

---

# CAPÍTULO 11

## Patología Hemolinfoide

Ismael Bernardo Fonseca

Luis Santos Spitale

---





## **CONTENIDOS:**

### ⇒ **GANGLIOS LINFÁTICOS.**

- ⇒ Linfadenitis: inespecíficas y granulomatosas.
- ⇒ Linfomas.
- ⇒ Metástasis ganglionares.

### ⇒ **BAZO.**

- ⇒ Anomalías congénitas.
- ⇒ Esplenomegalia.
- ⇒ Hiperesplenismo.
- ⇒ Esplenitis.
- ⇒ Congestión.
- ⇒ Infarto.
- ⇒ Rotura.
- ⇒ Esplenosis.
- ⇒ Neoplasias.

### ⇒ **MEDULA OSEA.**

- ⇒ Anemia aplásica.
- ⇒ Enfermedades por almacenamiento lisosomal.
- ⇒ Leucemia aguda y crónica.
- ⇒ Discrasias de células plasmáticas.

## **Objetivos:**

### **GANGLIOS LINFÁTICOS**

Ante un paciente con una *linfadenopatía generalizada*, se debe tener presente el ganglio que será extraído para su estudio histopatológico, debido a que los ganglios inguinales invariablemente muestran cambios inflamatorios crónicos y fibrosis, que pueden distorsionar la arquitectura e inducir a errores en el diagnóstico. Se deben extirpar los ganglios más esquivos, axilares o cervicales profundos, en vez de los superficiales e inguinales, cuando se trata de una linfadenopatía. Siempre que sea posible se debe reseca el ganglio de mayor tamaño de la región.

La biopsia de ganglio linfático exige que el material sea remitido al laboratorio preferentemente en estado fresco (es decir inmediatamente después de ser extraído y sin formol). Con esta muestra podrán aplicarse los distintos métodos que exige el estudio al microscopio óptico, electrónico, técnicas inmunohistoquímicas, etc. Inclusive con el material

extraído puede realizarse una *impronta* (estudio de las células que se adhieren al portaobjetos, después de comprimir el tejido contra el mismo) que puede resultar de gran valor. También puede enviarse tejido para cultivo.

Mediante el examen de una biopsia ganglionar procesada en forma rutinaria puede obtenerse información importante acerca del estado inmunológico del paciente. Son importantes tanto los cambios arquitecturales como la composición celular. Por todo lo expuesto, es de gran utilidad para el patólogo y el paciente que se envíen los datos clínicos, que puedan ser de valor para establecer un diagnóstico de certeza.

- Destacar en las **linfadenitis inespecíficas y específicas** (Granulomatosas), los principales hallazgos anatomopatológicos y la relación de éstos con los factores etiológicos más comunes.

### LINFADENITIS

Es la inflamación de los ganglios linfáticos y de acuerdo a su evolución, se puede clasificar en agudas y crónicas. Entre las primeras se cabe mencionar la *linfadenitis supurativa aguda*, que se produce habitualmente debido a la acción de agentes tales como estafilococo o estreptococo. Los ganglios afectados suelen drenar un foco de infección bacteriana aguda y clínicamente, suelen experimentar un agrandamiento rápido y doloroso. La supuración puede complicarse con abscedación y la diseminación de la infección hasta la piel puede dar lugar a la formación de una fístula. Anatomopatológicamente suelen presentar edema, infiltración de los senos y del estroma por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos con hiperplasia folicular reactiva.

La linfadenitis aguda de la región cervical se debe principalmente al drenaje microbiano de infecciones de los dientes o amígdalas, mientras que en las regiones axilares o inguinales se deben principalmente a infecciones de las extremidades. La linfadenitis aguda puede observarse también en ganglios linfáticos mesentéricos que drenan el territorio de una apendicitis aguda.

Las infecciones virales sistémicas (sobretudo en niños) y la bacteriemia, producen una *linfadenopatía aguda generalizada*.

#### – Linfadenitis crónica

Puede ser inespecíficas (a punto de partida de una linfadenitis aguda o ser crónica de entrada) y específicas es decir aquellas que de acuerdo al aspecto morfológico que presentan el patólogo puede inferir acerca de la posible etiología del proceso (dentro de estas se encuentran las granulomatosas).

