

PATOLOGIA HEMATOLINFATICA

I. PATOLOGIA MEDULAR.

1. Aspectos normales.

La médula ósea, ubicada en los espacios medulares de los huesos, es la encargada de producir los elementos figurados de la sangre, como eritrocitos, granulocitos, monocitos, y en menor grado, de linfocitos. En el neonato, toda la médula es activa, siendo reemplazada paulatinamente por tejido adiposo con la edad, en forma centripeta. En ciertas condiciones esto es reversible, y también el hígado y bazo pueden retomar cierta actividad hematopoyética, como en la vida intrauterina.

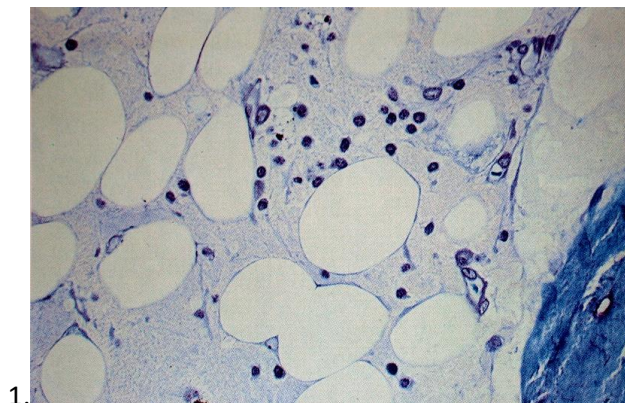
Morfológicamente, cuenta con una red de vasos sinusoideales fenestrados apoyados en trama de fibras de reticulina. Los elementos precursores de las diferentes líneas celulares se disponen agrupados en compartimentos específicos; al microscopio de luz se pueden observar en distintas fases de maduración. Además hay células macrofágicas que cumplen un rol de fagocitosis y acumulación de hierro, y adipocitos en cantidad variable. Se analizará sus trastornos según la línea celular.

2. Patología de la eritropoyesis.

Se define a la anemia como la reducción, bajo rangos normales, de la masa total de eritrocitos circulantes. Esto conlleva usualmente baja de la cantidad de hemoglobina. Obedecen a diversas causas, las que sirven para su clasificación.

a) *Aplasia medular.*

Las anemias de tipo aplásico obedecen por lo general, a factores como drogas, tóxicos, fenómenos alérgicos e idiopáticos. Producen alteración o destrucción de células precursoras con pérdida de las descendientes (ver fig 1). En la panmieloptosis, se comprometen las 3 líneas principales.



1.

b) *Hiperplasias de serie roja.*

Poliglobulias: Son incrementos reactivos de los eritrocitos y hemoglobina, mediados por la eritropoyetina. Se ven como adaptación a hipoxia por altura, enfermedades pulmonares y cardíacas. Se ve hiperplasia de serie roja con reducción de adipocitos en médula e hiperemia en los órganos.

Secundaria a anemias: Ya sea por sangramientos cuantiosos, incremento de la destrucción de eritrocitos, alteraciones en la multiplicación y maduración de los elementos precursores, puede

darse una hiperplasia de la eritropoyesis de grado variable, según el caso. Las analizaremos resumidamente.

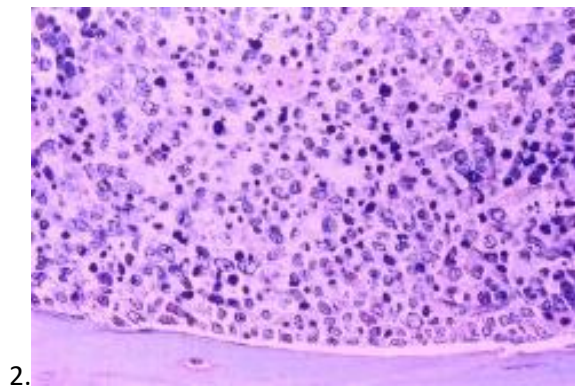
c) Anemias.

En primer lugar, están las anemias por pérdida de sangre, sea aguda (traumas vasculares) o crónica (lesiones del tubo digestivo, alteraciones ginecológicas). Luego, tenemos aquellas por incremento en la destrucción de eritrocitos, o anemias *hemolíticas*. Pueden ser por anomalías intrínsecas de ellos, o sea, *corpusculares* (alteración de membranas celulares, enzimáticas, o de molécula de hemoglobina) en forma generalmente hereditaria (esferocitosis, anemia a células falciformes), o, más raramente, adquirida (hemoglobinuria paroxismal nocturna).

Por causas extrínsecas, están las debidas a fenómenos mediados por anticuerpos (reacciones transfusionales, eritroblastosis fetal, formación de autoanticuerpos), traumatismo celular (Púrpura trombótico trombocitopénico, válvulas cardíacas protésicas), infecciones (malaria), sustancias tóxicas como plomo; e hiperesplenismo, determinando la ocurrencia de anemia hemolítica *extracorpúscular*.

Por producción alterada de eritrocitos tenemos las debidas a trastornos de proliferación y maduración de células tronco, destacando las anemias *aplásicas*, y las asociadas a insuficiencia renal y desórdenes endocrinos. Por anomalías en proliferación y maduración de los eritroblastos, destacan las anemias *megaloblásticas* asociadas a carencia de Vitamina B12 (anemia perniciosa) y ácido fólico, con presencia de elementos inmaduros gigantes (ver fig. 2). Luego, por anomalías en la síntesis de hemoglobina están las *ferropénicas* y las *talasemias*. Las últimas pueden basarse en defecto genético homo o heterocigoto, con diferente gravedad.

Finalmente, tenemos las debidas a causas multifactoriales o desconocidas (infección crónica, desórdenes autoinmunes crónicos y neoplasias malignas). En la clínica, son más frecuentes las debidas a carencia de hierro, las secundarias a enfermedades crónicas y las carenciales.



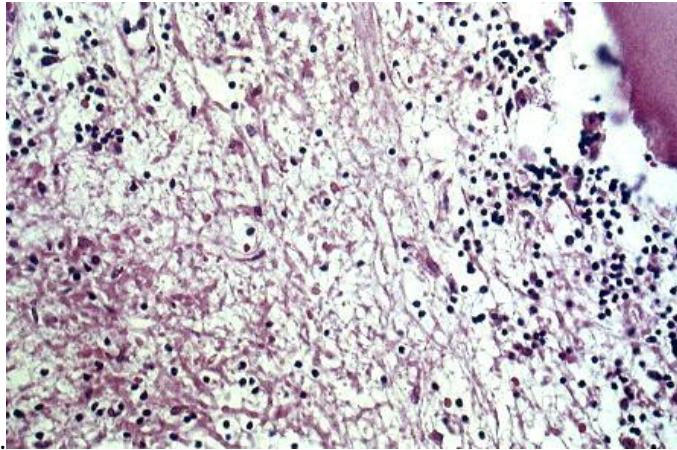
2.

3. Patología de la granulopoyesis.

a) Leucopenias.

Se refiere a escasez de leucocitos, destacando la de polimorfonucleares neutrófilos, llamada neutropenia o agranulocitosis. Puede deberse a producción reducida o ineficiente, o bien a destrucción acelerada de ellos. El primer caso se da como parte de anemias aplásicas, junto a anemia y trombocitopenia, o en varias leucemias y linfomas, en forma combinada, o bien aislada al dañarse producción de precursores granulocíticos, por ejemplo, bajo acción de ciertas drogas. También las anemias megaloblásticas determinan formación de precursores anormales que se destruirían en la médula ósea. En el segundo caso, se dan fenómenos inmunológicos idiopáticos, asociados a desórdenes específicos (Síndrome de Felty), y a exposición a drogas, hiperesplenismo y elevado consumo de granulocitos (infecciones graves). Los casos más significativos se ven en relación a uso de fármacos destacando agentes alquilantes y antimetabolitos usados en quimioterapia. Dado el alto recambio celular medular, esto es predecible, al interferir en la multiplicación celular. Por otro lado, algunos sujetos son muy

susceptibles al uso de aminopirina, cloramfenicol, sulfonamidas, clorpromazina y fenilbutazona, con supresión de precursores de granulocitos o bien, destrucción de granulocitos maduros por mecanismo inmunológico análogo al de ciertas anemias hemolíticas (ver fig. 3). Una secuela característica de la agranulocitosis es la ocurrencia de infecciones bacterianas, especialmente de zona oral y faríngea con necrosis y ulceración de la mucosa. El alcohol, corticoides e insuficiencia renal afectan negativamente a la función de los neutrófilos.



3.

b) Hiperplasias: leucocitosis.

Es una reacción corriente en una variedad de estados inflamatorios, y de carácter reactivo. Las inflamaciones agudas causadas por bacterias piogénicas son causantes frecuentes de hiperplasia de la granulopoyesis con leucocitosis. Por otro lado, desórdenes alérgicos, parásitos y enfermedades cutáneas inducen proliferación de granulocitos eosinófilos, y las infecciones crónicas y enfermedades de autoagresión una monocitosis. En la leucocitosis no se ven elementos inmaduros circulantes, pero en casos extremos esto es posible, hablándose de reacción leucemoide, que debe distinguirse de una leucemia. Además, los ganglios linfáticos también pueden afectarse en los estados que determinan leucocitosis.

c) Leucemias.

