumo un tratamiento coadyuvante.

Mayor atención merece el tratamiento por benzol, propuesto por Koranyi, basándose en los estudios de Selling sobre la acción leucotóxica que dicha sustancia posee y debido a la cual se producen alteraciones atróficas de los parénquimas leucopoiéticos e intensa leucopenia. El benzol suele administrarse por vía digestiva en cápsulas de gelatina a la dosis de 3 - 4 gramos por día, mezclado con igual cantidad de aceite de clivas, prolongando el tratamiento durante largo tiempo y siempre bajo la vigilancia del estudio de la sangre.

Este método cuya eficacia es muy inferior a la de la radioterapia está indicado cuando ella no puede practicarse o en aque-

llos casos refractarios a la terapéutica por irradiaciones. Sus inconvenientes son la posibilidad de producir alteraciones necróticas hepáticas y renales o la atrofia de los parénquimas hemopoiéticos que se traduce por intensísima leucopenia y hemorragias que dan lugar a la rápida muerte de los enfermos. Para evitar esta complicación Neumann indica que el tratamiento debe suspenderse cuando se inicie un descenso evidente de la cifra leucocitaria y antes de que se llegue a las cifras normales. En los casos en que se presenta leucopenia y anemia indicadoras que en los parénquimas hemopoiéticos se está produciendo una grave alteración atrófica Kiralyfi propone las inyecciones intramusculares de sangre desfibrinada para excitar la actividad mieloide.

Por lo que se refiere al tratamiento por radiaciones recordaremos de pasada la helioterapia, con la que Bernhard dice haber obtenido resultados excelentes en algunos casos, para dedicar nuestra mayor atención al tratamiento con rayos X y sustancias radioactivas.

La radioterapia fué empleada por primera vez en las leucemias por Pusey y poco más tarde y en mayor escala por Senn. Desde entonces su uso se ha generalizado en todos los países constituyendo en la actualidad el tratamiento de elección.

La radioterapia se emplea tanto en las leucemias mieloides como en las linfoides. En el primer caso irrádíase el bazo y la médula ósea (huesos largos, esternón) o simplemente el bazo, mientras en las leucemias linfoides se irradian los grupos ganglionares unos después de otros.

Empléase radioterapia profunda con rayos duros y la exposición de la técnica no corresponde a este lugar.

Después de algunas sesiones se observa, en gran número de casos, una extraordinaria mejoría del estado general del enfermo que vuelve a hacerse apto para el trabajo, la esplenomegalia o las hipertrofias ganglionares se reducen notablemente y el cuadro hemático tiende hacia la normalidad. El número de leucocitos desciende a valores fisiológicos o aun subnormales, pero la desaparición total de las formas inmaduras es excepcional en las leucemias mieloides, persistiendo en las linfoides la linfocitosis.

Desgraciadamente al cabo de un tiempo más o menos largo se producen recaídas y aunque los órganos hemopoiéticos (bazo o

ganglios) no vuelven a adquirir las alteraciones de volumen primitivas, se presentan alteraciones del estado general y se originan nuevos brotes leucémicos con reaparición de numerosas formas inmaduras. Tales recaídas son más resistentes a la radioterapia que la fase primera.

Algunos casos se muestran refractarios desde el principio a este tratamiento y entonces no conviene insistir, estando indicado el tratamiento por benzol.

Finalmente en algunas ocasiones, quizás por mala técnica, en vez de obtenerse beneficios se produce la más grave complicación y es la transformación de la leucemia crónica en aguda.

En cuanto al mecanismo de acción de la radioterapia, los primeros autores, como Senn etc., la atribuyeron a una destrucción del supuesto virus provocador de las leucemias, siendo necesario llegar a los estudios de Heineke acerca de la acción de los rayos X sobre los órganos hemopoiéticos para poder tener un concepto más claro de su modo de obrar.

Irradiando animales normales pudo observar Heineke la notable labilidad de las células leucocitarias circulantes y de los órganos hemopoiéticos frente a dichos rayos. Esta acción sobre los leucocitos sería debida según Linser y Helber a la formación de una leucotoxina, formación que tendría lugar tanto *in vivo* como *in vitro*, de modo que el suero de un animal irradiado o el suero irradiado *in vitro* adquiere propiedades leucolíticas. La hipótesis de Linser y Helber ha recibido también el apoyo de otros experimentadores, pero en cambio ha sido combatida por v. Decastello, Kienböck, etc. que no han podido confirmar los hallazgos de los autores mencionados.

