

## CAPÍTULO VI

**HEMOPATÍAS CARACTERIZADAS  
POR ALTERACIONES PREDOMINANTES  
DEL SISTEMA RETÍCULOENDOTELIAL**

En los primeros capítulos hemos estudiado la composición citológica del S. R. E. Recordemos rápidamente que este sistema comprende un conjunto de elementos celulares de origen **mesenquimatoso**, constituido por las células reticulares de los folículos linfoides de los ganglios linfáticos, del bazo y de la médula ósea; por las células endoteliales que limitan los espacios vasculares, los senos, las lagunas y los capilares de dichos órganos y de otros órganos glandulares como el hígado (células de Kupffer) , el páncreas, el timo, la hipófisis, las suprarrenales y el pulmón. Además, entran en la constitución de este sistema los elementos del tejido conectivo joven perivascular (pericitos y células **periteliales**) y los elementos de la mesoglia y de la microglia del sistema nervioso central.

## FUNCIONES DEL S. R. E.

Con Pittaluga, se pueden considerar las siguientes funciones del S. R. E.:

- a) Función granulopéxica.
- b) Función hematopoyética.
- c) Función enzimática.
- d) Función diatónica.

a) *Función granulopéxica.*-Las células del S. R. E. son capaces de fijar las sustancias coloidales o las suspensiones granulosas o coloidales de carga eléctrica negativa (aparato **almacenador** de coloides electronegativos). La actividad granulopéxica puede consistir en la fijación de gránulos, inertes, de sustancias colorantes (función cromatopéxica) y de glóbulos rojos. Unidas

a la fijación de glóbulos rojos están las *actividades eritrofágica y eritrolítica*, que si bien pueden ser ejercidas por todos los elementos del S. R. E., parecen encomendadas más especialmente a los elementos reticulares del 'bazo.

Los elementos celulares del S. R. E. pueden también fijar, englobar y retener bacterias y protozoarios; a veces estos elementos son digeridos pero otras veces proliferan y colonizan dentro de dichas células.

Basándose en esta función granulopéxica, se ha pensado en la posibilidad de provocar el bloqueo del S. R. E. anulando sus funciones, pero se ha visto que no existe ninguna substancia que anule por completo, ni siquiera a dosis masivas, la actividad del S. R. E. El bloqueo más completo, según Pittaluga, se logra con la combinación del Thorotrast con el cobre coloidal, pero la capacidad de proliferación y regeneración de los elementos celulares del S. R. E. es tan grande que, en general, malogra los efectos paralizantes buscados por los bloqueos macizos.

b) *Función hematopoyética*.—Ya hemos indicado que los hemohistioblastos del S. R. E. dan origen en el adulto a los *monocitos*. Estos mismos elementos indiferenciados pero que guardan en potencia capacidades hematopoyéticas pueden, en condiciones patológicas, dar origen a glóbulos rojos (por ej. en la anemia perniciosa, 0 a elementos granulocitarios y linfocitarios, en las leucemias). Hemos estudiado estos hechos al hablar de las hemopatías con alteraciones predominantes en la serie monocitaria, que en síntesis son hemopatías con alteraciones predominantes en el S. R. E.

c) *Funciones digestivas, enzimáticas y secretorias*.—Trabajos importantes de estos últimos años demuestran que existe una participación directa y específica del S. R. E. en la *producción de anticuerpos*. La capacidad de producción de anticuerpos en un organismo disminuye mucho cuando se realiza la esplenectomía que quita un sector importante del S. R. E. ; la estimulación del S. R. E. restante, hecha por medio de substancias que bloqueen dicho sistema, hace recobrar nuevamente la referida capacidad.

La inhibición funcional del S. R. E. disminuye mucho la inmunización activa de los animales sometidos a una infección.

*Los fenómenos de anafilaxia y alergia* guardan relaciones importantes con el S. R. E. ; la esplenectomía, complementada con el bloqueo del S. R. E. restante, suprime la hiperergia tuberculínica y anula el desarrollo del proceso alérgico en los cobayos.

Al hablar del recambio de la hemoglobina, estudiamos el papel importante del S. R. E. en el *metabolismo del hierro* y en el proceso de la *biligénesis*.

El S. R. E. parece ser también **el reservorio de glutatión**. Este cuerpo, formado por la unión de un aminoácido, la **cistina**, y el ácido glutámico desempeña un papel muy importante en el desarrollo de las oxidaciones en los tejidos.

Además, el S. R. E. interviene en la **producción de peroxidasa**, algunas de ellas específicas, como la tiroxinasasa y la purinoxidasa, y en **la producción de proteasas específicas** consecutivas a la introducción parenteral de albúminas heterólogas.

Numerosas substancias resultantes de trastornos en el metabolismo de los prótidos, tales como los que se observan en la degeneración amiloide, alcaptonuria, etc., son almacenadas por el S. R. E.

Numerosos estudios experimentales demuestran, además, que el S. R. E. interviene en la **fijación de vitaminas A y D**.

**d) Función diatónica.**-En 1926 Pittaluga definió como función diatónica del S. R. E. la propiedad de este sistema de modificar, por fenómenos osmóticos, la concentración molecular y el tono de los iones en el medio interno. Esta propiedad hace que el S. R. E. desempeñe un papel muy importante en el metabolismo del agua. El S. R. E. forma una inmensa esponja mesenquimatosa de considerable elasticidad que ha sido designada con el nombre de **prerrinón y** que es una verdadera reserva de agua.

## 2º) CLASIFICACIÓN DE LAS AFECCIONES DEL S. R. E.

Múltiples clasificaciones han sido propuestas con el fin de agrupar racionalmente las afecciones del S. R. E. La mayoría de éstas, que se fundan en nociones **histopatológicas** y **fisiopatológicas**, nos parecen aún prematuras dado el desconocimiento y la oscuridad que aún existen en el dominio de la histología y de la fisiología del S. R. E. Por estos motivos nos parece preferible, para las necesidades de la clínica, seguir la clasificación de Pittaluga, basada en la etiología. La clasificación **etiológica** de este autor establece ocho grupos de enfermedades :

- a) Enfermedades hereditarias y congénitas del S. R. E.
- b) Enfermedades del metabolismo de las células del S. R. E.
- c) Enfermedades infecciosas y parasitarias con localizaciones precoces y primarias en las células del S. R. E.
- d) Enfermedades infecciosas y parasitarias generales con participación secundaria del S. R. E.
- e) Enfermedades por alteraciones físicoquímicas y bioquímicas del plasma intersticial y hemático, con intervención primaria o secundaria del S. R. E.

- f) Procesos inflamatorios hiperplásicos específicos y **criptogénicos** del S. R. E.
- g) Procesos hemopáticos por lesión del S. R. E.
- h) Procesos neoplastiformes o tumores del S. R. E.

a) Enfermedades hereditarias y congénitas del sistema retículoendotelial.

Este grupo involucra un conjunto de afecciones que Pittaluga ha reunido en el grupo de las *hemodistrofias*.

Comprende la *hipoplasia constitucional de los vasos de Osler-Curtius*, que es una afección que predomina en el sexo femenino y que se ve especialmente en las mujeres que transmiten la hemofilia. Se caracteriza por la aparición, en la época de la menopausa o de la pubertad, de flebectasias, estados varicosos, tendencia a las telangiectasias y a las epístaxis, a las hemorragias gingivales, etc. ; anemia hipocrómica con monocitosis y alteraciones del equilibrio tirooavárico.

Otro tipo es la *angiomatosis hemorrágica familiar de Rendu-Osler*, caracterizada por una fase de hemorragia prepuberal o puberal, completada luego por telangiectasia y angiomas cutáneos.

Otras afecciones que comprende este grupo son la *hemofilia*, los *púrpuras constitucionales* o hemogenia y la *ictericia hemolítica constitucional* del tipo Minkowsky y Chauffard, que ya hemos estudiado en capítulos anteriores.

b) Enfermedades del metabolismo de las células del sistema retículoendotelial.

Se trata aquí de retículoendoteliosis con infiltración primitiva de las células del S. R. E. por sustancias lipoidicas. Son, pues, *lipoidosis primitivas generalizadas*. Con Epstein y Di Guglielmo, se pueden distinguir :

- 1º) La lipoidosis cerebrósica o a células cerebrósicas, caracterizada por el **acúmulo** de un lipoide del grupo de los cerebrósidos o esfingolactósidos, la cerasina. *Enfermedad de Gaucher*.
- 2º) La lipoidosis fosfatídica o a células fosfatídicas, caracterizada por el **acúmulo** de un lipoide del grupo de los fosfátidos, especialmente la lecitina. *Enfermedad de Nieman Pick*.
- 3º) La lipoidosis colesterínica o a células colesterínicas, caracterizada por el **acúmulo** de colessterina y sus ésteres. *Enfermedad de Schüller-Christian*.

**1ª) LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.**

*Estudio clínico.*—Gaucher describió por primera vez esta enfermedad con el nombre de epitelioma primitivo del bazo. Hoy se sabe que es una afección que interesa al S. R. E., especialmente en su sector esplénico; la esplenomegalia es un síntoma precoz y dominante.



Fig. 41.

Enfermedad de Gaucher.—Gran esplenomegalia, que invade el hemiventre derecho. Hepatomegalia.

En más de un tercio de los casos, la enfermedad tiene un carácter *familiar* interesando a varios miembros de la familia en una generación. Si bien predomina en el sexo femenino, las últimas observaciones corresponden con frecuencia a varones.

Nosotros hemos tenido oportunidad de estudiar personalmente tres casos de enfermedad de Gaucher, los tres en mujeres. Dos de los casos, que estudiamos con Cerruti, eran hermanas, consultando una de ellas por un síndrome purpúrico y la otra a pedido nuestro. El tercer caso lo estudiamos con Code'bue y presentaba alteraciones óseas craneanas. En todos los casos pudimos identificar fácilmente las características células de Gaucher en la médula ósea esternal y, en los casos en que se puncionó el bazo, también encontramos en este órgano gran cantidad de dichas células.

Comienza en la infancia, a veces se ve mismo en el lactante, con *esplenomegalia crónica* y luego la anemia discreta, *hepatomegalia*, etc.

Los síntomas subjetivos consisten en pesadez en el hipocondrio izquierdo por la esplenomegalia y a veces dolores óseos debidos a la presencia de focos locales, que raramente provocan fracturas. El síntoma objetivo más evidente es una *esplenomegalia precoz y voluminosa*, de superficie regular y consistencia maciza ; a veces dolorosa por la distensión capsular o por periesplenitis y que lentamente llega a adquirir proporciones considerables. Un tiempo después sobreviene una hepatomegalia dura, lisa e indolora. Muy raramente se observan adenopatías superficiales. Un síntoma frecuente, aunque no constante, es una *pigmentación cutánea* amarillo-ocre o bronceada que se observa sobre todo en las zonas descubiertas de la piel, que no interesa las mucosas, pero que puede ir acompañada de una coloración amarillo bruna de la conjuntiva ocular.

En general no hay fiebre y el estado general se conserva bueno.

*Estudio bioquímico.* - El funcionamiento hepático se mantiene normal ; lo mismo la curva de la glucemia ; en muy pocos casos se ha señalado la coexistencia de un proceso diabético.

La colesterinemia es normal o está sólo muy discretamente aumentada. No hay relación entre el metabolismo de la colesiterina y la enfermedad de Gaucher.

El metabolismo basal está también poco modificado.

### *Estudio de la sangre y de los órganos hematopoyéticos*

El *hemograma* nos muestra la existencia de una anemia de tipo secundario, hipocrómica, que es frecuente pero no constante. No hay signos de hiperhemolisis. Frecuentemente se observa leucopenia con linfocitosis relativa. En las fases más tardías puede observarse trombopenia y aún síntomas de diátesis hemorrágica. Excepcionalmente pueden encontrarse células de Gaucher en la sangre circulante (Di Guglielmo) .

El *bazo* se presenta como un tumor regular, liso, muy voluminoso y macizo, que puede llegar a pesar hasta 8 kilos. La superficie del corte de sección muestra una coloración gris rojiza o rojo bruna, con folículos poco evidentes y con manchas y estrías grisáceas que corresponden a los procesos de neoformación y que le dan un aspecto marmóreo. A veces se forman excavaciones de aspecto necrótico hemorrágico. Histológicamente se ve que las células de la pulpa esplénica y los senos están relativamente conservadas. Se observan, además, folículos linfocitos, más o menos disemina-

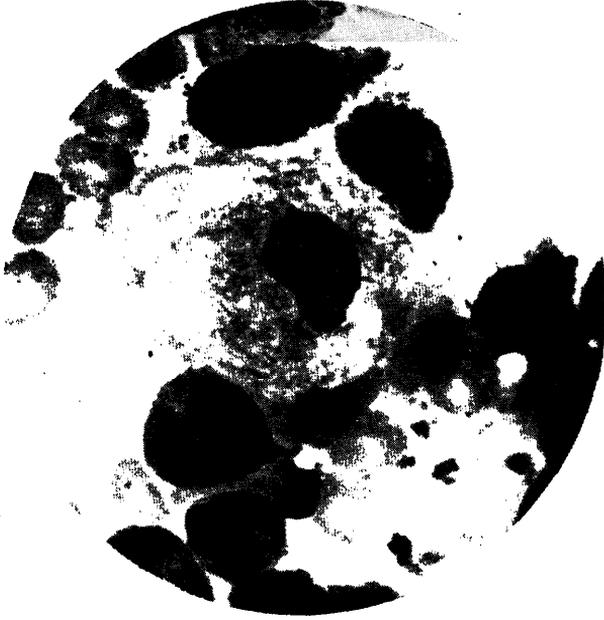


Fig. 42.