Se definen como desórdenes neoplásicos de los leucocitos, caracterizados por proliferación monoclonal de elementos con grado variable de inmadurez y atipia en la médula, con presencia de éstos en la sangre circulante en diferente magnitud, de 1 o más líneas celulares. Se ha identificado algunos agentes relacionados con su génesis, como radiaciones ionizantes, virus, alteraciones genéticas (trisomía 21), tóxicos (benzol), y drogas antineoplásicas. Todas tienen en común la sustitución de los elementos normales por neoplásicos, con reducción evidente de elementos eritrocíticos, granulocíticos y plaquetarios maduros, que si es significativa, conlleva cuadros de anemia, leucopenia y trombopenia, que redundan en infecciones y hemorragias, son fatales sin tratamiento.

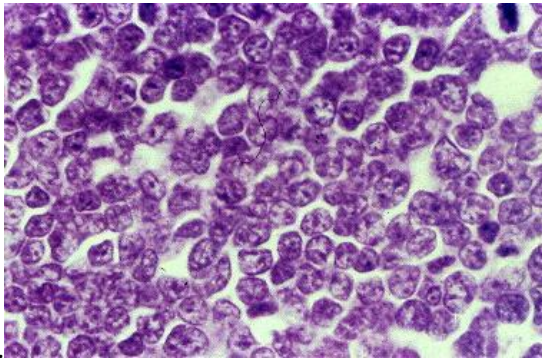
Las leucemias se pueden clasificar según curso clínico (aguda o crónica) o según línea celular afectada y grado de maduración de los elementos (mieloide o linfática).

Un precursor de las leucemias mieloides agudas es a veces el llamado *Síndrome Mielodisplástico*, con hiper celularidad y alteraciones de maduración y distribución de los precursores de series roja y blanca. También puede llevar a una pancitopenia irreversible, y causa anemia refractaria a tratamiento. La médula presenta exceso de mieloblastos y precursores eritrocitarios anormales como megaloblastos. En un 40% de casos se desarrolla una leucemia.

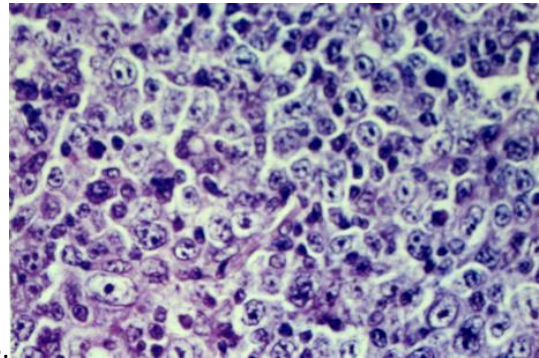
Leucemias agudas

Se caracterizan por la inmadurez de sus elementos celulares, llamados blastos, y curso rápido. Dentro de varias planteadas, se ha impuesto la clasificación FAB (Franco-Americano-Británica), que establece categorías *linfoblástica* y *no linfoblástica*, con diferentes grados de maduración. Dentro de las primeras, propias de la infancia, se distinguen 3 grados (L1, L2 y L3), según morfología celular y nuclear, y características de nucléolo y citoplasma, siendo L3 el más maduro, pero L1 el más frecuente (ver fig. 4). Además, se asocia a inmunofenotipo Pre-B, Hiperdiploidía y edad bajo 10 años, generalmente con mejor pronóstico. En promedio hay curación en 2/3 de los casos con quimioterapia.

Más compleja es la clasificación de las no linfoblásticas, con 8 categorías, de creciente madurez. (Ver fig. 5) Así, la M0 es mínimamente diferenciada, M1 es sin diferenciación, M2 con maduración, M3 es promielocítica, M4 mielomonocítica, M5 monocítica, M6 eritroleucemia y M7 la megacariocítica, todas agudas. Más usuales son M2, M1 y M4, afectan edades entre 15 y 40 años, y son de peor pronóstico que las linfoblásticas, con solo 15 a 30% de curación. Anomalías de cromosomas 11 y translocación 9-22 (el llamado cromosoma de Filadelfia) se asocian a mala evolución. Se está extendiendo el trasplante medular como terapia, que es complejo y costoso.



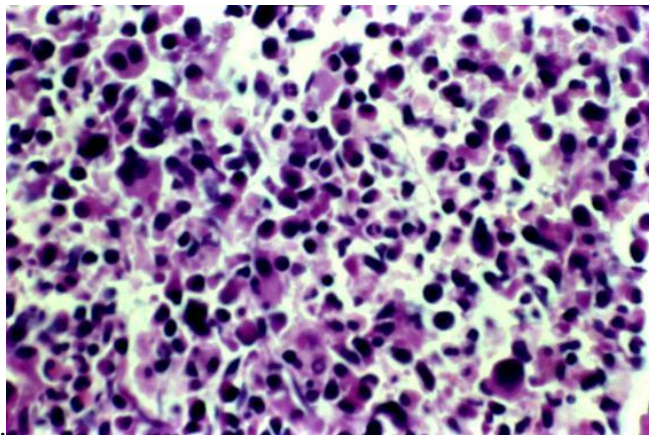
4.



5.

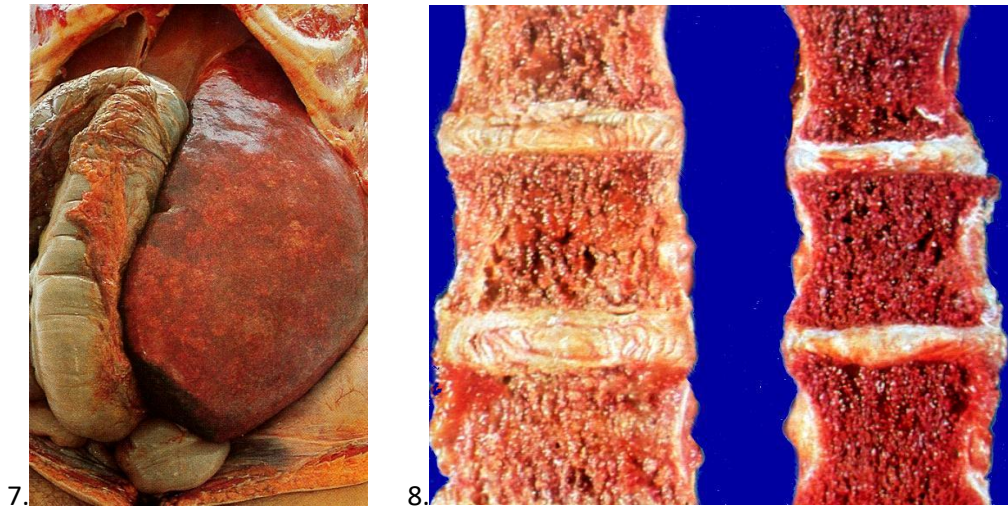
Leucemias crónicas

Destacan aquí la leucemia mieloide crónica, y la linfocítica crónica; la primera se incluye dentro de los desórdenes mieloproliferativos, y representa el 15 - 20 % de las leucemias, con pique en cuarta y quinta décadas de la vida. Corresponde a transformación neoplásica y expansión clonal de una célula tronco pluripotente, con capacidad de diferenciación múltiple, como ser a líneas mieloide, eritroide, megacariocítica y aún linfocítica. Predomina la de tipo granulocítico, y en 90% de los casos se detecta el cromosoma de Filadelfia (ver fig. 6).

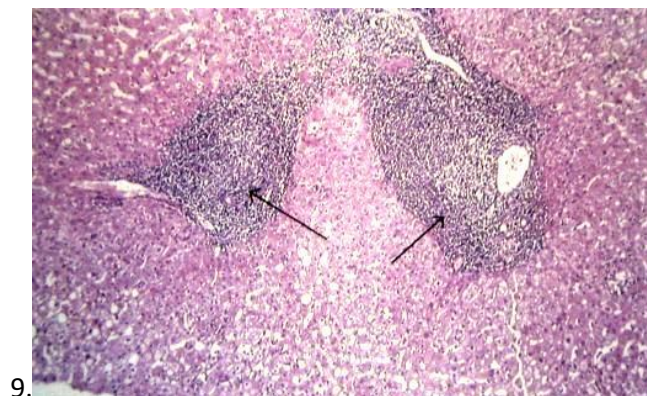


6.

Los síntomas son vagos y de curso lento, destacando gran esplenomegalia (ver fig. 7) e infiltración medular (ver fig. 8). Tras unos 3 años, la mitad de casos va a fase acelerada, con creciente anemia y plaquetopenia, sin respuesta a drogas, y finalmente, una agudización o crisis blástica, con gran proliferación de blastos, de regla fatal. La sobrevida es de 3 a 4 años, planteándose como opción terapéutica el trasplante medular.



En cuanto a la leucemia linfocítica crónica, se suele incluir entre linfomas No Hodgkin, es de curso lento e indolente, caracterizado por proliferación de linfocitos de tipo B relativamente maduros. Aparentemente, su incremento obedece en gran parte a sobrevida anormalmente larga con bajo índice de apoptosis. Los síntomas son vagos, destacando agrandamiento de ganglios linfáticos e hígado, hipogammaglobulinemia, y anemia (ver fig.9). Afecta a mayores de 50 años, representando el 25% de las leucemias. La sobrevida media es de 4 a 6 años, con poca respuesta a quimioterapia.