*Linfadenitis crónica inespecífica:* Pueden producirse diferentes patrones de reacción en el ganglio linfático. Comprenden: la hiperplasia folicular, la hiperplasia paracortical y la histiocitosis sinusoidal.

– **Hiperplasia folicular:**

Es debida a estímulos que activan las respuestas inmunitarias humorales. Se caracteriza por la presencia de folículos linfoides prominentes con centros germinales reactivos. Pueden deberse a procesos tales como artritis reumatoidea, toxoplasmosis y primeras etapas de la infección por el virus del SIDA (HIV). Es morfológicamente similar al linfoma folicular del cual debe diferenciarse histológicamente. Las características histológicas de la hiperplasia utilizada para establecer el diagnóstico diferencial con el linfoma, son: a. preservación de la arquitectura ganglionar b. variación en la forma y tamaño de los folículos linfoides. c. presencia de figuras de mitosis, y d. macrófagos con detritus celulares (*cuerpos tingibles*).

– **Hiperplasia paracortical** Se debe a estímulos que desencadenan respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T, como las producidas por las infecciones virales agudas (mononucleosis infecciosa). Las regiones de los linfocitos T contienen típicamente inmunoblastos y linfocitos T activados.

– **Histiocitosis sinusal** (también denominada *hiperplasia reticular*). Presenta sinusoides dilatados con endotelio alto dilatados, que contienen histiocitos y linfocitos en su interior. Aunque es inespecífica, puede ser prominente en ganglios linfáticos que drenan cánceres como el carcinoma de mama.

Generalmente los ganglios linfáticos de las reacciones crónicas son indoloros, debido a que aumentan de tamaño en forma lenta y progresiva a lo largo del tiempo. La linfadenitis crónica es más frecuente en los ganglios linfáticos axilares e inguinales, que drenan áreas relativamente grandes del cuerpo que son frecuentemente estimulados.

– **Linfadenitis granulomatosa** Los granulomas compuestos principalmente de células epitelioides, pueden observarse en los ganglios linfáticos en el curso de una gran variedad de enfermedades de etiología diversa, tales como tuberculosis, toxoplasmosis, *enfermedad por arañazo de gato*, tularemia, brucelosis, sarcoidosis, etc. y a veces en los ganglios linfáticos que drenan zonas de cáncer. Una proliferación de células epitelioides puede existir en algunos tipos de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin. Los granulomas pueden ser focales u ocupar grandes áreas del ganglio

linfático. Además, pueden experimentar necrosis central, como la *necrosis caseosa* de los granulomas tuberculoideos. Aunque a veces es posible identificar la etiología específica de un granuloma con los cortes histológicos, frecuentemente se requiere la confirmación microbiológica.

- **Linfadenitis tuberculosa** Los ganglios linfáticos afectados de tuberculosis exhiben *granulomas tuberculoideos* con o sin necrosis caseosa, células epitelioides, células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y corona linfocitaria. Pueden adherirse unos a otros para formar una masa multinodular. Los ganglios cervicales grandes y firmes de un adulto pueden confundirse clínicamente con un cáncer metastático.
- **Sarcoidosis** Consiste en la inflamación granulomatosa no caseificante (“granuloma duro”) de los ganglios linfáticos o la piel. Muchas afecciones pueden exhibir el mismo patrón morfológico, tales como tuberculosis, micobacteriosis atípica, micosis profundas, lepra, sífilis, leishmaniasis, brucelosis, beriliosis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Hodgkin, ganglios linfáticos que drenan un cáncer, etc. Si todas estas posibilidades han sido excluidas y tanto el cuadro clínico como los estudios de laboratorio son característicos, se justifica establecer el diagnóstico de sarcoidosis.  
 Los órganos comúnmente afectados por sarcoidosis son pulmón, ganglios linfáticos, ojos y piel.

**Recordar que el diagnóstico de sarcoidosis es siempre de exclusión**

- **Enfermedad por arañazo de gato**  
 Se caracteriza por una lesión cutánea primaria y el agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales, usualmente axilares o cervicales.  
 El agente etiológico es la *Bartonella henselae*, un cocobacilo pleomórfico, extracelular, que puede ser identificado por la técnica de impregnación argéntica de Warthin-Starry.  
 Los cambios morfológicos en los ganglios varían con el tiempo; las lesiones iniciales muestran proliferación histiocitaria e hiperplasia folicular; las lesiones intermedias contienen cambios granulomatosos y las lesiones tardías cursan con abscesos macros y microscópicos. Dichos abscesos son sugestivos de la enfermedad, debido a la necrosis central, a menudo de forma estrellada, con neutrófilos y empalizada de histiocitos.