Mielograma por punción esternal.—Se observa una célula de Gaucher rodeada de elementos mieloides de menor tamaño

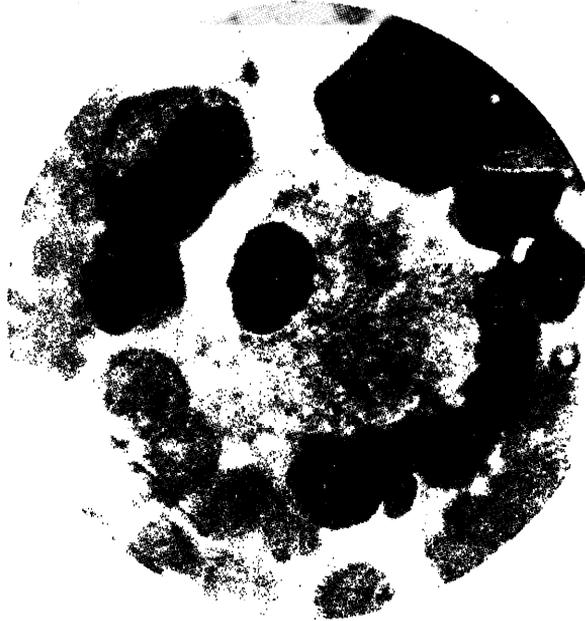


Fig. 43.

Mielograma Por punción esternal.—Se observa una célula de Gaucher, de gran tamaño, con núcleo excéntrico.



Fig. 44.

Mielograma por punción **esternal**.—Se observa una célula de Gaucher, uninnucleada, con el núcleo situado en la periferia y una estructura "sui generis" del citoplasma, destacándose entre los elementos mieloides por su aspecto claro y su gran tamaño

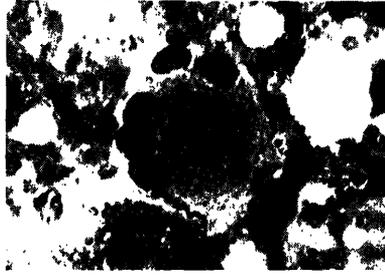


Fig. 45.

Esplenograma por punción del bazo. Gran célula de Gaucher con cinco núcleos situados en la periferia.

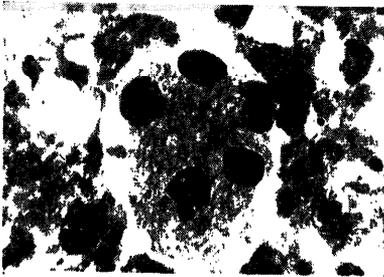


Fig. 46.

Esplenograma por punción del bazo. Gran célula de Gaucher provista de cinco núcleos.



Fig. 47.

Esplenograma por punción del bazo. Gran célula de Gaucher, de aspecto piriforme, con tres núcleos situados en el polo grueso de la célula.

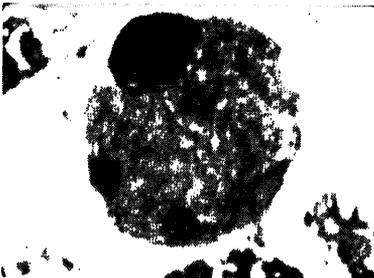


Fig. 48.

Esplenograma por punción del bazo. Gran célula de Gaucher con núcleo situado en la periferia (aspecto más frecuente).

dos; hay zonas de necrosis y de fibrosis donde la estructura esplénica normal se ha borrado, Entre los elementos persistentes de la estructura. esplénica se encuentran agrupaciones celulares típicas incluídas en alvéolos tapizados por células. Estos alvéolos se parecen mucho a las formaciones acinosas de las glándulas endócrinas y pueden interpretarse como dilataciones de los senos cuyas células endoteliales hubiesen evolucionado hasta transformarse en células de Gaucher. En estos nidos alveolares se encuentran de 10 a 100 elementos celulares. Estos nidos están diseminados uniformemente en toda la extensión del bazo, aunque son mucho menos abundantes en las zonas marginales, donde existe más fibrosis. Además de estos alvéolos y nidos existen extensísimas agrupaciones celulares, especialmente en la región subcapsular.

Las *células características* de Gaucher son elementos celulares muy voluminosos de 40 a 80 micras de diámetro, de aspecto epitelióide. El *protoplasma* es la parte más interesante y característica puesto que posee una estructura "sui generis" que no tiene analogía con ningún otro elemento normal. Se tiñe con el May Grünwald-Giemsa en coloraciones que varían del violeta al azul grisáceo. El dibujo del citoplasma se presenta ya con una estructura fibrilar con vacuolas e inclusiones, ya como hacillos finamente trenzados, en empalizada o formando vórtices y torbellinos comparables al dibujo de una impresión digital (Pittaluga) . A veces el ovillo filamentososo se afloja y se enrarece dando origen a la formación de vacuolas. El *núcleo*, relativamente pequeño, presenta formas variadas que le dan un aspecto abigarrado. La cromatina es poco compacta, esponjosa y pulverulenta. La forma puede ser redondeada, ovalar, bacilar, en mazo, etc. Con mucha frecuencia se observan divisiones amitóticas. Los *nucleolos* tienen también, a menudo, una forma abigarrada, siendo ovales, redondeados o poligonales; raramente pasan de dos aunque a veces llegan hasta cinco. En general son voluminosos, posiblemente por hiperactividad atípica en relación con la gran capacidad reproductora de la célula de Gaucher, mediante procesos primarios de evolución amitótica. Los núcleos teñidos dan la sensación de poseer una superficie rugosa, presentando estrías claras que les confieren un aspecto rayado. La cromatina, dispuesta en red laxa da al conjunto un aspecto esponjoso.

El *esplenograma*, obtenido por punción esplénica, permite encontrar las células de Gaucher dando una base fundamental para el diagnóstico.

El *mielograma* también permite poner de manifiesto las células características (Löwinger) .

En el protoplasma de las células de Gaucher se encuentra una substancia especial que es un *cuerpo Zipoproteico no fosforado*, dis-



Fig. 49.

Enfermedad de Gaucher.—Radiografía de cráneo mostrando las

de

ósea

tinto por tanto de la lecitina y de la coleslerina. Este cuerpo pertenece a los lipoides no fosforados o cerebrósidos (Epstein) resultantes de la asociación de ácidos grasos, bases azoadas e hidratos de carbono (esfingogalactósidos) y es identificable con la *cerasina*, que es el cerebrósido más abundante y característico de la enfermedad de Gaucher.

**Formas clínicas.**—Al lado de la forma típica habitual, existen formas óseas—donde el proceso se sistematiza más o la médula ósea, presentándose la enfermedad como una afección del esqueleto : es la forma ósea de la enfermedad de Gaucher individuali-

Fig. 50.

**Reticuloendoteliosis secundaria.**  
Xantomatosis diabética. Punción esternal. Se observa una célula reticular cargada de gotitas de coleslerina. Compárese con la célula de Gaucher.



zada por Pick. Se puede localizar en la columna vertebral o en el fémur simulando una hidatidosis ósea, una osteoartritis tuberculosa o sifilítica, un osteosarcoma, etc.

**Evolución.**—En general la afección tiene una evolución lenta siendo bien tolerada. Predispone, por el debilitamiento general, a las infecciones intercurrentes. Puede permitir una sobrevida hasta los 50 años.

En general, se puede calcular la sobrevida en 20 años, aunque pueden observarse formas a curso más rápido y maligno, especialmente si se asocia con atroñas cerebrales, etc.

**Patogenia.**—Todos los autores modernos aceptan que la enfermedad de Gaucher es una afección predominante del S. R.E. y que la célula de Gaucher deriva de las células reticuloendoteliales (Pick) . Lo que se discute es si se trata de una alteración primitiva del recambio general con reacción secundaria de las células reticuloendoteliales o si es una alteración primitiva de estas células, repercutiendo secundariamente sobre el recambio general,

ya que la presencia de cerasina en las células de Gaucher puede caracterizar, sea una impregnación por este producto elaborado en exceso, sea una formación intracelular de este elemento. Epstein admite la intervención de ambos factores morbosos.

La enfermedad aparece sin que ningún factor condicionante externo la explique. ha frecuencia con que se presenta como una enfermedad familiar con iniciación en la infancia y a curso muy lento hace pensar en un vicio endógeno constitucional.

*Tratamiento* .- No existe ningún tratamiento médico directo. La radioterapia es ineficaz. La *esplenectomía* es insuficiente dado



Fig. 51.

**Heticuloendoteliosis secundaria.**  
Xantomatosis diabética. Punción esternal. Se observa una célula reticular cargada de gotitas de colesterina. Compárese con las células de Gaucher.

el carácter sistemático de la afección a todo el S. R. E. A veces, sin embargo, cuando el proceso predomina netamente en el bazo (esplenomegalia dominante) se han señalado algunos beneficios locales al quitar el gran tumor esplénico.

## 2") ENFERMEDAD DE NIEMAN-PICK.

Fué separada en 1922 por Pick de la enfermedad de Gaucher de la que se distingue por su marcha más precozmente maligna, relacionada con la naturaleza distinta de los materiales que impregnan las células reticuloendoteliales.

*Estudio clínico*.-Se trata de una *afección congénita familiar*, con predilección por el sexo femenino y la raza hebrea. Comienza en general en la primera infancia. A veces coincide con malformaciones constitucionales importantes (mongolismo, sindactilia, etc.). Si interesa las células de la glia y de la adventicia de los

vasos del cerebro puede evolucionar hacia una forma grave, la **idiotia amaurotica**. Mismo en su forma pura, la afección tiene una **marcha grave, rápida**, llevando a la muerte en el marasmo del primero al tercer año de la vida. Desde los primeros meses de la vida se observa una **hepatoesplenomegalia**. Ambos órganos lisos y duros, adquieren rápidamente un gran volumen; a veces sobreviene un síndrome ascítico. Frecuentemente se observan engrosamientos ganglionares. La **pigmentación cutánea amarillo bruno** de las partes descubiertas es un hecho que también se observa. colesterina

**Estudio bioquímico.**—La relación  $\frac{\text{ésteres de la coles-terina}}{\text{3,7}}$  que normalmente es para el hígado de  $\frac{1}{1}$  y para el cerebro de  $\frac{1,5}{1}$  se eleva respectivamente, en la enfermedad de Nieman-Pick, a  $\frac{6,44}{1} - Y \frac{19}{1}$ .

En algunos casos, se encuentra una **hipercolesterinemia en** la sangre periférica. La regulación del contenido de coles-terina del plasma y de los humores se hace por el hígado que es el órgano eliminador.

Las células de Kupffer del hígado y, en general, los elementos del S. R. E. se encuentran, en la enfermedad de Nieman-Pick, impregnados por fosfátidos del tipo de la lecitina, que ejercen una acción tóxica sobre dichas células (acción citotóxica).

**Estudio de la sangre y de los órganos hematopoyéticos.**—Los tejidos infiltrados de células a contenido lipoidico dan al hígado, al bazo y a los ganglios un aspecto grasoso. Contrasta la infiltración grasosa visceral con la desaparición de los depósitos grasosos del tejido subcutáneo, del mesenterio y del epicardio.

El estudio **histopatológico** nos muestra que el aumento de volumen de las vísceras se debe a un enorme acúmulo de gruesas células que presentan aspectos diferenciales con las células de **Gaucher**. Las células tipo **Nieman-Pick** son, en general, menos voluminosas, de aspecto mucho más homogéneo, presentando numerosas gotitas grasosas. En los preparados fijados, el aspecto es esponjoso. Los métodos especiales para poner de manifiesto las grasas y lipoides, nos muestran que dichas células contienen grasas neutras, coles-terina, y muy especialmente **fosfátidos del tipo de la lecitina**.

El **mielograma** puede ponernos de manifiesto la existencia de células esponjosas a contenido lipoidico y lo mismo el **adenograma**, pero es sobre todo en el **esplenograma** que se encuentran con más constancia. Estas células se distinguen por sus caracteres mor-

fológicos e histoquímicos. Son células redondeadas o *poliédricas* que toman un aspecto esponjoso especial, con núcleo pequeño, raramente múltiple. La substancia que llena las areolas está constituida, como hemos dicho, por grasas neutras, colessterina y sus ésteres, pero especialmente por fosfátidos de tipo lecitina.

Todos estos elementos permiten establecer el *diagnóstico*.

La *evolución* es constantemente rápida y maligna.

Patogenia.-El exceso de fosfátidos tan característico es considerado por Pick como el hecho morbosos y primitivo y sería la expresión de un vicio congénito del recambio lipoidico. Estos fosfátidos se acumularían de preferencia en el S. R. E. y en especial en el sector hepatoesplénico e inhibirían y lesionarían a sus elementos destruyendo el citoplasma y atacando al núcleo. Esta impregnación citotóxica, que es muy similar a las lesiones que da la hipervitaminosis (Pittaluga) no se observa en la enfermedad de Gaucher. La *cerasina* (cerebrósido) que impregna las células retículoendoteliales en la enfermedad de Gaucher, no ejerce una acción citotóxica tan intensa como los fosfátidos de donde la marcha lenta y benigna de la enfermedad de Gaucher, en contraposición con la marcha rápida y maligna de la enfermedad de Nieman-Pick.

En condiciones normales es el hígado y esencialmente el sector retículoendotelial de este órgano el encargado de la esterificación de la colessterina; estas células, lesionadas por la acción citotóxica de los fosfátidos, son incapaces de esterificar la colessterina, lo que deja en libertad una gran cantidad de ácidos grasos que se emplean en formar nuevas cantidades de fosfátidos.

*Tratamiento* .-No hay ninguno eficaz. La esplenectomía fracasa porque se trata de un proceso extendido a todo el S. R. E.

### 39 ENFERMEDAD DE SCHÜLLER-CHRISTIAN,

*Es tudio clínico*.- Es una retículoendoteliosis orientada en el sentido de una xantomatosis generalizada, caracterizada clínicamente por un trípede sintomático esencial: la diabetes insípida, la exoftalmia y las lesiones esqueléticas, predominantemente craneanas. Fué descrita por Hand en 1893 y luego por Schüller y Christian con el nombre de *disostosis hipofisaria*. A partir de esa fecha, las observaciones en la literatura médica se multiplican.

El comienzo de la enfermedad puede hacerse en forma lenta o relativamente brusca. Al entrar en el período de estado encontramos la tríada fundamental : diabetes insípida, exoftalmia y lesiones esqueléticas.