Una forma especial de leucemia crónica es la de *células velludas*, poco frecuente y propia de varones mayores. Las células expresan marcadores de linfocitos B, y asociados a monocitos y plasmocélulas. Destaca presencia de células con proyecciones en la superficie de aspecto similar a pelos en frotis. Infiltran médula, hígado y especialmente el bazo, con esplenomegalia y pancitopenia. La esplenectomía es de efecto benéfico, incorporándose la terapia con interferón alfa en forma auspiciosa.

Desórdenes mieloproliferativos

Incluyen la Leucemia Mieloide Crónica ya vista, la Policitemia vera, Trombocitemia Esencial y Metaplasia Mieloide con mielofibrosis.

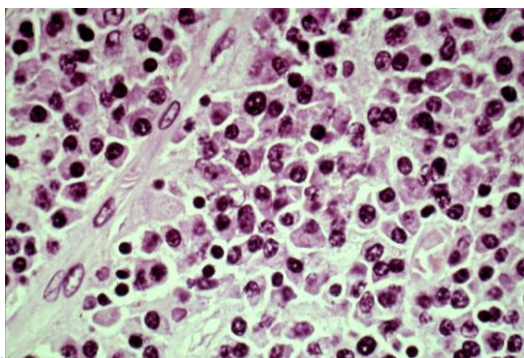
La *Policitemia vera* se asocia a proliferación excesiva de elementos de las tres series de la hematopoyesis, predominando los eritroides, lo que no es inducido por la eritropoyetina y obedece a transformación neoplásica de una célula tronco pluripotente. Hay hiperviscosidad sanguínea, con trombosis e infartos secundarios, congestión y agrandamiento de órganos, hepatomegalia y desórdenes hemorrágicos. Aparece en mayores de 60 años, especialmente varones y es fatal sin terapia, pero hoy la sobrevida supera los 10 años, algunos casos desarrollan mielofibrosis.

La *Trombocitemia Esencial* es muy poco frecuente, caracterizada por aumento de megacariocitos y plaquetas, siendo de más interés la metaplasia mieloide con mielofibrosis. Aquí la proliferación de elementos mieloides ocurre principalmente en el bazo, evolucionando la médula con hipocelularidad y fibrosis, aparentemente por fibroblastos no neoplásicos estimulados por factores de crecimiento. Este cuadro se asocia a diversos desórdenes como leucemia mieloide crónica y policitemia vera, pero también aparece sin cuadro preexistente, hablándose de mielofibrosis idiopática. Aparentemente, juegan rol importante trastornos de megacariocitos. Clínicamente, se ve en mayores de 60 años, destacando la esplenomegalia, eritrocitos en lágrima, plaquetas anormales y reducidas y anemia. La evolución es variable, con riesgo de infección, trombosis y hemorragia, además de transformación a leucemia mieloide aguda.

d) Discrasias de células plasmáticas y desórdenes asociados.

Son un grupo de desórdenes que en muchos casos se comportan como neoplasias malignas, y tienen en común la expansión de un solo clon de células secretoras de inmunoglobulinas, y elevación en el plasma de un tipo específico de estas o sus fragmentos. Son de inmunofenotipo B, y en parte homologables a linfomas No Hodgkin, pero, a diferencia de estos, secretan inmunoglobulinas y comprometen más la médula que los ganglios.

El mieloma múltiple es la entidad más común y relevante. Consiste en numerosas masas tumorales de células plasmáticas de madurez variable, dispersas en el sistema esquelético, de preferencia en columna vertebral, cráneo y costillas (ver fig. 10). A la radiología destacan lesiones líticas (ver fig. 11). La mayor frecuencia se da entre 50-60 años de edad; con cuadro de dolor óseo, fracturas patológicas, hipercalcemia e insuficiencia renal. Esta se relaciona a efecto de cadenas ligeras de inmunoglobulinas excretadas en orina, o proteína de Bence-Jones, y amiloidosis secundaria. Además hay anemia y leucopenia, con susceptibilidad a infecciones. La quimioterapia ha mejorado la sobrevida, pero en promedio es de 3 años, dependiendo de la extensión del proceso tumoral.



10.



11.

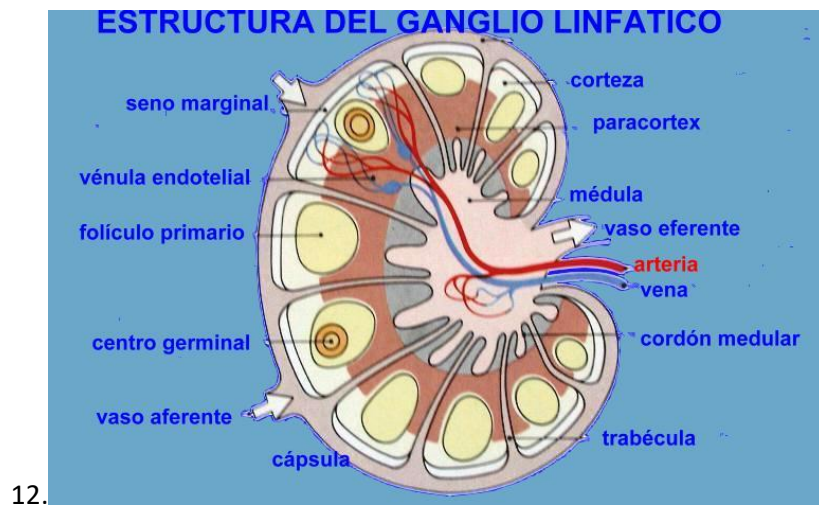
El mieloma o plasmocitoma solitario es un foco localizado en hueso o tejido blando con elementos celulares similares al mieloma. En los óseos, con el tiempo se ha visto frecuente transformación en mieloma múltiple (Aproximadamente en 55%).

La Macroglobulinemia de Waldenström es poco frecuente, consiste en infiltración medular difusa por elementos linfocíticos, plasmocíticos y linfoplasmocíticos de aspecto leucémico, que secretan Inmunoglobulina M monoclonal. Se ve en ancianos, con sobrevida de cerca de 4 años.

También afecta al Bazo y ganglios linfáticos, sería cuadro intermedio entre mieloma y linfoma B No Hodgkin.

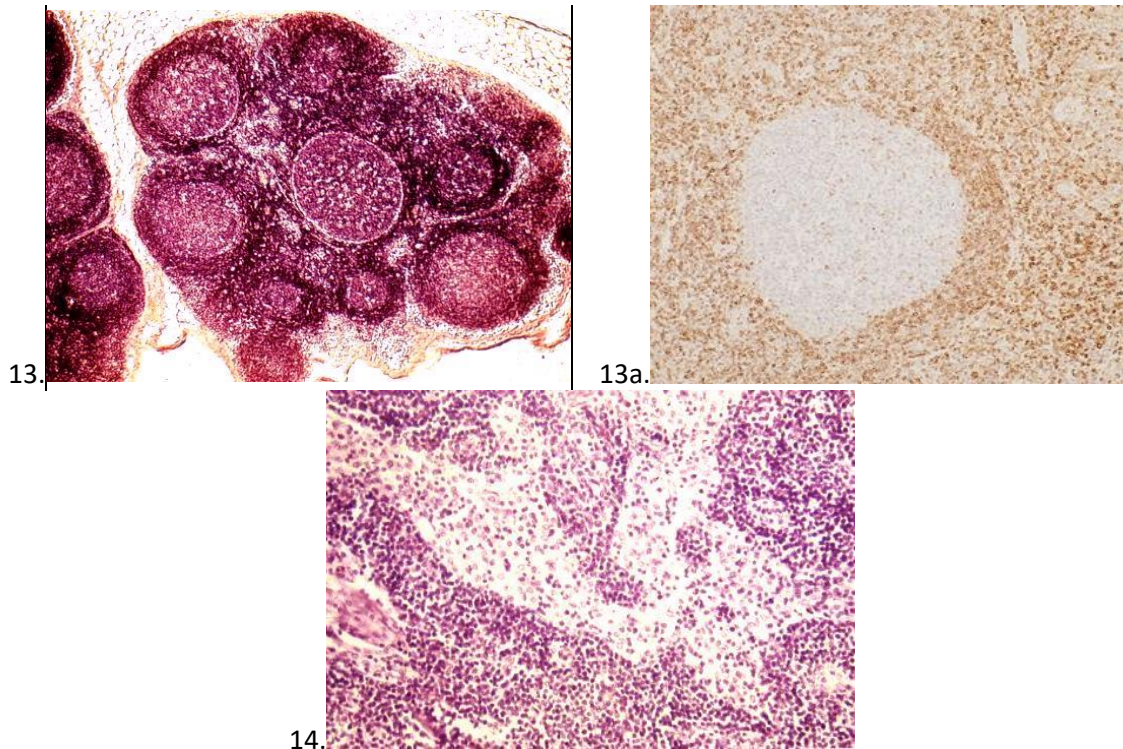
II. PATOLOGIA DE LOS GANGLIOS LINFATICOS.