De todos modos y aunque algunas observaciones pertenecientes al tratamiento de la enfermedad natural parecen estar en concordancia con la existencia de una leucotoxina circulante ⁽¹⁾ nos parecen muy justas las reflexiones de Hirschfeld cuando dice que del mismo modo que las células de los tumores malignos son mucho más sensibles a las irradiaciones que las células normales también

(1) Nos referimos a los buenos resultados obtenidos en las leucemias mieloides con la simple irradiación del bazo, aunque no se actúe directamente sobre la médula ósea, y a la disminución de las tumefacciones de grupos ganglionares todavía no sometidos a la irradiación en las leucemias linfáticas.

los leucocitos de las leucemias deben ser mucho más frágiles que los leucocitos normales, ya que en los sujetos no leucémicos que son sometidos a la radioterapia por padecer tumores malignos y en los cuales la sangre e incluso el bazo sufre la acción de prolongadas radiaciones preséntase, a lo sumo, una ligera disminución del número de glóbulos blancos.

Estas ideas de Hirschfeld todavía podrían ampliarse teniendo siempre en cuenta los estudios referentes a la radioterapia en las neoplasias. En efecto, se admite que la labilidad de las células de los tumores sería debida a su carácter poco diferenciado, tendiente al embrionario, habiendo también autores que estiman que la sensibilidad celular sería particularmente notable durante su división. Aplicadas estas ideas a las leucemias no cabe duda que se obtiene una explicación de la particular susceptibilidad de las proliferaciones leucémicas ya que en ellas se observa caracteres análogos a los que presentan las neoplasias (indiferenciación de los elementos y abundante multiplicación celular).

Efectos semejantes a los obtenidos con la radioterapia pueden obtenerse con sustancias radioactivas como el radio o mesotorio (Renon, Degrais y Dreyfus). Sin embargo los casos hasta ahora así tratados no son tan numerosos como los sometidos a la radioterapia y por ello no puede establecerse comparaciones acerca de la eficacia de ambos métodos. Finalmente desde los estudios de Falta y otros autores se ha empleado también las inyecciones de Thorium X, sustancia radioactiva soluble en agua, habiéndose obtenido resultados parangonables a los conseguidos con la radioterapia.

En cuanto al tratamiento quirúrgico sólo ha sido propuesto para las formas mieloides y consiste en la esplenectomía. Esta operación fué ya practicada poco después de conocerse las leucemias y así Vanverts en el año 1897 hace referencia a 39 casos. Los desastrosos resultados obtenidos fueron causa de que se abandonase este tratamiento que otra vez cuenta en la actualidad con partidarios decididos desde que Seefich y Schilling propusieron practicar previamente la radioterapia y luego extirpar el órgano empequeñecido bajo la acción de los rayos X. Este procedimiento ha sido utilizado en numerosos casos en la clínica de Mayo y en la Argentina tiene un defensor caluroso en Esecudero. Este autor dice que la condición previa para recomendar la intervención es que la fórmula sanguí-

nea haya vuelto a la completa normalidad mediante la radioterapia. Creemos que en casos tan felices mejor sería contentarse con los resultados obtenidos que exponer a los enfermos a una operación siempre grave en busca de una siempre problemática prolongación de la vida de los pacientes.

Por lo que se refiere a las *leucemias sarcoïdes* mencionaremos separada, aunque brevemente, el tratamiento a seguir en las diferentes formas.

En las *leucemias sarcoïdes agudas* todo tratamiento fracasa, si bien Hirschfeld relata haber obtenido beneficios indudables mediante la radioterapia en un caso de cloroma orbitario.

En la *mielomatosis* también se ha propuesto la radioterapia, pero su acción es nula.

En la *linfosarcomatosis* se pueden obtener remisiones con tratamientos medicamentosos (arsénico), con radioterapia o por la intervención quirúrgica cuando se trata de linfosarcomas limitados.

Finalmente en la *linfogranulomatosis* se ha ensayado también diversos medicamentos, así como la radioterapia y la intervención quirúrgica.

Entre los primeros merece citarse en primer lugar el arsénico, pues el único caso de curación que se conoce fué obtenido por Naegeli mediante la arsacetina. También se ha propuesto el tratamiento con benzol (Schur) con Introcid, compuesto de iodo y cerio (Lewin), en fin con inyecciones de manganeso coloidal.

La radioterapia es indudablemente el método más aconsejable, si bien se encuentran numerosos casos que no obedecen a este tratamiento. En un enfermo observado por nosotros la radioterapia dió lugar a una aparente curación, pero transcurridos 16 meses se produjo una recaída con generalización del proceso en ganglios internos y bazo, muriendo el paciente a pesar de haberse ensayado nuevamente la radioterapia.

En cuanto a la extirpación quirúrgica de los ganglios afectados estaría indicada, a lo sumo, cuando se trata de procesos muy localizados.

FELIPE JIMÉNEZ DE ASÚA

Profesor de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Zaragoza

Jefe de la sección Anatomía Patológica en el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene de la Rep. Argentina