La *diabetes insípida* no tiene caracteres especiales. Es una poliuria sin glucosuria.

Las *lesiones esqueléticas* son predominantes o exclusivas en el cráneo, especialmente en los huesos de la bóveda, dando el aspecto típico del *cráneo en carta geográfica*.

También se han señalado alteraciones, en orden de frecuencia, en los maxilares, huesos ilíacos, vértebras, diáfisis de los huesos largos, costillas, escápulas, etc. Se trata de procesos destructivos (osteopatía calcipriva) que dan imágenes lacunares. A veces en los casos avanzados se producen formaciones *seudotumorales* que dan la sensación de que se palpa la masa encefálica (sensación encefaloide).

La *exoftalmia* es una manifestación frecuente y a veces precoz. Muy frecuentemente se encuentran alteraciones de la *cavidad bucal* debidas a la infiltración granulosa lipoidica que ataca los maxilares y las partes blandas subyacentes.

Otra manifestación de orden general es un *hipoevolucionismo somático*. Pueden también observarse alteraciones cutáneas caracterizadas por el aspecto típico de la xantomatosis cutánea clásica o de xantomas tuberosos. En el tejido subcutáneo se forman también *seudotumoraciones xantomatosas*; lo mismo puede observarse en el tejido retroperitoneal, perirrenal, etc.

En la *etiología* ha'brá que tener en cuenta, por su importancia preponderante, el *factor constitucional*, con *meiopragia* del S. R. E. agravado por *factores hereditarios* (alcoholismo, consanguinidad, etc.). El factor raza tiene poca importancia. Es más frecuente en el sexto masculino y se ve en la niñez, especialmente entre los dos y los cinco años. Las enfermedades infecciosas eruptivas, los traumatismos, pueden tener una acción desencadenante.

En cuanto a la *patogenia*, al principio primó la *teoría hipofisaria o neurohipofisaria* que surgía de la observación de la asociación de diabetes insípida con alteraciones esqueléticas.

Rowland destacó la importancia de las alteraciones primarias del metabolismo lipoideo.

En el caso de la enfermedad de Schüller-Christian, estas alteraciones predominarían en la colessterina y sus ésteres. La diabetes insípida se explicaría por trastornos a nivel de la hipófisis y de los centros nerviosos hipotalámicos. La exoftalmia sería debida a la acumulación de tejido xantomatoso en la cavidad orbitaria y en los huesos de las paredes de la órbita (esfenoides, etc.). Las lesiones esqueléticas serían debidas a la invasión del tejido óseo por el proceso granulomatoso lipoideo,

*Estudio bioquímico.*—La calcemia y la fosfatemia han sido normales en la mayoría de los casos. La cloruremia tiene valores oscilantes. La glucemia es normal o ligeramente descendida. La *colessterinemia está aumentada* pero sin que exista un paralelismo neto y constante entre la colessterina de la sangre y la de los tejidos.

La *evolución* es lenta y con tendencia a la *cronicidad* en las formas con manifestaciones esqueléticas preponderantes, que tienen tendencia a la regresión espontánea. La evolución es más rápida en las formas con localización nerviosa o visceral. La diabetes insípida es la manifestación más rebelde y persiste cuando las otras manifestaciones están en regresión o curación.

El *pronóstico* es mucho más sombrío en las formas con síndromes de neoplasia endocraneana que llevan a la muerte con relativa rapidez.

**Tratamiento** .-La terapéutica endócrina hipofisaria recomendada por Christian da sólo resultados efímeros o nulos. Se ha utilizado con algún éxito el 'extracto paratiroideo, asociado a la vitamina D y a la calcioterapia. Lo mismo se han usado los extractos pluriglandulares, la insulina, etc.

Un tratamiento que parece ofrecer ventajas innegables es la *röntgenterapia*; se han obtenido no sólo curas de las lesiones esqueléticas sino aun mejorías de la poliuria (Cignolini) y de la exoftalmía.

El radium no ha dado resultados satisfactorios.

### c) Enfermedades infecciosas y parasitarias con localización y lesiones precoces y primarias en las células del sistema retículoendotelial.

En este párrafo entra un grupo de enfermedades infecciosas y parasitarias en las que el agente mórbido ataca e invade primariamente los elementos del S. R. E. colonizando en ellos.

Estas enfermedades son : las leishmaniosis viscerales (kala-azar), las tripanosomiasis, la sífilis, el paludismo, la tuberculosis, la endocarditis maligna lenta y las septicemias en general.

### d) Enfermedades infecciosas y parasitarias con participación secundaria del sistema retículoendotelial.

En primer lugar debemos mencionar las enfermedades infecciosas exantemáticas a virus desconocidos o filtrables acompañadas casi siempre de monocitosis importantes.

Son : la viruela, la varicela, la vacuna, la escarlatina, el sarampión, la rubeola, el tifus exantemático, la poliomielitis, las paperas, el reumatismo poliarticular agudo, etc.

Otras, como la tifoidea, brucelosis, etc., tienden a provocar leucopenia con monocitosis.

- e) Enfermedades por alteraciones físicoquímicas y bioquímicas directas o indirectas del sistema retículoendotelial.

Existe un conjunto de alteraciones físicoquímicas y bioquímicas del plasma intersticial y hemático capaces de provocar reacciones primitivas o secundarias del S. R. E. Son las variaciones en la isotonía, en el pH, los desequilibrios coloidales, las irradiaciones tóxicas (rayos X, radium, etc.) .

- f) Procesos inflamatorios hiperplásicos criptogenéticos c específicos del sistema retículoendotelial.

Este grupo comprende :

- 1º) **El linfogranuloma maligno criptogenético de Sternberg Paltauf o enfermedad de Hodgkin.**
- 2º) **Los linfogranulomas consecutivos a infecciones definidas.?**

#### 1º) EL LINFOGRANULOMA MALIGNO DE STERNBERG-PALTAUF O ENFERMEDAD DE HODGKIN.

El linfogranuloma maligno presenta un gran interés por la frecuencia con que se observa en nuestro medio, a tal punto que debe reservársele un lugar importante en **nuestra patología regional**. Su conocimiento exacto en las primeras fases tiene una gran importancia desde el punto de vista clínico y terapéutico, como en seguida veremos.

**Sinonimia.**-En casi todas las afecciones retículoendoteliales con participación ganglionar reina una gran confusión en la nomenclatura, ya que, muchas veces, procesos similares son denominados con nombres distintos. La enfermedad de que tratamos es conocida también por varias denominaciones. Se le llama corrientemente enfermedad de Hodgkin, a pesar de que en la memoria original de este autor la enfermedad aparece confundida con otras afecciones ganglionares. También se le denomina enfermedad de *Paltauf-Sternberg*, por haber sido estos autores los primeros en precisar bien sus caracteres anatomopatológicos. Favre propuso la denominación de *adenia eosinófila prurígena a evolución febril* con el fin de incluir en ella los principales síntomas, los que, como veremos, son sumamente inconstantes. Queda, en el momento actual, como denominación preferible la de **linfogranulomatosis maligna** que precisa el carácter anatomopatológico dominante, su ubi-

cación principal en el aparato linfoideo y su marcha clínica inexorablemente fatal.

Algunos autores (Benda) prefieren las denominaciones de *granulomatosis maligna* o de *granuloma maligno*, porque el término de linfogranulomatosis parecería restringir la enfermedad al tejido linfoideo mientras que, en realidad, está tomado todo el tejido retículoendotelial; sin embargo, como las formas más frecuentes y mejor individualizadas son las formas con participación

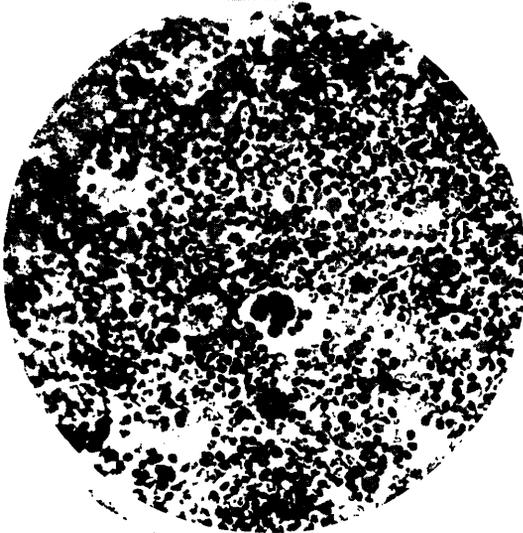


Fig. 52.

Adenograma por punción ganglionar. Sobre un fondo constituido por linfocitos, polinucleares neutrófilos y eosinófilos, algunos plasmazellen y elementos mieloides, se destacan células reticulares y una célula de Sternberg de gran tamaño, con varias lobulaciones.

ganglionar, nos parece útil, en el momento actual, preferir la denominación de linfogranulomatosis.

*Definición.*-Desconociéndose el agente etiológico causal de la linfogranulomatosis, esta enfermedad debe ser definida y delimitada nosológicamente por sus caracteres *anatomoclínicos*.

Los estudios modernos permiten definirla en la siguiente forma: *la linfogranulomatosis maligna es una afección del S. R. h., a localización predominante en el tejido linfoideo, de carácter inflamatorio productivo, de marcha clínica más o menos crónica pero siempre inexorablemente fatal, que se caracteriza sobre todo por la producción de un tejido granulomatoso "sui generis" como reacción de los elementos conjuntivos y reticuloendoteliales al virus aún desconocido que produce la enfermedad.*

Una vez definida, pasaremos a analizar los principales aspectos de la enfermedad.

Es una enfermedad frecuente y se ve especialmente entre los 20 y los 40 años. Es aún bastante frecuente en la infancia, espe-

cialmente de los 3 a los 10 años. Puede verse en el lactante de 4 meses y medio (Priesel) y en el viejo de más de 80 años (Kauffmann.). Ataca preferentemente al sexo masculino. No hay preferencia por determinada raza. La herencia no interviene.

*Anatomía patológica.*-El estudio histológico, poniendo de manifiesto la existencia de un conjunto de lesiones características\* es el único procedimiento que permite diagnosticarla con completa seguridad. La linfogranulomatosis que se presenta clínicamen-

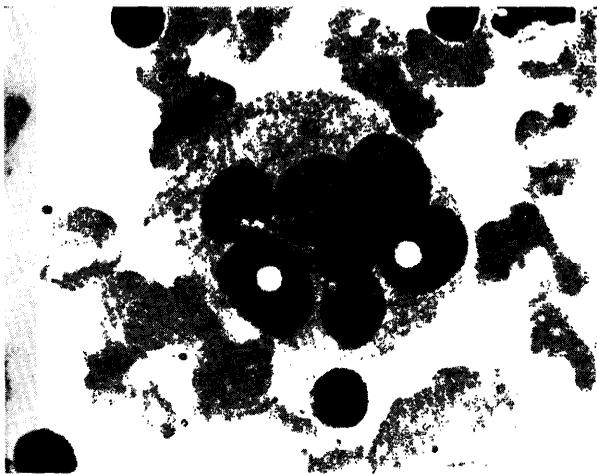


Fig. 53.

Adenograma por punción ganglionar. -- Célula gigante provista de múltiples lobulaciones y dos vacuolas.

te con un gran polimorfismo tiene una histología propia, característica. Este hecho tiene un alcance práctico de excepcional importancia puesto que *obliga a todo médico que sospeche una linfogranulomatosis a recurrir precozmente a la punción y a la biopsia* del tejido enfermo para realizar su estudio citológico e histológico, únicos medios para poder hacer un diagnóstico exacto y precoz.

Hay, pues, dos elementos predominantes que conviene analizar sucesivamente y que son : *la granulación conjuntiva y el gran polimorfismo celular.*

La reacción conjuntiva exterioriza la reacción de las células mesenquimatosas fijas y puede variar en las distintas zonas del tejido enfermo, según su mayor o menor grado de envejecimiento y es así que encontramos todos los matices intermediarios entre las zonas jóvenes, en que predominan las células conjuntivas redondeadas o alargadas, y las zonas más evolucionadas con inten-

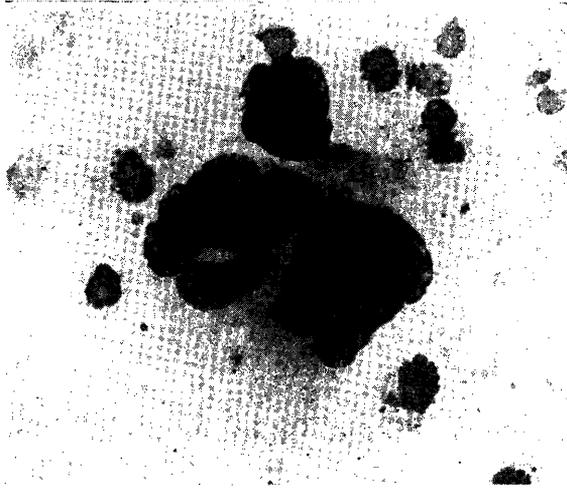


Fig. 54.

Adenograma por punción ganglionar.-Célula gigante muy polimorfa. Se observa el nucléolo.

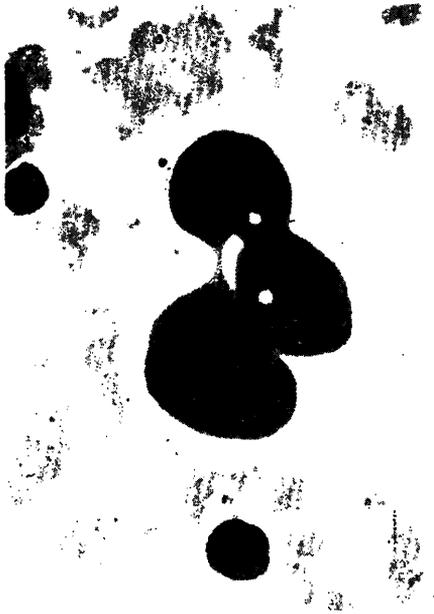


Fig. 55.

Adenograma ganglionar.-Célula gigante en la que es muy evidente el polimorfismo unido al gigantismo.