1. Aspectos Normales. Los ganglios linfáticos son estructuras con carácter de filtros biológicos, ubicadas en vías de drenaje linfático ya sea subcutáneamente o en cavidades corporales. Son ovalados o reniformes, con un hilio donde entran vasos sanguíneos y linfáticos eferentes, en la periferia llegan los aferentes que desembocan en el seno marginal bajo la cápsula que se ramifica en el parénquima. Este presenta una corteza con los folículos linfáticos poblados por células B, de inmunidad humoral, mientras que la zona medular o paracortical cuenta con predominio de células T, a cargo de la inmunidad celular. Ver esquema de fig. 12. Con la edad, el parénquima es poblado por adipocitos o se fibrosa. En ellos tienen lugar la interacción de antígenos, células presentadoras de éstos y células linfoides dentro de la respuesta inmunológica.



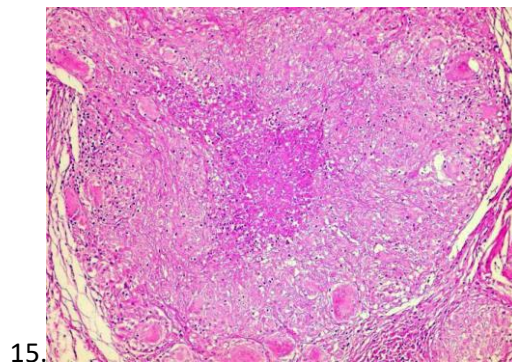
2. Inmunodeficiencias. Pueden ser congénitas, raras, por deficiencias de gammaglobulinas (sistema B) o en alteraciones del timo como aplasia (sistema T), y combinadas, con diversas variantes. También pueden ser adquiridas, de causa exógena. Aquí destacan desnutrición, infecciones virales destacando el virus VIH, y neoplasias malignas. Existen causas iatrogénicas como uso de radiaciones ionizantes, corticoides, y drogas inmunosupresoras.

3. Hiperplasias. Son generalmente respuestas de carácter inespecífico, sea localizadas (ganglios cervicales, axilares) o generalizadas, ante una noxa persistente, como presencia de infecciones bacterianas (Faringoamigdalitis) o neoplasias en el territorio con drenaje linfático correspondiente. En lúes y artritis reumatoide son evidentes en forma generalizada. Morfológicamente, los ganglios están agrandados, la zona cortical muestra folículos grandes y celulares con centros germinales activados con cuerpos tingibles, que dan aspecto granular con proliferación de precursores de células B (ver fig. 13). La expresión inmunohistoquímica de Bcl2 es útil ya que no marca las células dentro de los folículos y permite distinguir de los linfomas foliculares (fig. 13a). La zona paracortical T está hiper celular (hiperplasia paracortical), y los sinusoides muestran proliferación de células de aspecto histiocítico (hiperplasia sinusal, ver fig. 14). Estos fenómenos varían en la proporción que se presentan según tipo de respuesta inmune, en casos crónicos se puede ver una plasmocitosis.



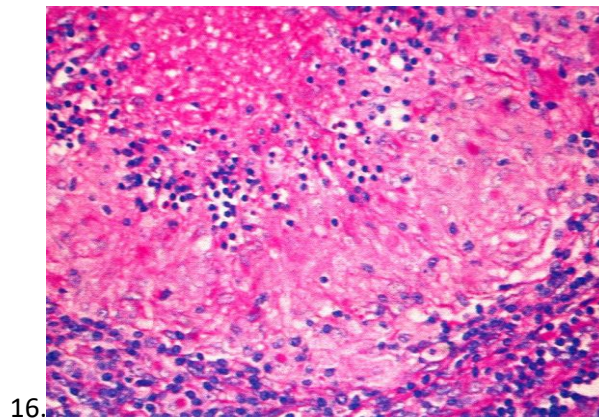
4. Linfadenitis agudas. Se relacionan a infecciones bacterianas en territorios con drenaje linfático al ganglio, especialmente por cocos piógenos. Destacan piodermitis, forúnculos y abscesos, con compromiso en especial de ganglios superficiales como axilares e inguinales. Es más frecuente en niños y jóvenes. Morfológicamente, los ganglios están agrandados y congestivos. Hay infiltración de granulocitos en senos y macrófagos que fagocitan detritus. Puede ir a la supuración con formación de abscesos y fístulas. En el ántrax y difteria hay cambios similares.

5. Linfadenitis crónicas y por agentes específicos. Pueden ser causadas por diversos agentes infecciosos, como bacterias, hongos, protozoos y virus. Nombraremos los más importantes en nuestro medio, donde destaca la *tuberculosis* como causa de linfadenitis granulomatosa. El compromiso ganglionar es típico de la primoinfección, en territorios que drenan puertas de entrada del *M. tuberculosis*. Las lesiones son similares a las descritas en el pulmón y otros órganos: Formación de tubérculos con necrosis caseosa central, rodeada de zona rica en células epitelióideas con células de Langhans y acumulación linfocitaria periférica (ver fig. 15). La necrosis puede ser muy extensa y predominante, siendo en inmunodeprimidos débil la respuesta granulomatosa. Dado que otras infecciones y cuadros tienen lesiones similares, se debe confirmar con cultivos o medios apropiados la etiología del proceso. La vacunación BCG puede, en ciertos casos, provocar formación de granulomas y necrosis con aumento de volumen ganglionar.



En ganglios mesentéricos se observan lesiones a causa de *Yersinias* (Seudotuberculosis y enterocolítica) con síntomas similares a apendicitis. Los ganglios, agrandados, presentan zonas necróticas y abscedadas, con hiperplasia folicular. Luego, estas zonas son demarcadas, con aspecto geográfico, por hileras de macrófagos y alguna célula gigante multinucleada. La lesión primaria estaría en el íleon, siendo poco evidente a veces.

Otro cuadro similar se ve en la llamada *Enfermedad por rasguño de gato*. Sería causada por un muy pequeño bacilo Gram-negativo. Es más frecuente en niños y jóvenes, afectando ganglios superficiales correspondientes a zona del rasguño. Hay hiperplasia folicular, focos de necrosis rodeados por histiocitos en zona cortical, que confluyen con aspecto geográfico (ver fig. 16). Pueden aparecer pequeños granulomas tuberculoideos, debiendo diferenciarse del granuloma venéreo. Hay una periadenitis marcada y endolinfangitis siendo el proceso autolimitado.



16.

Otra enfermedad de origen animal es la *Brucelosis*, que produce fiebre ondulante, esplenomegalia, y pocas veces, linfadenitis con granulomas histiocíticos no caseificantes, infiltración de eosinófilos y plasmocélulas, ocasionalmente células gigantes binucleadas que plantean descartar enfermedad de Hodgkin, pero no hay células de Reed-Sternberg típicas.

En la *lúes* el compromiso ganglionar es propio de fases primaria y secundaria, especialmente en zona inguinal en la primera, y diseminada en la segunda. Hay discreta hiperplasia folicular, expansión de zonas T, plasmocitosis, grupos de histiocitos e inmunoblastos. La cápsula está engrosada e infiltrada de linfocitos. El diagnóstico es serológico, y la biopsia accidental.

Respecto a los protozoos, destaca la infección por *toxoplasmas*, de origen animal. Es frecuente en niños y jóvenes en contacto con gatos, con linfadenitis como presentación usual. Los ganglios no presentan gran agrandamiento, y hay hiperplasia folicular, grupos de células epitelioides dispersos e infiltración de senos por linfocitos B de aspecto histiocítico. A veces se debe distinguir de la Mononucleosis infecciosa o Enfermedad de Hodgkin.

Las infecciones por hongos son raras en nuestro medio, pero susceptibles de verse en pacientes con inmunodeficiencias, como *candidiasis* y *aspergilosis*. Más frecuentes son las infecciones por clamidias, como el *linfogranuloma venéreo*, causado por *Clamidia Trachomatis*. Hay compromiso de ganglios inguinales en hombre y pélvicos e ilíacos en la mujer, con formación de abscesos estrellados, proliferación histiocítica y plasmocitosis.

Respecto a los virus, destaca el compromiso por virus Herpes (*Mononucleosis infecciosa*) y retrovirus (HTLV1 y 2). El virus de Epstein-Barr, causante de la Mononucleosis, se asocia también al linfoma de Burkitt. En la primera, se afectan jóvenes, con cuadro febril, células mononucleares en sangre circulante y curso benigno. En el ganglio, hay expansión de zonas T, y aparición de inmunoblastos dispersos. La zona cortical está inactiva, y los senos presentan abundantes células de aspecto histiocítico. A veces semeja un cuadro de leucemia o Enfermedad de Hodgkin. En general, las linfadenitis virales suelen ser difíciles de interpretar respecto a su histología.

Finalmente, cabe nombrar a la linfadenitis necrotizante de Kikuchi, de etiología oscura, donde hay zonas de necrosis sin granulocitos y rodeadas de histiocitos y una hiperplasia de zonas T. En la Sarcoidosis, hay granulomas sin necrosis de zonas T, a menudo con cuerpos de inclusión en células gigantes multinucleadas. Tampoco se conoce el agente etiológico. Puede presentar compromiso localizado o generalizado. Los ganglios regionales intestinales pueden presentar granulomas en caso de Enfermedad de Crohn intestinal.