La lesión primaria es una pápula cutánea de color rojizo en el sitio de inoculación. Usualmente aparece a los 7-12 días después del contacto y puede tornarse pustulosa o costrosa.

El diagnóstico puede ser confirmado mediante serología, inmunohistoquímica o PCR (Reacción en cadena de la polimerasa, del inglés *Polymerase Chain Reaction*).

– **Mononucleosis infecciosa**

El agente infeccioso es el virus de Epstein-Barr, aunque otros agentes pueden estar involucrados en casos atípicos. Es raro que el patólogo observe un ganglio linfático de un paciente con un cuadro clínico típico de una mononucleosis infecciosa, dado que en la mayoría de los casos el diagnóstico clínico presuntivo se confirma mediante el examen de sangre periférica, sin necesidad de realizar biopsia del ganglio.

En el examen microscópico, los ganglios linfáticos afectados de mononucleosis infecciosa pueden confundirse con un linfoma, debido al borramiento de la arquitectura ganglionar, la infiltración de las trabéculas de la cápsula y de la grasa periganglionar, y a la marcada proliferación de células linfoides grandes. Estas pueden ser en ocasiones binucleadas, recordando a las células de Reed-Sternberg del linfoma Hodgkin.

Actualmente el diagnóstico se confirma por la técnica de *hibridización in situ*.

– Conocer sobre **Linfomas** lo siguiente:

- ▲ Concepto.
- ▲ Principales sistemas comprometidos.
- ▲ Clasificación:

- ✓ **Linfoma Hodgkin.**
- ✓ **Linfomas No Hodgkin.**

**LINFOMA HODGKIN**

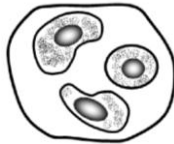
Conocer:

- La **Célula de Reed-Sternberg (RS)** como elemento neoplásico esencial.
- Características morfológicas de la célula de RS.
- Recordar que la célula de RS es necesaria pero *no suficiente* para establecer el diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

**Algunas variedades de Células de Sternberg:**



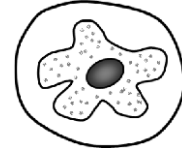
Imagen en espejo y ojo de búho.



Multinucleada



Lacunar



Multilobulada

- **Subtipos morfológicos de Linfoma Hodgkin** de acuerdo a la *Conferencia de Rye*.
- Analizar la relación de cada subtipo con la presentación clínica y el pronóstico de esta neoplasia.
- **Estadificación clínica de la enfermedad de Hodgkin** y su valor pronóstico.
- Conocer simplifcadamente los métodos utilizados para establecer los distintos estadios (examen físico, tomografía, linfangiografía, laparotomía exploradora, punción de médula ósea, etc.).

**Estadificación Clínica de la Enfermedad de Hodgkin.**  
 Conferencia de **Ann Arbor**, Michigan (Carbone y col. 1971).  
 Modificada en la reunión de Cotswolds (Lister y col. 1989).