Fig. 56.

Adenograma por punción ganglionar.-Célula gigante bilobulada, provista de un nucléolo muy evidente.

sa reacción fibrosa. A veces predomina el tejido fibroso, constituyendo lo que Curtis llama la "*fibrogranulomatosis*".

En lo que se refiere al *polimorfismo celular* diremos que es tal que es posible encontrar, en el estudio histológico, todos los elementos fijos o móviles derivados del tejido mesenquimatoso : promielocitos, mielocitos, polinucleares neutrófilos, basófilos y eosinófilos ; plasmazellen, linfocitos, linfoblastos, monoblastos, monocitos, fibroblastos, células gigantes de Sternberg, etc. Dentro de esta multitud de elementos celulares, traducción de lesiones histológicas complejas diversamente combinadas, se destacan, por su significación particular, los leucocitos eosinófilos y neutrófilos

Fig. 57.

Adenograma por punción ganglionar.—Célula gigante de origen reticular, con nucléolos muy visible: y una estructura cromática característica.



y las células de tipo Sternberg. Estos elementos celulares son mas abundantes en las primeras fases evolutivas de producción celular. Los *elementos linfáticos* (prolinfocitos y linfocitos) son, muy abundantes al comienzo debido al proceso de hiperplasia linfoide inicial, para luego disminuir rápidamente con los progresos de la enfermedad, disminución que se traduce en la sangre periférica por la linfopenia hemática característica de este período. Los *plasmazellen* presentan sus caracteres morfológicos y tintoriales característicos. No son específicos del linfogranuloma sino que sólo traducen el carácter inflamatorio crónico del proceso. A veces predominan en tal forma que se habla de granuloma plasmocelular. Los *polinucleares basófilos* son poco importantes y pueden faltar.

Los *polinucleares neutrófilos* están repartidos en forma difusa, no presentando alteraciones degenerativas ni predominando a nivel de las zonas de necrosis como lo habían pretendido algu-

nos autores. Estos polinucleares neutrófilos tienen en parte un origen medular, pero en parte serían de origen local, histiógeno o hemohistioblástico.

Los *polinucleares eosinófilos* están también repartidos difusamente en todo el tejido granulomatoso sin predominar alrededor de los vasos, como en principio se había creído. Al lado de los elementos maduros se observan formas inmaduras del tipo micelocito. Los eosinófilos pueden predominar dando origen al llama-



Fig. 58.

Adenograma por punción ganglionar. = Célula de gran tamaño, provista de un nucleolo muy visible.

do *granuloma eosinófilo*. La eosinofilia local es mucho más constante que la eosinofilia en la sangre periférica y muchos de estos elementos eosinófilos son de origen local, histioide. También pueden encontrarse en los sarcomas.

Además se han descrito *células endoteliales*, *hemohistioblastos*, *células lipoides* y *células epitelioides* de origen retículo-endotelial, que se presentan como elementos de forma alargada o poliédrica, a veces redondeada, de dimensiones un poco superiores a las de las células anteriores, con citoplasma abundante, homogéneo y ligeramente basófilo.

Las *células de Sternberg* son grandes células que dan a las preparaciones histológicas un aspecto especial. Tienen un *núcleo* irregular, muriforme, como inflado, de forma variada, con finos dibujos de cromatina; es relativamente claro, central, voluminoso, vesiculoso y está provisto de uno o varios nucleolos metacromáticos. El protoplasma es abundante, poco basófilo y a veces con-

tiene en su interior restos celulares fagocitados. La célula de Sternberg ha sido considerada como un elemento de importancia decisiva y, para muchos autores, el diagnóstico histológico de la linfogranulomatosis maligna se basa fundamentalmente en la comprobación de dichos elementos celulares. Favre, Croizat y Guichard, que han profundizado el estudio de la naturaleza y significación de las células de Sternberg, han llegado a la conclusión de que no se trata de elementos neoplásicos, como muchos autores lo



Fig. 59.

**Adenograma por punción ganglionar.**  
Célula de gran tamaño, provista de un nucléolo muy evidente y con una cromatina dispuesta en una gruesa malla.

han pretendido, sino de elementos de origen mesenquimatoso y que, si bien su valor es muy grande, pueden, sin embargo, faltar en ciertas lesiones linfogranulomatosas y existir en lesiones de otra naturaleza (sarcomas, leucemias, etc.), de ahí que su valor para afirmar el diagnóstico no sea absoluto.

En *síntesis*: la forma típica de la linfogranulomatosis se caracteriza, desde el punto de vista histopatológico, por la presencia de un tejido de granulación con rápida tendencia a la transformación fibrosa, y por la existencia de un gran polimorfismo celular en medio del que se destacan las células de Sternberg y los polinucleares eosinófilos y neutrófilos. Si bien esta forma histológica típica es frecuente, es necesario saber que existe un conjunto de síndromes clínicos muy vecinos a la linfogranulomatosis y que histológicamente se traducen por lesiones atípicas. En la mayoría de los casos se trata de lesiones inflamatorias o tumorales del sistema retículoendotelial. Sin embargo, existen diferen-

cias histológicas entre la linfogranulomatosis maligna y los tumores malignos retículoendoteliales : el polimorfismo celular de las lesiones linfogranulomatosas contrasta con la uniformidad que se observa en los “reticulosarcomas”. En lo que se refiere a las formas intermedias, como la *granulosarcomatosis de Pappenheim* se puede decir que no existe, en el momento actual, ningún argumento decisivo que nos permita afirmar el origen o la evolución sarcomatosa de la linfogranulomatosis maligna.

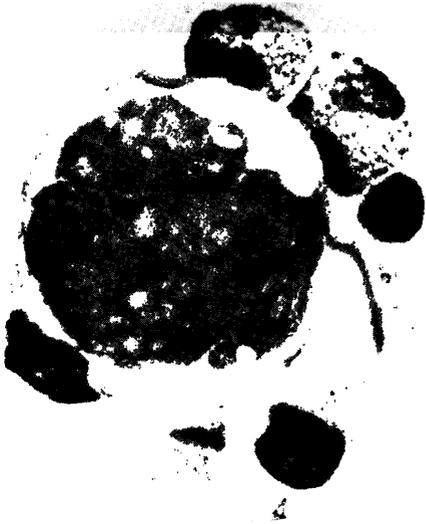


Fig. 60.

Adenograma por puncion ganglionar. — Se observn una célula reticular de gran tamaño acompañada por dos eosinófilos.

La lesión histológica linfogranulomatosa debe también ser distinguida de ciertas inflamaciones retículoendoteliales (retículoendoteliosis) sintomáticas de infecciones específicas (tifoidea, sífilis, tuberculosis, paludismo, etc.) . Mientras que en las retículoendoteliales hay gran reacción reticular monomorfa difusa, con gran fagocitosis, en la linfogranulomatosis se trata de lesiones nodulares con un gran polimorfismo celular y casi sin fenómenos de fagocitosis.

La proliferación granulomatosa puede afectar múltiples órganos confiriéndoles un aspecto *macroscópico* bastante *característico*.

Los *ganglios linfáticos* invadidos por el proceso se presentan aumentados de volumen, más o menos aislados o bien conglomerados en masas abollonadas. La consistencia es variable y heterogénea : dura donde predomina la fibrosis y blanda donde hay

tejido de granulación joven. Son de color blanco-gris-acero con una tonalidad más o menos rosada; su superficie de sección es lisa o ligeramente granulosa, presentando zonas irregulares de color gris rosado, rodeadas por tejido ganglionar normal. El aspecto macroscópico es bastante parecido al de ciertos ganglios con metástasis sarcomatosas o carcinomatosas.

El *bazo presenta*, en la mayoría de los casos, un aspecto característico. Al corte y bajo de la cápsula se encuentran formaciones nodulares de tamaño diverso y de color variable del gris al rosado. El color rojo de la pulpa esplénica alternando con los co-

Fig. 61.

**Adenograma por punción ganglionar.** Célula de gran tamaño con fina red cromática y un enorme nucléolo, que ocupa la mayor parte del núcleo. El citoplasma es escaso y desgarrado



lores gris y rosado de los nódulos granulomatosos, distribuidos irregularmente, le dan un aspecto porfiroide (Benda).

La misma infiltración nodular granulomatosa, aunque con caracteres menos típicos, se puede encontrar a nivel del *hígado, médula ósea, periostio, duramadre, tubo digestivo, aparatos cardiovascular, urogenital, respiratorio, piel, etc.*

**Estudio clínico.**-Los grandes síntomas de la linfogranulomatosis maligna son: las *adenopatías*, la *esplenomegalia*, la *fiebre* y los *signos generales*, la *fórmula hematológica*, los *síntomas cutáneos (prurito-prurigo)*. Como la linfogranulomatosis puede difundirse en todo el organismo y dar síntomas de lo más variado, estos síntomas principales encontrados, en forma aislada o simultánea adquieren un real valor, ya que permiten sospechar clínicamente la naturaleza de la enfermedad.

Las *adenopatías constituyen* el signo fundamental ya que por ellas es que en la mayoría de los casos se sospecha clínica-

mente la enfermedad. Pueden ser *superficiales* o *profundas*. Las adenopatías superficiales tienen su lugar de predilección en la región cervical, en especial en el grupo supraclavicular ; después se toman sucesivamente los ganglios axilares, inguinales, etc. Casi siempre la adenopatía es pluriganglionar, formando una masa polilobulada, de volumen variable, que llega en ciertos casos a deformar groseramente la región. Las masas ganglionares son irregulares en su distribución y desiguales en su repartición, siendo la asimetría la regla. La palpación muestra que el ataque es pluriganglionar y que, si existe un cierto grado de periadenitis uniéndolo los ganglios tumefactos de un mismo grupo, la masa adénica no adhiere a la piel ni a los planos profundos. Es habitualmente indolente y de consistencia un poco desigual, pero en general es dura, mismo cartilaginosa. Las masas ganglionares pueden ser muy voluminosas y comprimir los órganos de la región correspondiente, dando lugar a síntomas variados. En los casos típicos, las adenopatías superficiales se acompañan de adenopatías profundas, presentando los mismos caracteres anatomoclínicos y dando síntomas variados según su localización (mediastinal, abdominal, etc., etc.). *Un hecho muy interesante, que siempre hay que tener en cuenta para sospechar un diagnóstico precoz, es que en muchos casos la afección puede comenzar y evolucionar durante un cierto tiempo con solo la tumefacción aislada de un grupo ganglionar superficial o profundo.* En general, la evolución aislada, localizada a un solo grupo ganglionar, sólo se mantiene un cierto tiempo y al final la generalización a los diversos grupos ganglionares es la regla. A pesar de esta generalización, raramente el ataque ganglionar es uniforme y persiste una predominancia local sobre tal o cual grupo.

*Esplenomegalia* .-La esplenomegalia se da como un signo habitual de la linfogranulomatosis maligna. Es necesario saber que *la esplenomegalia es habitualmente moderada y que en muchos casos puede faltar sin que por esto deba excluirse el diagnóstico.* Es excepcional que el bazo adquiera el grueso volumen que presenta en la leucemia mieloide. Se trata en general de un bazo de consistencia dura y de superficie lisa (raramente abollonada) . Aubertin y Destouche señalaron un caso típico de linfogranulomatosis típica en la que el bazo era normal, tanto macro como microscópicamente. Ziegler, Wade, Mellon, señalaron *formas a predominancia esplénica* que son excepcionales y en las que la esplenomegalia considerable dominaba la sintomatología. Frecuentemente, junto a la esplenomegalia se encuentra una hepatomegalia más o menos manifiesta.

*La fiebre y los signos generales.*-Si bien la fiebre existe en casi todos los casos de linfogranulomatosis, podemos decir que en

algunos casos puede faltar completamente y en otros durante largos períodos de la enfermedad. Por otra parte, no existe una *curva febril característica de Za. enfermedad*. Las principales modalidades, que han sido observadas son: el *tipo de fiebre ondulante*, a recaídas; el *tipo de fiebre continua*; el *tipo de fiebre remitente a grandes oscilaciones*, que a veces adopta el tipo francamente intermitente, simulando la *curva febril del paludismo* o de las infecciones biliares (fiebre bilioséptica) o urinarias (fiebre urinosa).

El mismo polimorfismo que se encuentra en el estudio de la fiebre, se observa en el estudio de los *fenómenos generales*, y al lado de las formas que rápidamente alteran el estado general, que dan astenia, desnutrición, etc., se encuentran formas en las que el estado general se conserva bien durante un plazo de tiempo relativamente largo.

*Fórmula hematológica.*—Si bien, como en seguida veremos, se encuentra en la mayoría de los casos de linfogranulomatosis maligna una fórmula hematológica relativamente característica, es necesario saber que estas modificaciones están lejos de ser constantes y patognomónicas, y que *existen casos de linfogranulomatosis en los cuales la fórmula hematológica es absolutamente normal*. Lo común y habitual es que se encuentre una leucocitosis neutrófila, crónica, permanente, pero con oscilaciones variables? acompañada en la mayoría de los casos de eosinofilia, lo que la distingue de otras leucocitosis neutrófilas que se encuentran en otras infecciones crónicas. Muy frecuentemente se encuentra también una *linfocitopenia* relativa debida a la destrucción del tejido linfóide por el tejido específico de granulación. Hay formas con leucopenia, especialmente en aquellos casos en que el proceso tiene localización exclusiva o predominante abdominal, en aquellos casos en que hay una localización en la médula ósea o cuando el proceso adopta una marcha aguda. Una eventualidad muy rara es encontrar una leucopenia con linfocitosis. Hay descriptos casos muy graves con síndrome agranulocitario. A veces se ve una *monocitosis* muy elevada predominantemente histioide. Las *plaquetas* están, en general, aumentadas en su número y en su tamaño y en ciertos casos se han encontrado megacariocitos en la sangre circulante. Hay casos complicados de síndrome purpúrico. Frecuentemente hay una anemia más o menos intensa. Pero conviene recordar una vez más que estas modificaciones hematológicas si bien son muy importantes, ellas no son constantes y *una forma hematológica normal, frente a un caso determinado, no permite eliminar la linfogranulomatosis maligna*.