6. Neoplasias primarias: Linfomas.

Son enfermedades proliferativas del sistema linfático, de carácter maligno pero en grado variable, con gran diversidad de tipos morfológicos y diferente comportamiento biológico, lo que ha dificultado su clasificación y manejo. Se han propuesto varias clasificaciones, buscando que sean objetivas, reproducibles y de valor pronóstico. Los linfomas se dividen así en 2 grandes categorías: Linfomas de Hodgkin y los No Hodgkin, con varios subtipos.

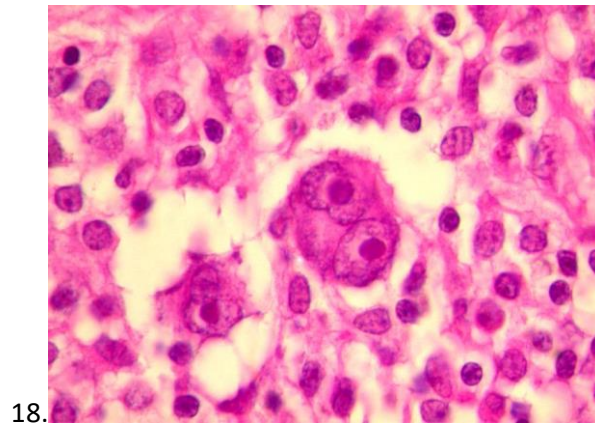
a) Linfomas de Hodgkin.

Son de etiopatogenia e histogénesis aún inciertas, planteándose origen en transformación de linfocitos T. Suelen comprometer primariamente ganglios, generalmente de un grupo, como cervical y mediastínico, pero pueden extenderse a cualquier órgano. Hay predominio de sexo masculino, con edad promedio de 32 años, también frecuente en adultos mayores. Hay agrandamiento indoloro de ganglios, fiebre, prurito y baja de peso de origen dudoso. Ver macroscopía en fig. 17.



17.

La histopatología de los ganglios afectados es variable, siendo constante la presencia de células grandes, ovales, ya sea mononucleares (de Hodgkin) y multinucleadas (de Reed-Sternberg), que son las proliferantes. Presentan citoplasma amplio, y núcleo grande oval con nucléolo acidófilo prominente. En las células de Reed-Sternberg, que con frecuencia son binucleadas, los núcleos están lado a lado, en forma simétrica, por lo que se habla de células "en espejo", si bien hay variantes (ver fig. 18). Estas células son características y necesarias para el diagnóstico, pero se requieren otros elementos, ya que se dan en otros linfomas. En la inmunohistoquímica expresan marcadores de células B como CD20 y Pax5. Las células Reed-Sternberg frecuentemente expresan CD15 y CD30. En su transformación, estudios moleculares han hallado relación, en ciertos casos, con infección por virus Epstein-Barr. Además, hay presencia variable de eosinófilos, plasmocélulas, linfocitos de aspecto maduro y neutrófilos.



18.

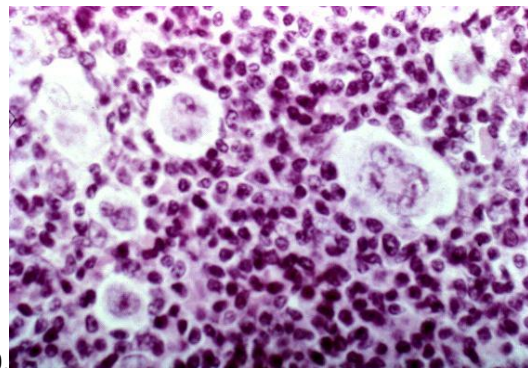
De acuerdo al aspecto y proporción relativa de estos elementos, se establece clasificación en 5 subtipos, adoptada en la conferencia de Rye y posteriormente actualizada. Ellos reflejarían la diferente respuesta del huésped a la neoplasia:

- **Predominio linfocitario nodular:** Escasas células de Hodgkin y Reed-Sternberg, y abundantes linfocitos. Es poco frecuente, con buen pronóstico de origen B. Afecta especialmente a varones jóvenes

- **Esclerosis Nodular:** Hay septos fibrosos que tabican los ganglios en compartimentos, y las células gigantes adoptan aspecto lacunar, con núcleo único con varios nucléolos, rodeado de halo vacío que es un artificio en cortes fijados en formalina y les da el nombre. Es relativamente frecuente, teniendo una fase inicial más celular (ver figuras 19 y 20).



19.



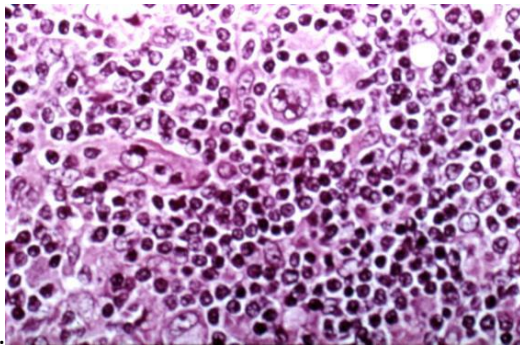
20.

- **El subtipo clásico, rico en linfocitos:** se ha descrito posteriormente, y se diferencia de la forma de predominio linfocitario nodular en que las células linfocitarias del fondo no expresan marcadores B.

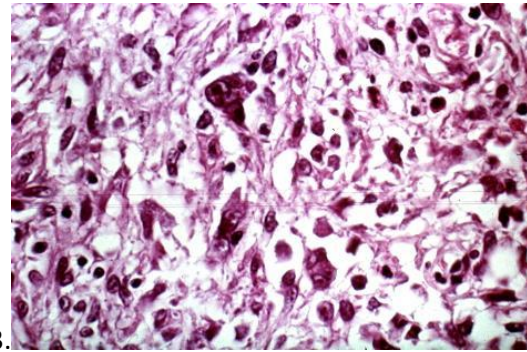
- **Celularidad mixta:** Hay equiparidad entre células de Reed-Sternberg y de Hodgkin con resto de elementos, presencia de eosinófilos, plasmocélulas y neutrófilos (ver fig. 22). Es frecuente, al igual que esclerosis nodular. Puede aparecer a toda edad pero especialmente en adultos mayores.

- **Depleción linfocitaria:** escasez de linfocitos, predominio de células gigantes. Puede ser hipo o hiper celular, con células atípicas de Reed-Sternberg. (ver fig. 23). Se da en ancianos y tiene el peor pronóstico.

El tipo predominante en USA es la esclerosis nodular, con predominio en mujeres jóvenes, y en ganglios cervicales y torácicos. Sigue la celularidad mixta, tiende a ser más diseminada y predomina en hombres, más frecuente en nuestro ambiente. El tipo de predominio linfocitario es raro, pero con el mejor pronóstico. Finalmente, la depleción linfocitaria es la menos común, afecta a varones mayores, con curso agresivo y sólo 5% de supervivencia a 10 años, diagnosticándose ya en estadios III y IV.



22.

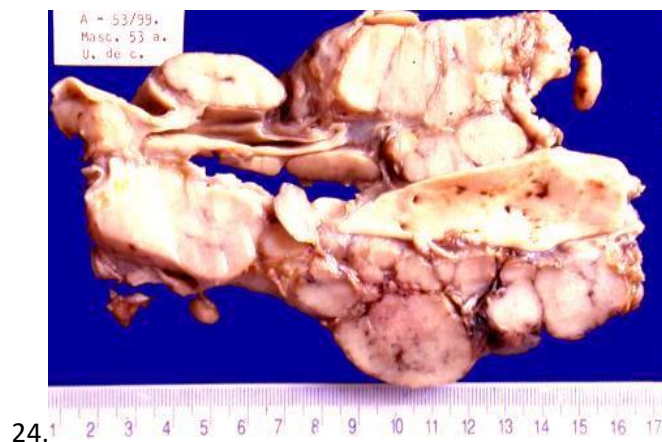


23.

El pronóstico depende también significativamente de la etapificación, para lo que se usa la clasificación de Ann Arbor, válida para todo linfoma. Reconoce 4 estadios. Todos los estadios se pueden subdividir en A, asintomática, o B con síntomas generales como fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso sobre 10% sin causa explicable. La sobrevida en estadios I y II alcanza a 90% a 5 años, cayendo a 60-70% para los III B y IV B, con radio y quimioterapia, pero con el tiempo se han descrito neoplasias secundarias como leucemias, cáncer pulmonar y linfomas No Hodgkin, entre otros.

b) Linfomas No Hodgkin (LNH)

Son el resto de linfomas que no reúnen elementos propios del linfoma o Enfermedad de Hodgkin, pudiendo comprometer igualmente ganglios u otros tejidos. Ver macroscopía en fig. 24, ganglios paraaórticos tumorales.



24.

Estos linfomas se caracterizan por ser predominantemente originados en linfocitos B (90%) y menos en linfocitos T o células NK (10%). Se distinguen, fundamentalmente, entre los de células precursoras y los de células maduras. Dos tercios son de ubicación nodal, y el resto en tubo digestivo, médula, bazo piel y otros.