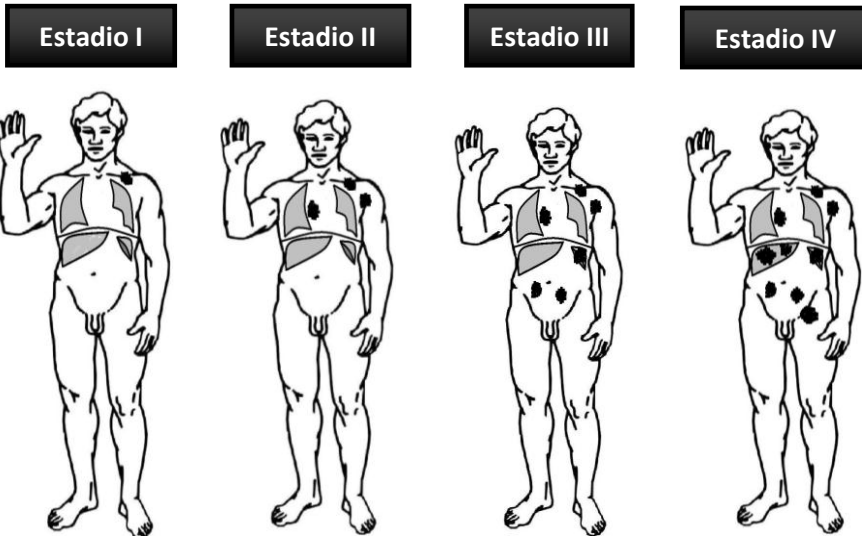
Estadio	Órganos afectados por la enfermedad
I	Compromiso de una sola región ganglionar linfática ( <b>I</b> ), o de lo contrario, afectación de un solo órgano o sitio extralinfático, sin participación ganglionar ( <b>IE</b> ).
II	Compromiso de dos o más regiones ganglionares linfáticas en el mismo lado del diafragma (o por arriba o por abajo). Esto puede darse solo ( <b>II</b> ) o combinado con la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático ( <b>IIIE</b> ).
III	Compromiso de regiones ganglionares linfáticas en ambos lados del diafragma (por arriba y por debajo). Esto puede presentarse aisladamente ( <b>III</b> ) o combinado de la siguiente forma: <b>1)</b> Junto a afectación localizada de un sitio u órgano extralinfático ( <b>IIIE</b> ). <b>2)</b> Junto a compromiso de bazo ( <b>IIIS</b> ). <b>3)</b> Asociado al compromiso del Bazo más compromiso localizado en un sitio u órgano extralinfático ( <b>IIISE</b> ).
IV	Compromiso difuso de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar linfática.

En todos los casos se le agrega la letra **A** (*asintomático*) y **B** si cursa con síntomas tales como fiebre, debilidad y pérdida de peso.



## Estadios Clínicos de los Linfomas.

(Clasificación Ann Arbor).



### LINFOMAS NO HODGKIN.

- “Clasificación de trabajo para uso clínico”.
- Bases morfológicas, inmunológicas, moleculares y pronósticas de dicha clasificación.
- El alumno deberá conocer previamente, la transformación normal de las células B y T en los folículos linfoides, inducida por un antígeno, como apoyo para correlacionarla con los patrones citológicos de la “Clasificación de trabajo para uso clínico”.
- Además, deberá establecer las principales semejanzas y diferencias con la clasificación **REAL** (Revisión Europea – Americana de las Neoplasias Linfoides. 1994), que estudia los linfomas junto con las leucemias.

**Linfomas No Hodgkin: Clasificación de Trabajo para Uso Clínico.**

Tipos principales según el Pronóstico o Comportamiento	Categorías Citomorfológicas	
Linfomas No Hodgkin de <b>Bajo grado</b> de malignidad (50% a 70% de supervivencia a los 5 años)	A	Linfocítico de células pequeñas
	B	Folicular con predominio de células pequeñas con núcleos hendidos
	C	Folicular Mixto con células pequeñas hendidas y células grandes
Linfomas No Hodgkin de <b>Grado Intermedio</b> de malignidad (30% a 49% de supervivencia a los 5 años)	D	Folicular con predominio de células grandes
	E	Difuso de células pequeñas hendidas
	F	Difuso Mixto con células pequeñas y grandes
	G	Difuso de células grandes
Linfomas No Hodgkin de <b>Alto grado</b> de malignidad (23% a 29% de supervivencia a los 5 años)	H	Células grandes, Inmunoblástico
	I	Linfoblástico
	J	Células pequeñas no hendidas (Linfoma de Burkitt)
Misceláneas		

El alumno deberá saber de cada uno de los tipos de *Linfomas No Hodgkin*, según la clasificación estudiada, lo siguiente:

- Principales características morfológicas e inmunológicas.
- Epidemiología.
- Forma de presentación clínica.
- Evolución y pronóstico.