*Manifestaciones cutáneas.*—Las manifestaciones cutáneas en el curso de la linfogranulomatosis maligna son frecuentes pero

no constantes. De estas manifestaciones cutáneas, la más frecuente e importante es el *prurito*. Recordemos, a propósito de este síntoma, que los clásicos describían un "*prurigo linfoadénico*" que actualmente los trabajos de Kreibich, Favre y Colrat tienden a asimilar a la linfogranulomatosis maligna y que estos últimos autores denominaban *adenia eosinófila prurígena*. El prurito puede ser generalizado o localizado, contínuo o intermitente, a recrudescimiento nocturno, tenaz a las medicaciones habituales y, en algunos casos, sólo cediendo en una forma más o menos completa a la radio o a la röntgenterapia. Este prurito, en general, trae secundariamente lesiones de rascado. Al lado del prurito, y en forma mucho menos frecuente, se pueden observar otras manifestaciones cutáneas, consistentes en placas eczemáticas o hiperqueratóticas, erupciones papulosas, vesiculosas o bulosas y aun una eritrodermia generalizada. Otras veces pueden verse melanodermias regionales y discromias areolares variadas.

*Formas clínicas anormales.*-Si bien las adenopatías, la esplenomegalia, la fiebre y los fenómenos generales, la hiperleucocitosis con neutrofilia y eosinofilia y los fenómenos cutáneos son los síntomas principales de la linfogranulomatosis maligna, sería un error pensar que en la práctica medica la linfogranulomatosis se nos presenta siempre con una sintomatología relativamente uniforme, detrás de la cual sería fácilmente reconocible. El estudio histopatológico y anatomopatológico que hemos hecho nos ha demostrado que, si bien la enfermedad tiene una cierta tendencia a dar localizaciones linfáticas, *puede también tocar todos los órganos y aparatos de la manera más caprichosa*, lo que nos permite prever la cantidad y diversidad de síntomas que se pueden observar en esta enfermedad y la multiplicidad de las formas clínicas, variables hasta el infinito.

Favre, Croizat y Guichard, que han presentado un interesante relato sobre las formas anormales de la linfogranulomatosis maligna, consideran que deben entenderse por formas anormales, no aquellos casos de linfogranulomatosis maligna bien definidos, y diagnosticados por sus síntomas principales que hacen una localización anormal (puesto que en estos casos se trata ya de una complicación), *sino aquellas formas que se presentan exclusivamente con una localización anormal*, sin que otro dato, fuera del estudio histológico, permita la identificación del proceso. Estas formas verdaderamente anormales no son frecuentes y, en la mayoría de los casos, sólo persisten aislados un tiempo más o menos largo, entrando luego en el cuadro general de la linfogranulomatosis maligna. Con Favre, Croizat y Guichard, podemos distinguir : formas localizadas a tipo de tumores, formas nerviosas, óseas, esplénicas, intratorácicas, digestivas y cutáneas.

**a) Formas localizadas a tipo de tumores.**—La linfogranulomatosis maligna puede evolucionar, durante un cierto plazo de tiempo, bajo la forma de tumores periféricos o profundos (mediastinal, abdominal, etc.), produciendo trastornos variables según su localización. Estas formaciones tumorales se presentan como masas más o menos voluminosas, lisas o ligeramente abollonadas, localizadas sobre todo en las regiones cervicoaxilares simulando tumores malignos. Su diagnóstico sólo podrá ser hecho por el estudio citológico, o por la aparición de los síntomas principales de la enfermedad.

**b) Formas nerviosas.**—Se deben describir con esta denominación, no los accidentes cerebromedulares sobrevenidos en el curso de una linfogranulomatosis definida, sino aquellas formas en las cuales los síntomas nerviosos son los primeros en aparecer desde el punto de vista clínico. En estos casos la lesión granulomatosa se desarrolla a expensas del hueso o del tejido subdural y, por medio de la duramadre que es una barrera infranqueable, comprime los distintos segmentos del eje cerebrospinal, dando origen a síndromes diversos, radiculares, paraplégicos, polineuríticos, encefálicos, etc. Estas formas nerviosas, clínicamente primitivas, son muy raras y su existencia mismo parece dudosa.

¿Existen formas nerviosas primitivas por desarrollo de infiltraciones granulomatosas en el mismo tejido nervioso? Teóricamente pueden existir y desarrollarse a expensas del tejido retículoendotelial (muy escaso en el sistema nervioso). Sternberg sostiene, y esto es lo más interesante desde el punto de vista práctico, que **la infiltración del sistema nervioso, cuando ella existe, es siempre secundaria a otra localización granulomatosa, y, anatómicamente, las formas nerviosas primitivas no han podido ser comprobadas.**

**c) Formas óseas.**—Casi siempre la invasión del esqueleto se produce en las fases tardías de una linfogranulomatosis más o menos bien definida, como hemos tenido oportunidad de verlo en tres observaciones personales (dos costales y una esternal). Las formas clínicamente primitivas son raras. En la linfogranulomatosis la médula ósea está tocada en un 50 % de los casos examinados (Symmers) y las lesiones medulares son tan importantes como las esplénicas (Askanazy). Las localizaciones osteoperiósticas más frecuentes de la linfogranulomatosis son: el raquis (espondilitis granulomatosa), las costillas, el esternón, el fémur, el basinete y el cráneo. La investigación radiológica pone en evidencia la existencia de focos de rarefacción ósea con descalcificación o neoformaciones tumorales. La forma vertebral puede ser confundida con el mal de Pott o con procesos neoplásicos.

En general, los focos óseos resultan de la propagación de focos ganglionares vecinos o de la localización de un proceso granulomatoso general ; es discutible en el momento actual la existencia, de una *linfogranulomatosis ósea primitiva, la que está por demostrarse.*

d) **Formas esplénicas.**—Distinguiremos con Favre, Croizat y Guichard, tres órdenes de hechos:

- 1º) Linfogranulomatosis típicas, que durante un cierto tiempo debutan por una esplenomegalia: **formas a comienzo esplénico.**
- 2º) Casos de linfogranulomatosis en los cuales la esplenomegalia es mucho mayor que las hipertrofias ganglionares : **formas a predominancia esplénica.**
- 3º) Casos en que una esplenomegalia aislada resume las manifestaciones clínicas de la enfermedad : **formas esplenomegálicas puras.**

1º) **Formas a comienzo esplénico.**—Son formas en las cuales, clínicamente, durante un cierto tiempo, la esplenomegalia aparece como un síntoma precoz y relativamente aislado. Sin embargo, en estos casos, como hemos tenido oportunidad de observarlo personalmente, **si se estudian desde el punto de vista histológico los pequeños ganglios considerados clínicamente normales, ya se les ve invadidos por el proceso granulomatoso,**

2º) **Formas a predominio esplenomegálico.**—Estas formas son tan interesantes desde el punto de vista clínico, porque se presentan como **síndromes Zinfoadénicos** a predominio esplénico, simulando los estados leucémicos. La delimitación exacta del cuadro se hace por el estudio hematológico completo y el estudio anatomopatológico de los ganglios. En algunos casos, por repercusión hepática del proceso, se crean **síndromes hepatoesplénicos.**

3º) **Formas esplenomegálicas puras.**—Han sido estudiadas, sobre todo por Ziegler. Son raras, y mismo discutidas por mucho:, no desde el punto de vista clínico, sino desde el punto de vista histopatológico. En los casos en que se ha practicado la esplenectomía la generalización se ha producido rápidamente.

e) **Formas intratorácicas.**—Hay que distinguir, como siempre, las formas de linfogranulomatosis en las que sobrevienen complicaciones pleuropulmonares, de las formas en que los accidentes pleuropulmonares constituyen el accidente revelador inicial de una linfogranulomatosis. Hay **formas respiratorias y formas**

*mediastinales*. Las formas respiratorias de la linfogranulomatosis maligna pueden ser pleurales o pulmonares.

*Las formas pleurales*.-Las complicaciones pleurales en el curso de la linfogranulomatosis maligna son frecuentes, sobre todo cuando se buscan sistemáticamente. En nuestro medio, el profesor Morquio dió a conocer tres observaciones. Hemos tenido oportunidad de ver esta complicación en dos oportunidades: en ambos casos se trataba de adolescentes, uno con una linfogranulomatosis típica, con grandes hipertrofias ganglionares cérvicoaxilares, cuya naturaleza linfogranulomatosa fué confirmada por el estudio histopatológico, que hizo una pleuresía serofibrinosa sin caracteres especiales, muy abundante y a reproducción rápida; el otro, también adolescente, presentó una esplenomegalia mediana, con pleuresía serofibrinosa izquierda y con micropoliadenopatía: se pudo descartar la tuberculosis (que clínicamente puede dar cuadros clínicos similares) y el estudio anatomopatológico y la evolución ulterior de la enfermedad confirmaron el diagnóstico de linfogranulomatosis maligna. Vemos, pues, que puede existir un *síndrom e esplenopleural* con micropoliadenopatía que, en ausencia de tuberculosis, debe hacer pensar en la linfogranulomatosis.

Una forma interesante es la *forma mediastino pleural* que, como luego veremos, puede traer aparejados problemas complejo; en su diagnóstico exacto.

Más interesantes, aunque mucho más raras, son las formas pleurales primitivas, en las que sólo un derrame pleural aislado y puro resume toda la sintomatología de la enfermedad; esta *pleuresía granulomatosa primitiva* tiene aspectos variados en su presentación clínica y no tiene fórmula citoquímica característica. Sin embargo, estas formas aparentemente primitivas, se acompañan casi siempre de síntomas generales (adelgazamiento, astenia, etc.), que demuestran la existencia de una difusión del proceso granulomatoso. Desde el punto de vista histológico no existen formas pleurales primitivas como manifestación única y aislada del proceso linfogranulomatoso.

*Las formas pulmonares*.-Las localizaciones pulmonares más o menos aparentes de la linfogranulomatosis maligna son relativamente frecuentes, pero, en la mayoría de los casos, confundidas con procesos gangliomediastinales concomitantes. Mucho más raras e interesantes son aquellas formas en que, durante un cierto tiempo, la localización pulmonar es solitaria.

Por fin, *hay formas mediastinales aisladas*.

f) *Formas digestivas*.-Con Sven Junghagen, Mlle. Nowiki, etc., se debe hacer una distinción entre las observaciones donde las localizaciones digestivas están asociadas al cuadro de la adenia

generalizada clásica y las formas donde la localización gastrointestinal se nos presenta como primitiva, aislada, sin ninguno de los síntomas capitales de la linfogranulomatosis. Toman, en estos casos, la máscara de una úlcera o de un cáncer gastrointestinal y mismo de la tuberculosis, llegándose sólo al diagnóstico exacto por el estudio histológico. Las lesiones del tubo digestivo han adquirido un extraordinario valor para muchos autores que consideran que el virus de la enfermedad penetra por vía digestiva.

g) *Formas cutáneas.*—Si el prurito es un síntoma capital de la enfermedad, en cambio la existencia de infiltraciones, ulceraciones, tumoraciones cutáneas, como única manifestación precediendo durante un tiempo el cuadro clásico de la linfogranulomatosis, es muy rara, aunque algunas observaciones parecen justificar la existencia de esta *granulomatosis cutánea primitiva*. Estas formas han planteado el problema de la inoculación posible del virus por los tegumentos, ya que se han señalado casos de eclosión de la enfermedad a raíz de una herida accidental.

h) *Formas excepcionales.*—Hay descritas *formas mamarias*, con tumor mamario interesando la piel, acompañado de adenopatías, *formas a tipo de síndrome de Mikulicz* interesando las glándulas salivares, lacrimales, etc.

El diagnóstico será orientado por el estudio clínico y afirmado por el estudio histopatológico mediante la punción ganglionar y la biopsia.

Estudiaremos, pues, sucesivamente :

- A) Diagnóstico, clínico.
- B) Diagnóstico histopatológico mediante la punción y la biopsia.
- C) Diagnóstico biológico.

A ) *Diagnóstico clínico.*—El carácter tan proteiforme que el cuadro clínico de la linfogranulomatosis maligna puede revestir, así como la falta de síntomas absolutamente patognomónicos, hace que la enfermedad, si no se piensa seriamente en ella, pase frecuentemente desapercibida. Por otra parte, su diagnóstico sólo puede ser afirmado con seguridad recurriendo al estudio histológico de las lesiones mediante la biopsia o el estudio citológico del material obtenido por punción. Ambos procedimientos se complementan con frecuencia, dando el primero la visión topográfica del conjunto y el segundo permitiendo hacer un estudio más fino de la morfología celular.

En la práctica, el *diagnóstico se orienta y se reconoce* *Za enfermedad en aquellas formas en las que hay una participación importante y visible del aparato linfático del organismo.*

Recordemos que existe una forma típica con tumoraciones ganglionares múltiples, con ciertos caracteres especiales, con fiebre y fenómenos generales, con un cuadro hematológico característico, con esplenomegalia y prurito evolucionando en forma más o menos rápida hacia la caquexia, que en seguida debe orientarnos en el sentido de una linfogranulomatosis maligna, afirmándolo directamente por el cuadro clínico y confirmándolo por la punción ganglionar y la biopsia. Pero, cuando el cuadro clínico no es tan completo, cuando uno de sus elementos sintomáticos ocupa un lugar exclusivo o muy predominante, es necesario recurrir al diagnóstico diferencial.

Hay formas caracterizadas exclusivamente (por lo menos durante cierto tiempo) por adenopatías localizadas o generalizadas. Estas adenopatías presentan ciertos caracteres un poco particulares y plantean problemas de diagnóstico variables según la edad y la localización.