Linfomas de células precursoras:

Corresponden a linfomas de tipo linfoblástico, derivados de estadios más tempranos de linfocitos T y B en médula ósea y timo. Son frecuentes en niños, pero también vistos en adultos. En su mayoría presentan leucemización, con presencia de linfoblastos. Estos carecen de receptores antigénicos superficiales funcionantes. Es característica presencia de marcador TdT en la inmunohistoquímica. Los linfomas de línea T afectan al timo, dando tumores mediastinales, mientras que los B afectan más a sangre, médula y ganglios linfáticos.

Linfomas Maduros de línea B:

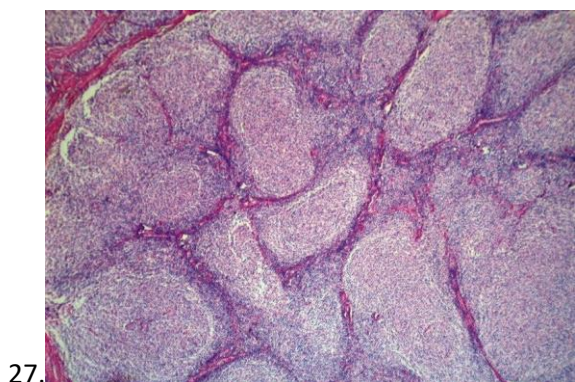
Linfoma B de células pequeñas/leucemia linfática crónica

Se caracteriza por adenopatías linfáticas y compromiso medular, con infiltrado de linfoides a células pequeñas, que se disponen en pseudofolículos o centros de proliferación. Hay una baja tasa de proliferación, y progresión indolente, con compromiso de sangre periférica casi de regla. El inmunofenotipo es característico, con expresión de CD5, CD20 y CD23.

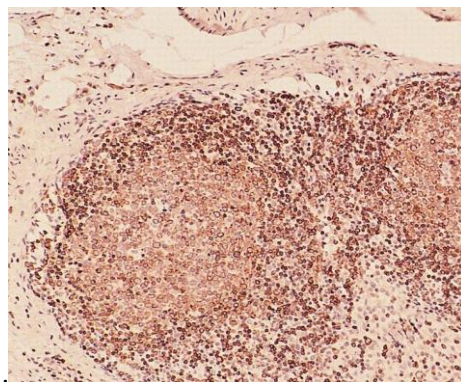
Afecta a adultos mayores de 65 años, con poca reducción de esperanza de vida. El pronóstico se asocia a nuevos hallazgos citogenéticos. Es peor a mayor compromiso medular, número de ganglios afectados y hepatoesplenomegalia. Deleciones de proteína supresora de tumores p53 o del brazo largo del cromosoma 11(11q) suelen darse en enfermedad refractaria a terapia. El curso es claramente peor si los receptores de inmunoglobulina no tienen mutación respecto a los que presentan mutación de tipo somático.

Linfomas Foliculares

Representan cerca de 25% de casos nuevos de Linfomas No Hodgkin. Son esencialmente nodales y se originarían en una translocación $t(14;18)$ que lleva a una sobreexpresión del gen Bcl-2, un protooncogén fuertemente antiapoptótico. Esto prolonga la sobrevida clonal de células tumorales, pero se requieren otras alteraciones para gatillar la enfermedad. Es característica la disposición folicular, con patrón de invasión en el tejido periganglionar, folículos sin cuerpos tingibles (fig.27) y marcación positiva para Bcl-2 en folículos y zona perifolicular (fig. 27a). Es importante distinguir linfoma folicular de una hiperplasia folicular reactiva, en que el Bcl-2 es negativo en los folículos y positivo en zona perifolicular. El marcador de proliferación Ki-67 es mayor que en linfoma, lo que también es útil para diferenciar estas entidades.



27.



27a.

Clínicamente, suelen presentarse inicialmente como linfadenitis localizadas, luego generalizadas. Prefieren zona retroperitoneal y sexo femenino. En un 20% de casos hay progresión desde un linfoma más bien indolente a uno de tipo difuso y de células grandes, incluso al diagnóstico inicial.

Linfoma de Células del Manto

Corresponden a células con elementos linfocitarios B de zona del manto del centro folicular. Etiológicamente, hay una translocación balanceada $t(11;14)$ por la cual el gen de la Ciclina D1, del cromosoma 11 se sobreexpresa. Sus células tienen un inmunofenotipo característico, con positividad para dicha Ciclina, CD5 y CD20. Clínicamente, en su mayoría comprometen el anillo linfático de Waldeyer, en la faringe. Es habitual compromiso de ganglios generalizado. Además se puede ver compromiso de intestinos, pero el compromiso esplénico y medular es raro. El pronóstico es desfavorable, pero casos con baja tasa de proliferación tienen mejor sobrevida.

Linfoma de Células B de Zonas Marginales

Forma especial con preferencia por zona marginal perifolicular de ganglios, o en forma extranodal como en el Bazo. Del punto de vista clínico, inmunohistoquímico y biomolecular se subdividen en la forma nodal, esplénica y el extranodal de tipo MALT.

Linfomas Extranodales de Zonas Marginales B de tipo de MALT

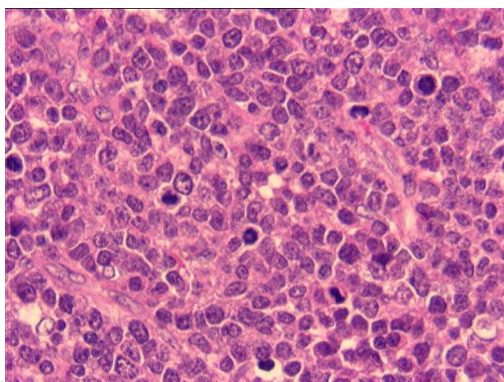
A causa de inflamación crónica y enfermedades autoinmunes, se puede generar tejido linfático en órganos que normalmente carecen de éste, como estómago, glándula salival, tiroides, órbita y piel. En el estómago la infección por *Helicobacter Pylori* lleva a una gastritis crónica con aparición de folículos linfáticos. En éstos es posible ocurrencia de linfomas que corresponden a una diferenciación post-folicular B. Si bien constituyen una proliferación clonal tumoral, en un 70% regresan tras erradicar al *H. Pylori*. Si presentan una translocación balanceada t(11;18) son resistentes a la terapia antibiótica, al activarse función regulatoria y antiapoptótica. Estos casos no suelen transformarse en linfomas B de célula grande, sin embargo.

Linfoma Difuso a Células grandes B

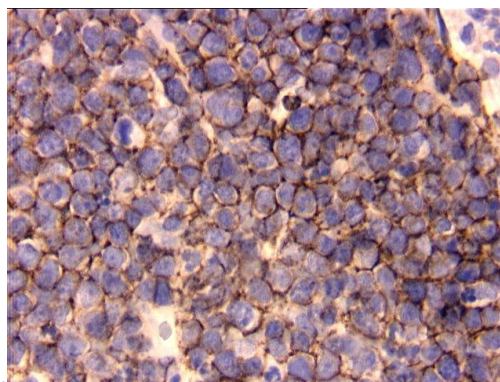
Este es el mayor grupo entre los linfomas No Hodgkin, abarcando un 30% del total, aproximadamente. Se pueden subdividir en varias entidades según su perfil de expresión genética, fenotipo y alteraciones genéticas, así como su localización y clínica.

Se originan en el sistema linfático nodal, o en procesos hiperplásicos linfáticos asociados a cuadros inflamatorios en órganos y localizaciones extranodales. Las células tumorales infiltran difusamente el parénquima linfático o tejidos extraganglionares en forma destructiva. Estas neoplasias surgen en forma primaria por diferentes vías de transformación, que son características para el tipo centrofolicular y de células B extrafoliculares activadas. También derivan de linfomas preexistentes de bajo grado como el de tipo folicular, la leucemia linfática crónica el de células marginales B, debido a transformación intraclonal.

Morfológicamente, son heterogéneos, constituídos por células grandes. Estas se pueden ver como las de etapa blástica de centros foliculares (Centroblastos) o como células activadas postfoliculares precursoras de plasmocélulas (Inmunoblastos y Plasmoblastos), ver fig. 28. En la inmunohistoquímica expresan los marcadores de células B CD19, CD20 y CD79a, ver fig. 29.



28.



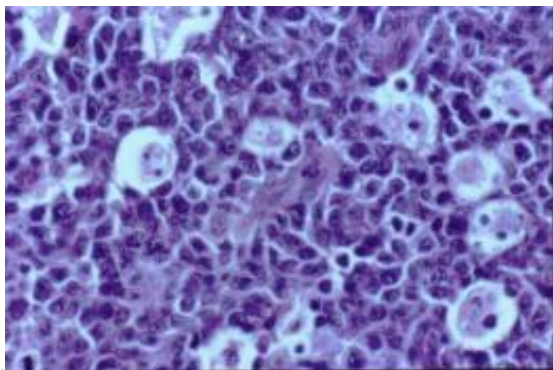
29.

Linfoma de Burkitt

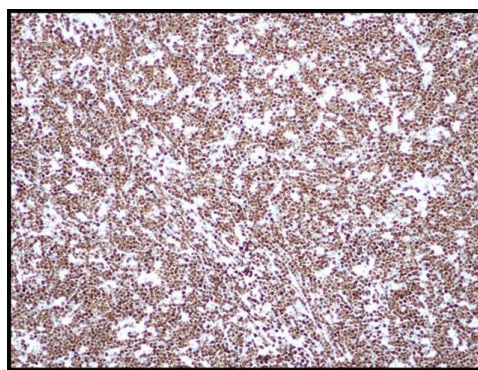
Este tipo es endémico en el África subsahariana, afectando a niños con preferencia por el hueso maxilar y craneano. Se ha establecido asociación causal con el virus Epstein-Barr y la malaria. Se asume que, debido a la inflamación crónica y la inmunodepresión de células T debida a la malaria, se inhibe la defensa frente al virus, favoreciendo una translocación específica para el tumor. En Europa y en Chile, estos linfomas son esporádicos y sin asociación al virus Epstein-Barr. Sin embargo, también presentan la translocación específica de la enfermedad. Su localización primaria es esencialmente extranodal y abdominal, a nivel de zona ileocecal y

genital. En portadores de VIH-Sida también se dan estos tumores, y en un 50% muestran infección por EBV.

Patogenéticamente, por translocación balanceada se sobreexpresa el oncogen c-MYC, que es responsable de la progresión del ciclo celular y de inhibir la diferenciación normal de los linfocitos B. Esto lleva a tasa de proliferación cercana al 100%. Morfológicamente, presentan células de aspecto centroblastico junto a macrófagos con cuerpos apoptóticos, dando un aspecto especial de “cielo estrellado” al tumor (fig. 30). Presentan positividad para marcadores CD20, CD10, BCL-2 y TdT. La expresión de Ki67 es característicamente muy alta (fig. 31). Es habitual el rápido crecimiento de masas tumorales, infiltración medular, leucemización y compromiso del SNC.



30.



31.

Linfomas T Periféricos:

Estos linfomas son más frecuentes en el lejano oriente, siendo más raros en Occidente. Cerca de la mitad de los casos son de ubicación extranodal, designándose según su manifestación primaria como linfomas T nasales, intestinales o cutáneos. Generalmente transcurren con un síndrome clínico definido, que se correlaciona con el inmunofenotipo y morfología. .

Los linfomas T periféricos se pueden derivar de linfocitos T o de células Natural Killer. El cuadro histológico es muy variable, en los ganglios el infiltrado tumoral se inicia especialmente en zonas paracorticales T. Por producción de interleukinas se atraen células inflamatorias y hay activación de vénulas postcapilares, obscureciendo estos infiltrados la población tumoral.

Linfoma Anaplásico de Células Grandes ALK-1 positivo y ALK-1 negativo

Estas neoplasias infiltran clásicamente los sinusoides de ganglios linfáticos. Son CD30 positivos, con caracteres inmunohistoquímicos de tipo citotóxico. Citogenéticamente, en parte se caracterizan por presentar una translocación entre cromosomas 2 y 5, que lleva a expresión de la ALK-Kinasa. Esta se puede demostrar con la inmunohistoquímica para ALK-1 y ayuda a diferenciar el linfoma.

Los casos con ALK-1 positiva se dan más bien en niños y adolescentes, teniendo buen pronóstico con tratamiento intensivo de quimioterapia. Los otros linfomas periféricos T en cambio tienen muy mala sobrevida. Los linfomas ALK-1 negativos son morfológicamente iguales a los positivos, pero tienen un pronóstico sensiblemente peor.

Existe una subcategoría propia de la piel, que se manifiestan más bien como una enfermedad localizada.

Linfoadenopatía Angioinmunoblástica

Es un linfoma periférico T caracterizado por proceso neoplásico de células linfáticas T y CD4 positivas, con cambios complejos en la estructura del ganglio linfático afectado. Estas alteraciones son semejantes a cambios de las alteraciones reactivas de tipo inflamatorio. Abarca un 20% de todos los linfomas T, y se asocia a síntomas como fiebre, baja de peso y erupciones de piel. Hay marcada linfoadenopatía y una hipergammaglobulinemia policlonal.

Linfoma Periférico de Células T, no Especificado

Esta categoría agrupa a un conjunto de linfomas T periféricos. Abarca a varias neoplasias heterogéneas, que representan a diferentes estadios de diferenciación de linfócitos periféricos T o células Natural Killer. No cabe analizarlas aquí en detalle, y su pronóstico muestra una rápida progresión. La edad, el defecto inmune asociado y las citoquinas e interleukinas producidas por el tumor influyen en el cuadro clínico. Se caracterizan así por presentar síntomas de tipo B, como sudor nocturno, fiebre y baja de peso.

Linfoma Intestinal de Células T, con o sin Enteropatía

Se le incluye aquí por pertenecer a esta línea. A menudo se originan en el marco de una enteropatía de hipersensibilidad al gluten, en sujetos predispuestos. Afectan al intestino delgado con múltiples focos, con curso agresivo y riesgo de perforación.

Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary

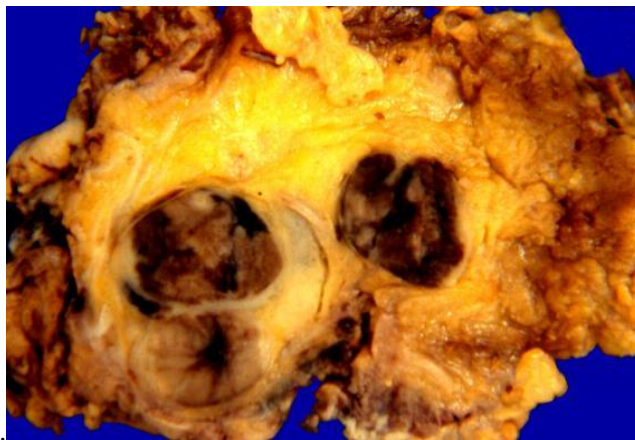
Son formas de linfomas T con compromiso cutáneo de regla, y presencia de elementos circulantes en sangre en el 25% de enfermos en el segundo. Tienen curso lento y sobrevida de 7 a 9 años. Los marcadores CD3 y CD43 entre otros, identifican las células T.

Leucemia y linfoma T del adulto

Causada por virus HTLV-1, endémica en zona de Japón y Caribe, y caracterizada por lesiones de piel, linfadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia y curso por lo general agresivo, de alta letalidad. Cabe recordar que los LNH pueden diseminarse y dar cuadro similar a una leucemia en ciertos casos.

7. Neoplasias secundarias: Metástasis.

Destacan las metástasis de carcinomas, pero el melanoma y algunos sarcomas pueden tener diseminación linfática. Usualmente se comprometen ganglios de la región donde asienta el tumor primario, pero se ha descrito casos donde la diseminación pasó por alto un grupo ganglionar (Metástasis saltatoria). En general, el diagnóstico es fácil porque se reproducen, con similitud variable, características del tumor primario. Hay marcadores específicos para ciertas localizaciones primarias, como el Antígeno Prostático Específico, en caso de carcinomas prostáticos, y Tiroglobulina, respecto a aquellos tiroideos, siendo los otros de valor más bien relativo en forma individual, debiendo aplicarse en un panel para tener una aproximación del origen del proceso. La fig.32 muestra una metástasis de melanoma con pigmentación negruzca.

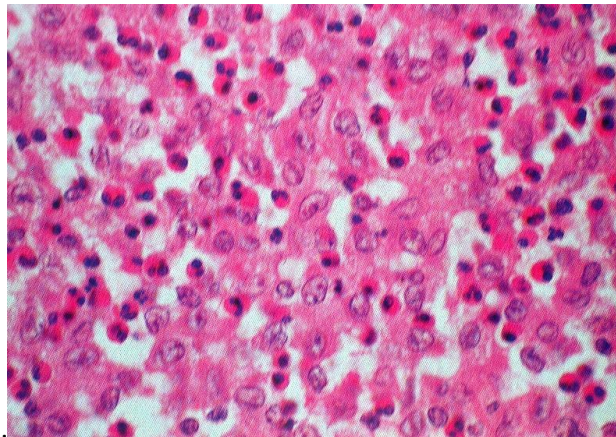


32.

III. DESORDENES DEL SISTEMA RETICULO-HISTIOCITARIO.

1. HISTIOCITOSIS.

Es un concepto muy amplio para diversos desórdenes de histiocitos o macrófagos. En el ganglio se describió la histiocitosis reactiva de senos, de carácter benigno, habiendo además cuadros proliferativos con elementos neoplásicos. Aquí destacan las histiocitosis de células de Langerhans, un tipo especial de histiocito normalmente existente en piel y ganglios linfáticos, que se incluían en el antiguo término de Histiocitosis X, de causa y naturaleza oscuras. Clínicamente, son propias de la infancia, describiéndose 3 formas de presentación pero los elementos histológicos son similares. Hay una proliferación de elementos histiocíticos, de núcleo arriñonado, que expresan Proteína S-100 y antígeno CD1a, mezclados con granulocitos eosinófilos y neutrófilos, linfocitos, plasmocélulas, células fagocíticas espumosas y multinucleadas (ver fig. 33).