Los caracteres que se han dado como particulares a las adenopatías de la linfogranulomatosis maligna son de *consistencia* y de *configuración*. Se trata en general de gruesas tumoraciones, *constituídas por ganglios, de consistencia dura y elástica, más o menos conglomerados pero no fundidos en una sola masa; no adherentes a la piel; sin reblandecimientos y sin calcificaciones; indolentes espontáneamente a la palpación; localizados de preferencia en la región láterocervical.*

En presencia de un adolescente que presente una adenopatía localizada, con los caracteres anteriormente mencionados, ¿qué debemos pensar? *Las adenitis agudas sintomáticas* quedan rápidamente excluidas porque tienen otros caracteres clínicos, lo mismo que *la forma habitual de la tuberculosis ganglionar*, con su tendencia a la fusión, *re blandecimiento y fistulización características*. Sin embargo, la *adenopatía tuberculosa en las primeras fases de evolución puede presentarse como una tumoración plurilobulada, con los caracteres semiológicos de la adenopatía de la enfermedad de Hodgkin, y la punción ganglionar, sin que nada lo hubiera hecho prever, nos revela la existencia. de pus*, a veces en cantidades muy discretas pero *suficientes para orientar el diagnóstico, como hemos tenido oportunidad de observarlo en numerosas ocasiones*. A veces esta forma seudotumoral abscedada de la tuberculosis ganglionar se acompaña de discreta eosinofilia, lo que hace más difícil el diagnóstico.

Existe otra forma de la tuberculosis ganglionar que crea problemas mucho más complejos: es una forma que toma varios ganglios, y que da adenopatías grandes, con gruesos ganglios aislados, más o menos duros, sin tendencia a la fusión y al reblandecimiento y que ha sido descrita con varias denominaciones: *seudo-*

*leucemia tuberculosa de Chotimsky, forma seudoleucémica de la tuberculosis de Bozzolo, macropoliadenopatía tuberculosa seudolinfomatosa de Sabraxés.* En estos ganglios, desde el punto de vista histológico se pueden encontrar lesiones tuberculosas típicas (necrosis, formaciones foliculares, etc.) o bien lesiones de hipertrofia linfocítica sin la configuración macroscópica ni microscópica de las lesiones tuberculosas, pero cuya naturaleza puede ser demostrada por la comprobación del bacilo de Koch, directamente o por inoculación. El diagnóstico entre estas formas de la tuberculosis ganglionar y la linfogranulomatosis maligna puede ser sumamente difícil: la cutirreacción negativa (salvo casos de anergia, que han sido descriptos en la linfogranulomatosis), la ausencia de antecedentes tuberculosos y de contagio familiar, la ausencia de otras lesiones tuberculosas, nos deben inclinar en favor de la linfogranulomatosis, pero el diagnóstico exacto sólo podrá hacerse mediante la punción y la biopsia ganglionar. Hay mismo casos de coexistencia de ambas, afecciones. Tanto en un caso como en el otro puede existir, concomitantemente con el proceso ganglionar, un derrame pleural serofibrinoso a linfocitos? con caracteres similares y prácticamente indiferenciables (síndromes adenopleurales). La fórmula hematológica normal o poco alterada permite descartar la leucemia linfoide, afección, por otra parte, mucho más rara que la linfogranulomatosis.

*En suma, frente a un niño o un adolescente que presente un síndrome adenopático o adenopleural en el cual las adenopatías tengan los caracteres clínicos anteriormente mencionados y la fórmula hematológica sea normal o poco modificada, con cutirreacción negativa y ausencia de antecedentes y de lesiones bacilares se debe pensar, clínicamente, en la linfogranulomatosis y recurrir lo mas pronto posible a la punción y a la biopsia ganglionar para confirmar el diagnóstico.*

Otro diagnóstico que es habitual plantear en el niño, es entre la forma ganglionar mediastinal de la linfogranulomatosis y la adenopatía tráquea brónquica tuberculosa, de la primoinfección. La noción del contagio, la cutirreacción, la investigación del bacilo de Koch por inoculación del contenido gástrico aclararán el diagnóstico.

En las personas de cierta edad y en los viejos, en presencia de adenopatías localizadas o generalizadas con los caracteres generales que hemos descripto en la linfogranulomatosis, en lo primero que hay que pensar es en las metástasis ganglionares de los epitelomas viscerales profundos, más o menos latentes. Estos epitelomas pueden tener como primera manifestación clínica una adenopatía localizada en el territorio ganglionar correspondiente o en un territorio ganglionar distante. Así, a esta edad, en pre-

sencia de una adenopatía cervical se hará una exploración cuidadosa de la boca, faringe y laringe con el fin de descubrir una lesión neoplásica incipiente.

En presencia de una adenopatía mediastinal se pensará en una adenopatía neoplásica secundaria a un neo oculto del tubo digestivo, próstata, etc., que hay que tratar de descubrir por exámenes clínicos convenientes.

Vemos, pues, que **en presencia de una adenopatía formada de ganglios duros, aislados, sin mayor periadenitis, el diagnóstico diferencial con la linfogranulomatosis se plantea: en el niño con la tuberculosis ganglionar y en las personas de edad (más de 55 años), y con más razón en los viejos, con las adenopatías secundarias neoplásicas.**

En las demás épocas de la vida el diagnóstico puede ser mucho más complejo ya que, a las causas anteriormente anotadas, se pueden venir a agregar, aunque con menos frecuencia, otras lesiones. La *sífilis* es capaz de dar tumefacciones ganglionares más o menos generalizadas. Estos **linfomas múltiples esclerogomosos** pueden plantear problemas difíciles en el diagnóstico con la linfogranulomatosis maligna. En general, en la *sífilis* las tumefacciones ganglionares tienen un volumen pequeño, adhiriendo a veces a la piel, reblandeciéndose y ulcerándose pero, otras veces, respetándola completamente. Casi siempre se acompañan de hepatoesplenomegalia. El diagnóstico diferencial se establecerá por los antecedentes de *sífilis*, la comprobación de otras lesiones netamente *sifilíticas* (aortitis, leucoplasia, etc.), por la reacción de Wassermann positiva y, sobre todo, por la rápida reducción bajo la influencia del tratamiento específico. En estos casos, los tratamientos radioterápicos o quirúrgicos resultan inoperantes, cuando no perjudiciales. La punción ganglionar y la biopsia pueden servir de criterio para el diagnóstico. En cuanto a la investigación del treponema pálido de Schaudin es casi siempre negativa, mismo en los casos netamente caracterizados.

En cuanto al **diagnóstico diferencial con la leucemia linfoide crónica** y con las **formas ganglionares de la leucemia, mieloide** (que son, por otra parte, extraordinariamente raras), el diagnóstico se establecerá fácilmente por el estudio de la fórmula hematológica característica y si fuera necesario por la punción esternal y esplénica.

Al lado de la leucemia linfoide existe un conjunto de síndromes anatomoclínicos que se caracterizan, desde el punto de vista anatómico, por una hiperplasia del tejido linfoideo de los ganglios con caracteres típicos (por eso se llaman linfomas o linfadenomas) y, desde el punto de vista clínico, por la ausencia de las modificaciones hematológicas características de la leucemia

(por esto se llaman linfomas o linfadenomas aleucémicos o aun estados pseudoleucémicos).

Lo interesante es que estos síndromes, con la misma constitución aparente desde el punto de vista anatomopatológico, unos son de gran benignidad y otros de gran malignidad,

**Desde el punto de vista práctico, el diagnóstico diferencial** entre los linfomas aleucémicos regionales o generalizados y las **formas ganglionares de la linfogranulomatosis maligna, sólo es posible recurriendo a la punción ganglionar y a la biopsia.**

También, desde el punto de vista práctico, cabe retener la mayor frecuencia con que se presenta en clínica la linfogranulomatosis.

En cuanto a la linfosarcomatosis descrita por Kundrat, los principales elementos clínicos para establecer el diagnóstico diferencial con la linfogranulomatosis maligna son: la mayor agresividad del proceso, que se traduce por la rápida conglomeración de los ganglios en una masa única, que tiene tendencia infiltrante hacia la piel y hacia los órganos vecinos, comprimiendo e infiltrando los músculos. Además, en el linfosarcoma, la consistencia de la masa ganglionar es menor, la esplenomegalia y los empujes febriles menos frecuentes y la marcha es fatalmente progresiva, sin presentar las treguas y las remisiones espontáneas que presenta la linfogranulomatosis maligna. Faltan también los fenómenos tóxicos cutáneomucosos, tales como el prurito, los sudores y la diarrea.

Antes de terminar con el diagnóstico diferencial de las formas ganglionares de la linfogranulomatosis maligna, es necesario dejar bien establecido que esta enfermedad no debe confundirse con la linfogranulomatosis inguinal subaguda o enfermedad de Nicolás y Favre, que es una afección que actualmente se considera autónoma: se trata de una adenitis inguinal con tendencia al reblandecimiento supurativo y a la ulceración, producida por un virus especial.

Cuando la linfogranulomatosis maligna se localiza en los ganglios mediastinales dando origen a un **síndrome mediastina**, acompañándose al mismo tiempo de una invasión del parénquima pulmonar, da origen a un **síndrome mediastinopulmonar**. La frecuencia con que en clínica es posible observar síndromes mediastinopulmonares de distinta naturaleza hace que, en la práctica médica, el diagnóstico diferencial entre ellos sea de gran importancia. Una vez que el estudio completo del enfermo ha permitido localizar el tumor mediastinal en los ganglios, se procederá al diagnóstico diferencial en la siguiente forma: siendo raras fuera del lactante las grandes adenopatías tráqueobronquicas tuberculosas, siendo los tumores leucémicos muy raros y fácilmente reconoci-

bles por el examen hematológico y, por otra parte, siendo excepcionales los linfomas y los linfosarcomas primitivos, en la práctica el diagnóstico se planteará entre la *forma mediastino-ganglionar de la linfogranulomatosis maligna y las adenopatías cancerosas secundarias y la forma mediastinopulmonar del cáncer primitivo del pulmón.*

Los procesos pleuropulmonares que acompañan al tumor mediastinal pueden ser : atelectasias (por obstrucción o compresión bronquial), infiltraciones tumorales o pleuresías. Con suma frecuencia, estas tres alteraciones coexisten en el mismo hemitórax y pueden ser dadas por cualquiera de los tres procesos que hemos señalado. El diagnóstico diferencial ofrece, en muchos casos, grandes dificultades, a veces insalvables, pero siempre hay que tratar de establecerlo porque tiene importancia considerable para el pronóstico y para la delimitación de la conducta terapéutica a seguir; en efecto, mientras que la radioterapia da resultados francamente favorables en la linfogranulomatosis maligna, su acción es escasa o nula en las adenopatías cancerosas secundarias. Para descubrir el origen de una adenopatía neoplásica secundaria se tratará de encontrar, por un examen minucioso y prolijo, la existencia de un cáncer más o menos oculto del tubo digestivo, próstata, etc. En cuanto al diagnóstico entre la forma gangliomediastinal de la linfogranulomatosis maligna con infiltración granulosa del pulmón y la forma mediastinopulmonar del cáncer primitivo del pulmón, diremos que su aspecto clínico puede ser idéntico. Hay que tratar de establecer el diagnóstico buscando los síntomas más o menos característicos de la linfogranulomatosis (fiebre, esplenomegalia, fórmula hematológica, prurito, etc.), haciendo el estudio histológico, previa biopsia, de los ganglios periféricos, mismo de aquellas que se nos presentan como normales o muy discretamente hipertrofiados ; recurriendo a técnicas radiológicas especiales, tales como la broncografía que da aspectos variados según que el sistema bronquial esté obliterado por una compresión extrínseca (linfogranulomatosis) o por una obstrucción neoplásica o la broncoscopia y, por fin, en casos de extrema duda, recurriendo a la radioterapia de prueba. *Vemos, pues, que es esencial para el médico práctico, que en presencia de una tumoración mediastinal con fenómenos pulmonares, tenga en cuenta como eventualidad frecuente, la posibilidad de una linfogranulomatosis y trate de demostrarla recurriendo a todos los medios que actualmente la técnica médica pone a su alcance.*

Cuando las adenopatías van acompañadas de esplenomegalia, dan origen a síndromes adenoesplénicos cuya comprobación debe hacer pensar seriamente en la linfogranulomatosis maligna, so-

bre todo si una fórmula hematológica normal permite descartar los síndromes leucémicos (leucemia mieloide con adenopatías, leucemia linfoide, etc.).

La forma esplenomegálica pura de la linfogranulomatosis maligna es excepcional y, prácticamente, en clínica no es reconocida como tal. Se piensa en esplenomegalias parasitarias, micósicas, en las enfermedades de Banti, Gaucher, etc., y muchas veces la naturaleza del mal es sólo reconocida después de la esplenectomía.

*Actualmente*, la *punción esplénica* permite aclarar el diagnóstico al *revelarnos un esplenograma característico*. No existen alteraciones especiales en la serie roja ni linfocitaria. Las plaquetas son abundantes. Hay una discreta reacción de elementos granulocitarios neutrófilos y eosinófilos, especialmente adultos, con presencia de algunos mielocitos y metamielocitos pero sin que se observe reacción mieloblástica o hemocitoblástica. Se observan plasmazellen y rarísimas células de Türk. Presencia de monocitos. Existen, además, numerosos elementos de origen retículohistiocitario, grandes mononucleares y elementos epitelioides. Pero el elemento más importante y más característico es la célula de Sternberg, cuyos caracteres ya hemos estudiado. Es fácil de distinguir de los otros elementos celulares que se pueden encontrar en la punción esplénica, tales como los, megacariocitos (a los que a veces se asemejan mucho), las células de Gaucher y las células de Nieman-Pick. De los megacariocitos se diferencian en que las células de Sternberg presentan nucleolos de grandes dimensiones y los megacariocitos presentan signos de picnosis nuclear. De las células de Gaucher se diferencian por la típica estructura protoplasmática de estas células y de las células de Nieman-Pick por el aspecto vacuolar correspondiente al contenido grasoso y lipóideo.

*B) Diagnóstico histopatológico mediante la punción ganglionar y la biopsia.*-La punción ganglionar es de un extraordinario valor para el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin y resuelve satisfactoriamente la mayoría de los casos, como hemos tenido oportunidad de observarlo personalmente en numerosos casos estudiados y que fueron controlados luego por la biopsia y la evolución clínica de los enfermos.

Los frotis se preparan en la forma que hemos descripto en la parte correspondiente al estudio del adenograma y a ella remitimos al lector.

Debemos destacar que el examen de las extensiones nos permite recoger datos de gran fineza sobre la estructura citoplasmática, nuclear y nucleolar de los distintos tipos de células que constituyen el adenograma de la linfogranulomatosis maligna.

¿ Cómo está constituido el adenograma de Hodgkin? Vamos a describir en primer término el adenograma **típico y completo**, cuyo hallazgo nos permite hacer el diagnóstico al firme, y luego nos referiremos a los otros tipos de adenogramas menos característicos.

1º) El *adenograma típico*: está constituido fundamentalmente por la coexistencia de las células de tipo Sternberg con las células del tejido de granulación (polinucleares neutrófilos, eosinófilos; linfocitos, prolinfocitos y plasmazellen) ; a veces se agregan formas inmaduras de la serie granulosa (mielocitos y metamielocitos) y de la serie roja (eritroblastos) ; además, se observan hemohistioblastos, a veces numerosos, y hemocitoblastos.

Las **células de tipo Sternberg** son grandes elementos celulares que se destacan fácilmente de las otras células del frotis. Existen varios tipos de células de Sternberg siendo, por tanto, imposible hacer una descripción única de la misma. Describiremos en primer término la forma llegada al máximo de evolución. Es entonces una célula grande, de 10-20-40 micras o más de diámetro, con protoplasma basófilo, de aspecto esponjoso, no uniforme, a veces con vacuolas y con frecuencia desgarrado o mismo ausente, dejando libre al núcleo. El *núcleo* es de gran tamaño, redondo, ovoide, reniforme, escotado con ramificaciones y prolongamientos, a veces simulando el núcleo polimorfo del megacariocito; es único o múltiple; nucleolado, con uno o varios nucleolos muy teñidos, que se destacan en el seno de la red cromática nuclear irregular y bien teñida. En todos aquellos casos en que la morfología de la célula no es lo suficientemente clara como para permitir su identificación, hay que recurrir, como complemento, al estudio de otros elementos que constituyen el tejido de granulación y que dan al frotis ese aspecto polimorfo, debido a la diversidad celular, tan particular al linfogramuloma maligno.

2º) **Los otros tipos de adenograma**: Descripta ya la fórmula citológica típica, estudiaremos los otros tipos de adenograma que resultan de la combinación de estos mismos elementos en proporciones variables o de la ausencia de algunos de ellos. Debemos aclarar que en un mismo ganglio pueden coexistir zonas de muy distinta composición citológica y que por tanto será prudente, en los casos dudosos, hacer punciones a distintas profundidades en el mismo ganglio o en ganglios diferentes.

Los elementos que por su variación cuantitativa dan origen a los distintos tipos de adenograma, son principalmente los siguientes :

**a) Los eosinófilos**: a veces son muy abundantes, dando el tipo de hiperplasia eosinófila (Pavlovsky) ; otras veces son muy escasos o mismo pueden faltar.

b) *Los plasmazellen*: pueden existir en gran cantidad o, por el contrario, ser muy escasos.

c) *Las células de Sternberg*: pueden ser muy abundantes, sea con sus caracteres típicos, lo que no crea dificultades diagnósticas, o con los caracteres de las células hemohistioblásticas presentando, en este último caso, un aspecto muy particular que ha dado origen a distintas denominaciones, tales como la de sarcoma de Hodgkin (Ewing), etc. En otros casos, las células de tipo Sternberg pueden faltar y entonces hay que recurrir al estudio de los otros elementos citológicos y a la biopsia.

*En resumen*: un adenograma típico con células de tipo Sternberg, eosinofilia local y un cortejo constituido por polinucleares, plasmazellen y los elementos propios del ganglio, nos permite hacer el diagnóstico de linfogranulomatosis maligna; la presencia de una eosinofilia local nos orientará en la búsqueda de otros elementos, en el mismo ganglio o en los ganglios vecinos.

En todos los casos, la punción bien interpretada es de un gran valor para los datos que suministra, por lo sencillo de su realización y por la facilidad con que la aceptan todos los enfermos.

En lo que se refiere a la *biopsia*, debemos decir que es un elemento de gran valor para el diagnóstico de la linfogranulomatosis y que *debe hacerse sistemáticamente en todos los casos dudosos*. Ya nos hemos referido en otra parte al aspecto histopatológico de los ganglios enfermos, por lo que no insistiremos nuevamente.

C) *Diagnóstico biológico*.—Test de Gordon. En 1932, Gordon observó que la inoculación intracerebral al conejo o al cobayo de una suspensión estéril de ganglios linfogranulomatosos daba lugar al desarrollo de un síndrome de meningoencefalitis. Aplicó este hecho al diagnóstico. Van Rooyen y otros investigadores ingleses estudiaron el valor de esta prueba y corroboraron su especificidad. Aplicado en 77 casos de enfermedad de Hodgkin dió resultados positivos, en un 77,9 %; aplicado en 101 casos de enfermedades ganglionares variables (carcinoma, sarcoma, linfosarcoma, leucemia, tuberculosis, ganglionar, etc.) fué negativo en un 97 %. Manson ha señalado recientemente tres casos positivos fuera de la enfermedad de Hodgkin, en dos casos de tuberculosis ganglionar y en uno de hiperplasia linfoide.

*Test de Gordon*.—Se recoge el ganglio en un tubo estéril; se toma de uno a tres gramos de ese material y se hace una maceración agregando fenol a 0,5 %; luego se anestesia un conejo con éter, se hace una incisión en la parte posterior del cráneo y en un punto lateral, a 2 m.m. por fuera de la sutura sagital y a 1,5 por delante de la sutura lambdaide, se inyectan en el lóbulo occipital

0,4 c.c. de la suspensión estéril a 3 m.m. de profundidad con una aguja fina. Sutura de la piel y colodion.

Cuando el *resultado es positivo* se observa que, después de un período de incubación de dos a cinco días, el animal experimenta pequeños trastornos en la locomoción y luego aparece una parálisis espástica progresiva de los miembros; el animal se vuelve atáxico y cae. Van Rooyen ha observado en ciertos animales nistagmo e incontinencia de orinas y de materias fecales; luego viene una parálisis flácida y la muerte sobreviene en un plazo de tiempo- que puede oscilar entre los tres días y el mes de la inoculación, pero que es alrededor de los 10 días por término medio. En la autopsia, macroscópicamente sólo se reconocen fenómenos de congestión meníngea. A veces se produce una verdadera meningitis linfocitaria con perivascularitis intracerebral. Los cultivos del cerebro y meninges quedan estériles. En la práctica intensiva de esta reacción, se ha visto que es positiva especialmente en las formas a evolución aguda y en las etapas iniciales de la enfermedad de Hodgkin, donde precisamente el estudio histológico no da muchas veces datos suficientes, Se hace negativa en los casos crónicos de un año de evolución.

*Evolución y pronóstico.*-Aunque en la literatura médica hay descriptos rarísimos casos (uno de Naegeli, otro de Meyer y otro de Viola) de linfogranulomatosis maligna que han curado, se puede decir que, prácticamente, la *Zinfogranulomatosis bien diagnosticada lleva inexorablemente a la muerte en un plazo de tiempo más o menos largo*. La evolución de la enfermedad es muy variable y, desde las formas que matan en pocos meses hasta las formas que duran varios años se encuentran todos los intermedios. En las formas de evolución prolongada se ven remisiones y treguas con mejorías del enfermo que muchas veces dan la esperanza de una curación. Actualmente, con las terapéuticas modernas, como en seguida veremos, se ha logrado prolongar la evolución y mejorar el pronóstico.

La generalización del proceso, la fiebre, las localizaciones mediastinales, la anemia con leucopenia, son en general elementos de mal pronóstico que se ven en las formas rápidamente mortales.

La duración media de la enfermedad es de 2 a 3 años. Con los tratamientos modernos pueden obtenerse, aunque raramente, sobrevidas hasta de 10 años.

*Etiología y patogenia.*-Antes de entrar a discutir la terapéutica es necesario saber *qué es lo que se conoce actualmente acerca de la naturaleza de la linfogranulomatosis maligna*.

Si bien esta enfermedad en la mayoría de los casos tiene una cierta individualidad clínica y puede ser caracterizada, desde el punto de vista anatomopatológico, se nos presenta, en cambio,

desde el punto de vista etiopatogénico rodeada de una oscuridad casi completa. Considerada durante un cierto tiempo como una enfermedad intermediaria entre las inflamaciones específicas y las neoformaciones tumorales, participando a la vez de los caracteres anatomoclínicos y evolutivos de ambos procesos, tiende hoy día a ser considerada: a través de numerosas investigaciones biológicas y experimentales como una enfermedad infecciosa producida por un agente microbiano cuya naturaleza exacta está aún por determinarse. En los tejidos granulomatosos se han descrito excepcionalmente espiroquetas, amibas, esporozoarios ; dado el gran polimorfismo celular de estas lesiones es muy posible que en la mayoría de los casos se tratara más de células atípicas, realizando aspectosseudoparasitarios, que de verdaderos protozoarios. Con más frecuencia, pero no en la mayoría de los casos se han descrito bacilos tuberculosos y virus difteroides y se ha discutido mucho si serían los agentes causales o bien simples elementos de infección secundaria sobreagregada. Pasa aquí como en casi todas las afecciones sistematizadas al tejido retículoendotelial y del aparato linfoideo, en las que el microbismo latente constituye una causa de error grave y difícilmente evitable, que puede hacer atribuir a muchos gérmenes un papel patogénico que no les corresponde. Aclarado este punto, pasemos a analizar los distintos gérmenes a los que se les ha atribuido un papel importante en la producción de la linfogranulomatosis.

a) *El bacilo tuberculoso.*-Sternberg fué el primero que pensó que el linfogranuloma podría ser de origen tuberculoso y con Paltauf lo definió como una forma particular de la tuberculosis del aparato linfático que se presentaba con el aspecto similar al de la pseudoleucemia, lo que se debería a modificaciones en la virulencia del bacilo de Koch o a una reacción orgánica especial. Fraenkel y Much, sostuvieron que esta afección sería producida por las formas granulares del bacilo de Koch, descubiertas por Much. Más adelante afirmaron que la tuberculosis adoptaba esta marcha debido a una constitución especial, predisponente, de los enfermos. Numerosos autores inoculando animales con tejido granulomatoso, obtuvieron lesiones tuberculosas más o menos típicas (Weinberg, Baumgartner, Lichtenstein) . Viola publicó una observación referente a una mujer con lesiones ganglionares tuberculosas que simulaban la enfermedad de Hodgkin; el material de estas lesiones inoculado al cobayo dió origen a lesiones linfogranulomatosas típicas. Esta enferma es operada y el cirujano, incidentalmente se inocula la enfermedad y hace una linfogranulomatosis. Ulteriormente, los estudios sobre las formas filtrables del bacilo de Koch realizados por Fontés, Vaudremer, Arloing,

etc., hicieron pensar que la linfogranulomatosis sería un tipo especial de tuberculosis producida por estas formas. Se pudieron reproducir directamente, o con pasajes sucesivos, cuadros histológicos que recuerdan el granuloma maligno o hiperplasias linfoides, mediante la inyección, subcutánea o intraganglionar, de ultravirus tuberculoso (experiencias, en animales). Algunos extractos de tejido granulomatoso tienen las propiedades de la tuberculina. Ciertos autores, pensando en la marcha maligna de la linfogranulomatosis, han pensado que se trataba de tuberculosis productivas pseudoneoplásicas (Gamma). Según Laubry y Marchal, el virus filtrable tuberculoso, en una primera faz, daría una retículoendotelitis (faz inflamatoria) a la que seguiría un retículoendoteloma (faz tumoral). El granuloma maligno sería una tuberculosis atípica cancerígena del S. R. E. (Laubry y Marchal).

A pesar de estos, hechos, actualmente no están aún resueltas las relaciones entre la linfogranulomatosis maligna y la tuberculosis. Muchos autores tienden a considerarla como una tuberculosis atípica. Otros, en cambio, ven sólo una cuestión de coincidencia en la coexistencia frecuente de ambas afecciones.

Los que son partidarios del origen tuberculoso de la linfogranulomatosis tienen que explicar el resultado frecuentemente negativo de las inoculaciones y la diversidad de lesiones obtenidas en el animal con dichas inoculaciones. Para explicar los resultados a menudo negativos, se han sostenido varias hipótesis: que se tratara de lesiones envejecidas y transformadas en abacilares o bien de lesiones muy pobres en bacilos (pauci'bacilares), como son los líquidos pleurales, cuya inoculación puede ser negativa. Lo mismo para explicar la variabilidad de las lesiones, obtenidas por inoculación de los tejidos linfogranulomatosos al animal, se ha recurrido a hipótesis más o menos ingeniosas y se han hecho intervenir la atenuación de la virulencia, los ultravirus, los bacilos aviares, etc.