33.

A la microscopía electrónica las células proliferadas se caracterizan por presentar estructuras características, los cuerpos de Birbeck.

- a) *Enfermedad de Letterer-Siwe*: Se ve en lactantes, con lesiones diseminadas de ganglios, piel, bazo, hueso y pulmones. Cursa con fiebre, anemia y baja de peso, siendo rápidamente fatal. Hoy sobrevivida con quimioterapia es de 50% a 5 años.
- b) *Enfermedad de Hand-Schüller-Christian*: se caracteriza por lesiones líticas de bóveda craneana, diabetes insípida por compromiso de hipotálamo y exoftalmo, lo cual forma una tríada clínica característica, con compromiso tumoral multifocal. El curso es variable.
- c) *El Granuloma Eosinófilo* es una lesión localizada con abundancia de eosinófilos en forma usual, afectando huesos y tejido blando con lesiones solitarias. Suelen presentar regresión espontánea y pocos síntomas.

2. Histiocitosis maligna.

Es concepto en decadencia, ya que se ha comprobado que muchos casos antes aquí incluidos serían linfomas de alto grado, algunos con expresión de caracteres histiocíticos, de ocurrencia muy infrecuente.

IV. PATOLOGÍA DEL BAZO.

1. Estructura normal y funciones.

Viene a ser al sistema circulatorio lo que los ganglios al linfático, filtrando células desgastadas y elementos extraños. Pesa 150 gr y mide 12 x 7 x 3 cm, revestido por una fina cápsula. El parénquima es rico en arteriolas, rodeadas de linfocitos T, con folículos linfáticos B a intervalos,

formando la pulpa esplénica o blanca. Alterna con la pulpa roja, atravesada por senos vasculares fenestrados rodeados de abundantes macrófagos dispuestos como un filtro esponjoso, a través del cual parte de la sangre vuelve a venas linfáticas. La función principal es eliminación de elementos como eritrocitos viejos por fagocitosis, junto a eritrocitos anormales y leucocitos. Además, participa en la respuesta inmune, atrapando y presentando antígenos, y excepcionalmente en la hematopoyesis extramedular. También actúa de reservorio de eritrocitos y plaquetas.

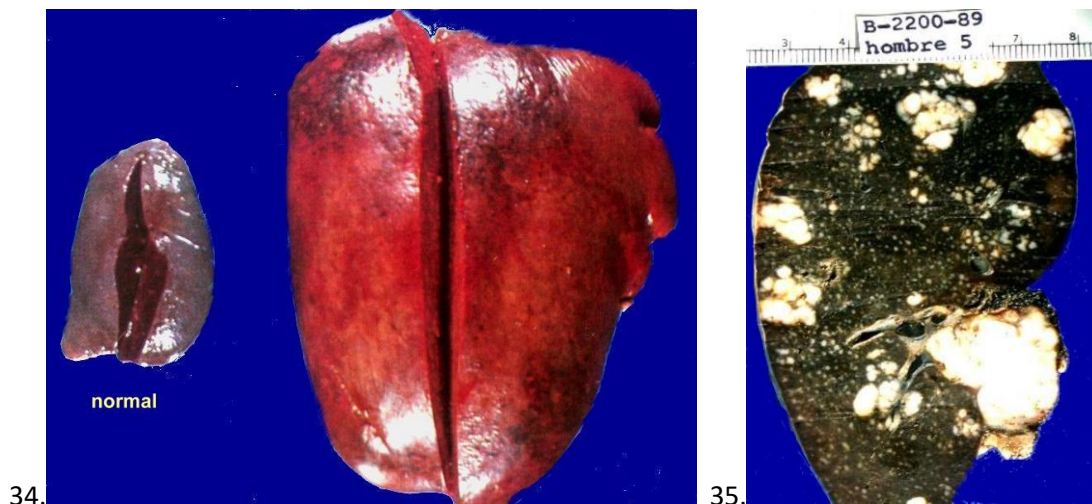
2. Alteraciones congénitas.

La ausencia, o asplenia, es rara y asociada a malformaciones múltiples. Más corriente es presencia de tejido esplénico ectópico u pequeños bazos supernumerarios, sin efectos negativos, constituyendo un hallazgo accidental.

3. Esplenomegalia.

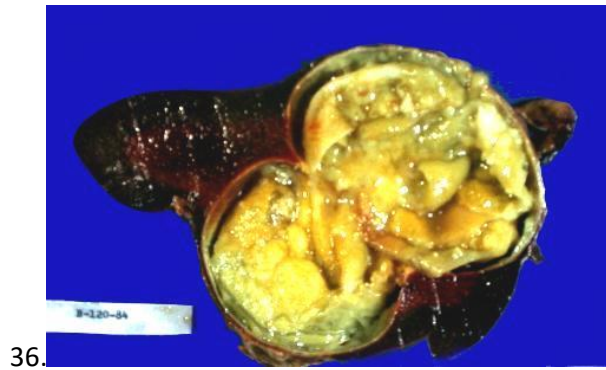
Es expresión de múltiples desórdenes, con dolor y pesadez abdominal como síntomas clínicos. Destacan como causas las infecciones, con esplenitis aguda, además de mononucleosis, tuberculosis, fiebre tifoidea, brucelosis, malaria, lúes, citomegalovirus, toxoplasmosis, etc.

En la hipertensión portal, ya sea por cirrosis hepática, trombosis venosa e insuficiencia cardíaca, hay congestión pasiva. Como ya se vió, diversas neoplasias hemolinfáticas pueden comprometerlo, como leucemias, linfomas, histiocitosis y mieloma múltiple, además de anemias hemolíticas y púrpura trombocitopénico. La fig. 34 muestra compromiso por leucemia mieloide y la 35 por linfoma de Hodgkin. Debemos agregar la leucemia de células velludas o tricoleucemia. Consiste en proliferación de células de inmunofenotipo B que presentan proyecciones citoplásmicas que dan el nombre. Son típicos la esplenomegalia y compromiso medular. Su pronóstico es favorable. Si bien se desconoce su célula de origen, se ha detectado una mutación del encogen B-Raf. Se da en adultos mayores con curso crónico y pancitopenia.



Enfermedades de acumulación como la Enfermedad de Gaucher, la amiloidosis, y las mucopolisacaridosis pueden afectarlo, al igual que desórdenes inflamatorios de tipo inmune, como artritis reumatoide y Lupus eritematoso. Finalmente, parásitos como Quiste hidatídico (ver fig. 36), y varias neoplasias primarias, poco frecuentes, pueden determinar una esplenomegalia.

El hiperesplenismo se asocia a la esplenomegalia, determinando pérdida de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, con pancitopenia, siendo efectiva la esplenectomía.



4. Varios.

Los infartos del Bazo son anémicos, por lo general secundarios a embolización de ramas arteriales por trombos desprendidos de estructuras cardíacas, destacando los descritos en la endocarditis infecciosa. Son lesiones irregulares pálidas de tamaño variable, a veces sépticos, por presencia de colonias bacterianas.

Los traumatismos son relativamente frecuentes, con ruptura inmediata o diferida. Si es "espontánea" debe pensarse en patología de base como mononucleosis infecciosa, leucemia, malaria y tifoidea, entre otras. La ruptura es peligrosa por hemoperitoneo masivo, requiriéndose la extirpación inmediata del órgano. La cápsula contiene temporalmente la hemorragia, causando su rotura un shock hipovolémico. Condiciones como mononucleosis infecciosa y paludismo predisponen a estos accidentes.

V. PATOLOGIA DEL TIMO.

Estructura normal y funciones. En él se forman y diferencian los linfocitos T en la infancia, involucionando en la pubertad. Se ubica en el mediastino, estando formado por 2 lóbulos, con lobulillos que poseen corteza, rica en linfocitos t y la médula, con elementos epiteliales y agrupaciones concéntricas de estos formando los cuerpos de Hassall.

Alteraciones congénitas. La falta de desarrollo o hipoplasia congénita determina estados de inmunodeficiencia, especialmente afectando la respuesta de tipo celular (Ej. El Síndrome de Di George).

Patología neoplásica. Como órgano partícipe del sistema linfático, es proclive a desarrollar linfomas, como el de tipo linfoblástico T, Linfomas de Hodgkin y otros. Además se describen tumores de células germinales primarios, especialmente teratoma y seminoma.

Un tumor característico es el timoma, derivados de células epiteliales típicas con mezcla de linfocitos en proporción variable. En su mayoría son benignos, pudiendo comportarse en forma agresiva y maligna. En estos casos se habla de carcinomas tímicos, capaces de metastastizar. Ver macroscopía de timoma en fig. 37.



Hiperplasia del timo.

Finalmente, esta rara condición se caracteriza por agrandamiento y presencia de folículos linfáticos con células B en la médula. Puede asociarse a ocurrencia de enfermedades de tipo autoinmune, como una miastenia gravis. Se producen anticuerpos contra receptor para acetilcolina, causando trastornos de la función muscular. Las figuras 38 y 39 muestran el agrandamiento e hiperplasia folicular propios del cuadro.