A pesar de que interesantes estudios anatomoclínicos y experimentales han tratado de poner de manifiesto las relaciones entre la linfogranulomatosis maligna y la tuberculosis, no es justificable en el momento actual integrar dicha enfermedad en el cuadro de *Za tuberculosis* y hay numerosos argumentos clínicos, anatomopatológicos y experimentales que se oponen a ello. Desde el punto de vista anatomopatológico, la mayoría de los autores, en presencia de lesiones mixtas y estrechamente intrincadas, no consienten en admitir que ambas lesiones sean producidas por un mismo germen. Por fin, desde el punto de vista experimental, los resultados son extremadamente variables según los autores y así, mientras que Fraenkel y Much logran obtener un 100 % de resultados positivos exaltando la virulencia de los bacilos por el

ácido láctico, en cambio Twort obtiene un 0 % con el mismo método. Se puede pues sostener, como lo han hecho Bezançon, Weismann, Netter, Oumansky y Delarue, que en el momento actual de nuestros conocimientos, *nada autoriza a asignar a *Za tuberculosis* el menor papel etiológico.*

b) *Los bacilos difteroides.*-Desde que Negri y Mieremet, Bunting y Yates pusieron de manifiesto el papel patógeno del corynebacterium, numerosos autores han logrado cultivar este germen en los tejidos granulomatosos y producir, por inoculación al mono, lesiones ganglionares, hepáticas y esplénicas, parecidas a las de la linfogranulomatosis humana. Últimamente, Fejgin y Plonskier encontraron constantemente, en los tejidos granulomatosos, bacilos difteroides o streptothrix, de aspectos morfológicos variados que consideraron como aspectos diferentes de un mismo germen pleomorfo. Los autores destacan la similitud de estos aspectos con los que presentan los bacilos de Koch en los cultivos envejecidos al perder su ácidorresistencia, preguntándose si esa no es su procedencia originaria. Pero como estas corynebacterias se pueden encontrar en muchas, regiones del organismo y es conocida la frecuencia de su saprofitismo en la piel y las mucosas, contaminando frecuentemente los cultivos y las biopsias, se tiende actualmente a considerarlas más como gérmenes de infección sobregregada o de microbismo latente que como verdaderos agentes de la enfermedad.

c) *El bacilo ácidorresistente y los cocci de Natalia Busni.*—N. Busni describió en los tejidos granulomatosos un bacilo ácidorresistente que se desarrollaba en algunas horas, pero que dejaba sitio, antes que sus colonias fueran visibles a simple vista, a un coco Gram positivo. Estas investigaciones no fueron confirmadas por otros autores y actualmente tiende a considerarse el microorganismo de N. Busni como uno de los bacilos difteroides cuyo polimorfismo es tan grande.

*Tratamiento.*—¿Qué debemos hacer en presencia de una linfogranulomatosis bien caracterizada? Hasta ahora sólo es posible recurrir a terapéuticas paliativas, que sólo permiten sobrevividas más o menos largas pero *no existe en el momento actual una terapéutica curativa, de la enfermedad.* Existen tres órdenes de tratamiento: a) *tratamiento quirúrgico;* b) *tratamiento medicamentoso;* y c) *tratamiento por medios físicos.*

a) *Tratamiento quirúrgico.*-En las formas ganglionares localizadas se ha preconizado y realizado en varias oportunidades la extirpación de los ganglios aparentemente afectados. Lo mismo

en la forma esplenomegálica, se ha practicado en varias oportunidades la esplenectomía. *Estas intervenciones han sido siempre seguidas de recidiva del proceso*; en efecto, se recordará que estas formas son sólo localizadas en apariencia, pues siempre el proceso está difundido y comprende múltiples focos del tejido mesenquimatoso. *La extrema difusión del proceso granulomatoso maligno, mismo en las formas más aparentemente localizadas desde el punto de vista clínico, explica los fracasos de los tratamientos quirúrgicos en la linfogranulomatosis maligna.*

b) *Tratamiento medicamentoso.*—La terapéutica medicamentosa está representada casi exclusivamente por el arsénico. Karewski empleó el *licor de Fowler*, en forma de inyecciones intraparenquimatosas y Grawitz en forma de inyecciones subcutáneas, habiendo obtenido resultados favorables. El *atoxil* fué experimentado con éxito por Weber y Ledingham, pero abandonado por la frecuencia con que da fenómenos tóxicos. Holding, Brown, Galloway, han aconsejado el *cacodilato de sodio* y Wolf el *salvarsán*, que da resultados más favorables en el niño.

Además del arsénico, numerosos autores han preconizado y ensayado diversos productos químicos, pero sin resultados eficaces; así, el *benzol* fué usado por Lawson y Coll, el *manganeso al estado coloidal*, por Samut, el *oro* y el *bismuto coloidal*, por Brussa, el *hierro*, distintos preparados yodados, etc., etc.

También fué tentada la *terapéutica específica* con el bacilo difterioide polimorfo (*corynebacterium hodgkini*), aislado por Negri y Mieremet y estudiado por Buntings y Jattes, Billings y Rosenow. Hicieron la primera tentativa de *vacunoterapia* la que luego fué seguida por Hatcher y Lemmon, quienes dicen haber observado una reducción progresiva de los linfomas. Roffo dice haber obtenido excelentes resultados con una *autovacuna* preparada a partir de ganglios extirpados. Buntings y Yates, partiendo de la base de que el bacilus hodgkini es el agente causal de la enfermedad, han hecho tentativas de *seroterapia*. Al hablar de la etiología y patogenia de la linfogranulomatosis maligna, hemos dicho que la mayoría de los experimentadores que se han ocupado de este asunto sostienen que los bacilos difterioides, que se encuentran en los tejidos granulomatosos, son agentes banales de contaminación secundaria, que no desempeñan ningún papel definido en la eclosión de la enfermedad; por tanto, estas pretendidas terapéuticas específicas no encuentran una justificación real y sus resultados en la práctica han sido nulos. Se ha utilizado también sin éxito definido la *tuberculinoterapia*.

Vemos pues que, *en el momento actual de nuestros conocimientos, no existe ninguna terapéutica medicamentosa ni especí-*

*fica que dé resultados constantes y duraderos, en el tratamiento de la linfogranulomatosis maligna.*

c) *Tratamiento por medios físicos.*—La idea fundamental, que debe guiar al médico que tiene que tratar una linfogranulomatosis maligna, es la de conocer que, **en el momento actual, la radioterapia es el tratamiento de elección.** Con ella se pueden obtener largas remisiones (tenemos un caso personal de 10 años) equivalentes a curas clínicas.

En el tratamiento radioterápico habrá que tener en cuenta que existen formas radorresistentes y formas radiosensibles, sin que el estudio clínico, histopatológico y biológico permita prever antes del tratamiento a qué categoría pertenece el enfermo. Cuando por biopsias repetidas se sigue la acción terapéutica de las radiaciones, se observa que, bajo su influencia destructora, se producen amplios focos de necrosis. Las células del linfogranuloma presentan una sensibilidad desigual: primero desaparecen los linfocitos y las células indiferenciadas, luego los polinucleares y por fin las células de Sternberg. A las destrucciones celulares, a las necrosis producidas por las radiaciones sucede un gran desarrollo de tejido conjuntivo fibroescleroso, que lleva a las fibrosis más o menos completa de los ganglios irradiados. Los focos óseos irradiados y seguidos por radiografías seriadas presentan: sea un retorno a la constitución ósea normal, o una transformación en procesos, de osteítis condensante, que no se ve en los procesos de evolución natural, siempre predominantemente destructores.

Los ganglios y los infiltrados granulomatosos primitivamente muy sensibles a los rayos X pueden volverse radorresistentes por la repetición de las irradiaciones (radorresistencia creciente de los tejidos patológicos); sin embargo, este fenómeno es mucho menos frecuente en la linfogranulomatosis maligna que en los neoplasmas.

Las **radiaciones actúan localmente** sobre la lesión, destruyendo sus elementos constitutivos. Algunos autores también han sostenido que la radioterapia podría tener una acción indirecta que es prácticamente despreciable. Tampoco es posible afirmar una acción definida de la radioterapia sobre el virus granulomatoso que queda aún completamente desconocido.

En **resumen:** se puede concluir actualmente con Gilbert y Sluys que en muchos casos la extrema sensibilidad de los focos granulomatosos a las radiaciones se explica por su estructura anatomopatológica, participando a la vez de las características de los tejidos linfoides y de los neoplasmas. Sin embargo, otros casos similares con las mismas características anatómicas se muestran radorresistentes. Los rayos provocan una citolisis de las células

patológicas seguida de un proceso fibroconjuntivo, exageración del proceso espontáneo de fibrosis que se puede encontrar normalmente en los focos no irradiados. Las radiaciones destruyen los tejidos .granulomatosos, cualquiera sea su localización ganglionar o extraganglionar. El mecanismo de destrucción y de reconstrucción fibroconjuntiva parece ser siempre el mismo en cualquier parte. Las recidivas locales toman su punto de partida a nivel de células no destruidas, persistentes en los focos tratados, a menudo después de irradiaciones insuficientes.

De una manera general, en los casos favorables que no son todos, la evolución clínica de la linfogranulomatosis maligna está modificada profundamente por la radioterapia bien conducida.

Las manifestaciones periféricas desaparecen, en general, definitivamente. Las recidivas son casi siempre profundas ; descubiertas, deben ser tratadas desde que aparezcan los primeros síntomas locales o generales y con ello se obtendrán importantes remisiones.

Se aconseja asociar la radioterapia con un tratamiento arsenical intenso. Introzzi recomienda recurrir también a las transfusiones sanguíneas, aunque el enfermo no presente mayor anemia, y ha visto, a veces, la curva febril descender después de las transfusiones.

ESTUDIO SINTETICO

(1) Se debe pensar en la linfogranulomatosis maligna frente a un enfermo que presente los siguientes cuadros clínicos :

Cuadro clínico	Diagnósticos que planteará												
Adenopatías, esplenomegalia, fiebre y síntomas generales, <b>hiperleucocitosis</b> con neutrofilia y eosinofilia, prurito.	Se hará diagnóstico positivo de <b>linfogranulomatosis</b> maligna,												
Adenopatías superficiales a marcha crónica y sin tendencia a la supuración.	<table style="border: none;"> <tr> <td style="font-size: 4em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;">En el niño y en el adulto . . .</td> <td style="font-size: 4em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;">Tuberculosis ganglionar.</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 4em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;">En el adulto y en el viejo. .</td> <td style="font-size: 4em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;">Adenopatías cancerosas,</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 4em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;">A cualquier edad</td> <td style="font-size: 4em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;">Sífilis ganglionar <b>esclerogomosa</b>. Leucemia linfoide y <b>mieloide</b>. Linfoadenoma. Linfosarcoma.</td> </tr> </table>	{	En el niño y en el adulto . . .	{	Tuberculosis ganglionar.	{	En el adulto y en el viejo. .	{	Adenopatías cancerosas,	{	A cualquier edad	{	Sífilis ganglionar <b>esclerogomosa</b> . Leucemia linfoide y <b>mieloide</b> . Linfoadenoma. Linfosarcoma.
{	En el niño y en el adulto . . .	{	Tuberculosis ganglionar.										
{	En el adulto y en el viejo. .	{	Adenopatías cancerosas,										
{	A cualquier edad	{	Sífilis ganglionar <b>esclerogomosa</b> . Leucemia linfoide y <b>mieloide</b> . Linfoadenoma. Linfosarcoma.										

Cuadro clínico	Diagnósticos que planteará
Adenopatías <b>mediastinales</b> con síntomas de compresión e invasión del pulmón: <i>síndrome mediastinopulmonar</i> .	Adenopatías <b>cancerosas</b> secundarias; forma mediastino hilar del cáncer primitivo del pulmón. Linfomas y linfosarcomas <b>mediastinales</b> .
Adenopatías y esplenomegalia: <i>síndrome esplenoadénico</i> .....	Leucemia linfoide. Leucemia mieloide. Tuberculosis ganglioesplénica. Sífilis ganglioesplénica.
Espleno, megalia aislada .....	Esplenomegalias parasitarias. Enfermedad de Banti. Enfermedad de <b>Gaucher</b> .
Esplenomegalia y derrame pleural <b>serofibrinoso</b> : <i>síndrome esplenopleural</i> .	Tuberculosis pleuroesplénica. Sífilis esplenopleural. Tromboflebitis esplénica.
Cuadro pleuropulmonar o <b>broncopulmonar</b> a marcha progresiva pero relativamente lenta en el cual <i>se haya podido descartar la tuberculosis</i> .	Cánceres pleuropulmonares. Micosis pulmonares. Sífilis pulmonar.

*b) Ante la sospecha de que se trate de una linfogranulomatosis maligna, ¿qué debe hacerse para confirmar el diagnóstico?*  
-Los únicos procedimientos que actualmente dan datos concretos y precisos son: la *biopsia ganglionar* y su estudio *antopatológico* y la *punción ganglionar* y su estudio *citológico*.

En presencia de un cuadro clínico sospechoso debe recurrirse sistemáticamente a estas exploraciones comenzando por la *punción ganglionar*.

*c) Una vez confirmado el diagnóstico, ¿qué debe hacerse?*  
Se debe someter al enfermo a la *röntgenterapia* que en el momento actual es la terapéutica más eficaz, pero sin poder asegurar que se obtendrá un resultado favorable.

## 2º) *Los linfogranulomas consecutivos a infecciones definidas.*

Al hablar de los problemas de diagnóstico que plantea el linfogranuloma *criptogénico*, hemos estudiado los procesos *linfogranulomatosos* *tuberculosos* y *sifilíticos* y la forma de encarar el diagnóstico *diferencial*.

La *lepra*, la *actinomicosis* y el *muermo* son también capaces de dar origen a procesos *linfogranulomatosos*.

g) Procesos hemopáticos por lesión del sistema retículo-endotelial.

Hemos ya dicho, al estudiar las hemopatías con alteraciones predominantes en la serie monocítica que se trata de afecciones del S. R. E. Recordemos la leucemia monocítica, la angina a monocitos, etc.

También hemos insistido al hablar de la leucemia y de laseudoleucemia mieloide y linfoide del papel importante que jugaba en estos procesos la participación del S. R. E. ; lo mismo en la anemia perniciosa y en las agranulocitosis.

h) Procesos neoplasiformes y tumores del sistema retículoendotelial.

Pittaluga distingue los siguientes grupos :

- 1º) Retículoendoteliomas malignos de los órganos linfoides.  
Son las más frecuentes de las neoplasias del S. R. E.
- 2º) Retículoendoteliomas de otros órganos y de la piel.
- 3º) Formas de pasaje entre los retículoendoteliomas malignos y los linfogranulomas.
- 4º) Formas de pasaje entre el retículoendotelioma y la retículoendoteliosis sistematizada.
- 5º) Formas de paso o dudosas entre los retículoendoteliomas y algunas hiperplasias del tejido linfoide (linfomas malignos), o mieloide (mielorna, cloroma) .
- 6º) Reacciones o lesiones del S. R. E. de órganos invadidos por neoplasmas primitivos de otros tejidos (epiteliomas, carcinomas, etc.).