**Resumen de las diferencias clínicas más importantes entre *Linfomas Hodgkin* y *No Hodgkin*.**

Linfoma Hodgkin	Linfoma No Hodgkin
Comienzo generalmente en un solo grupo ganglionar (cervical, mediastínico, etc.).	Afectación frecuente, en el momento del diagnóstico clínico inicial, de varios grupos ganglionares.
Diseminación ordenada de un grupo ganglionar a otro contiguo.	Diseminación errática, sin seguir un patrón de contigüidad.
Ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer raramente comprometidos.	Ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer frecuentemente comprometidos.
Compromiso extraganglionar raro.	Compromiso extraganglionar frecuente.

Comparar la frecuencia de los linfomas con la de las **Metástasis Ganglionares** y rescatar la importancia de la biopsia ganglionar como elemento de valor diagnóstico, así como el manejo intra y postoperatorio del mismo.

Destacar qué tumores se propagan más comúnmente a los ganglios linfáticos, teniendo en cuenta al respecto el modo principal de diseminación de carcinomas y sarcomas.

**BAZO**

- Analizar los principales procesos que producen **Esplenomegalia**.
- Indicar cuál es la tríada que caracteriza al síndrome de **Hiperesplenismo**.
- Determinar las causas de **Rotura Esplénica** y la consecuencia inmediata de la misma.
- Entender el proceso conocido como **Esplenosis**.

- **Infarto Esplénico:** Características morfológicas y causa más común de su producción.
- **Neoplasias Primarias de Bazo:** Concepto de las neoplasias prevalentes.
- ☛ Las numerosas clasificaciones de los linfomas No Hodgkin han despertado controversias y confusión. Algunas, como la de *Lennert*, se basan en el fenotipo inmunológico. La *Clasificación de Trabajo para Uso Clínico*, que figura en esta guía, tiene un valor práctico, ya que divide a los linfomas No Hodgkin según su grado de malignidad. La clasificación actual es la REAL y es el resultado de una revisión de la del Trabajo para Uso Clínico, con la intención de mejorarla. Un cuadro comparativo entre ambas, donde figuran las denominaciones equivalentes, puede encontrarse en el libro de Robbins octava edición.

## MÉDULA ÓSEA

- Establecer el concepto y significado clínico de la **Anemia Aplásica**.
- Recuperar el grupo de enfermedades y la sustancia acumulada en las denominadas *Enfermedades por depósito o almacenamiento lisosomal*, como por ejemplo: enfermedad de Gaucher y describir los hallazgos macro y microscópicos.
- Analizar concepto, epidemiología y evolución clínica de las **Leucemias Agudas y Crónicas**.
- Concepto y ejemplos de las denominadas **Discrasias de Células Plasmáticas**, enfatizando en el Plasmocitoma.

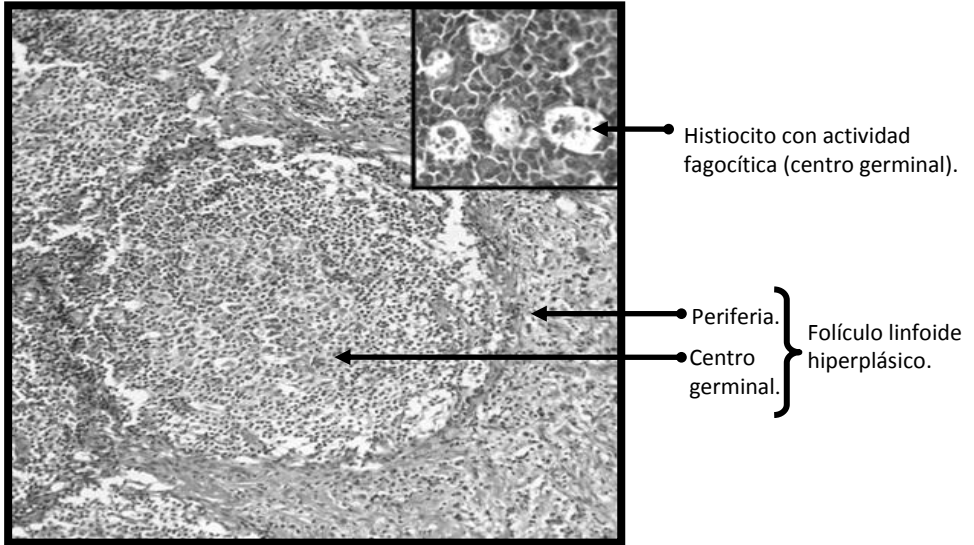
-oOo-

## AUTOEVALUACIÓN

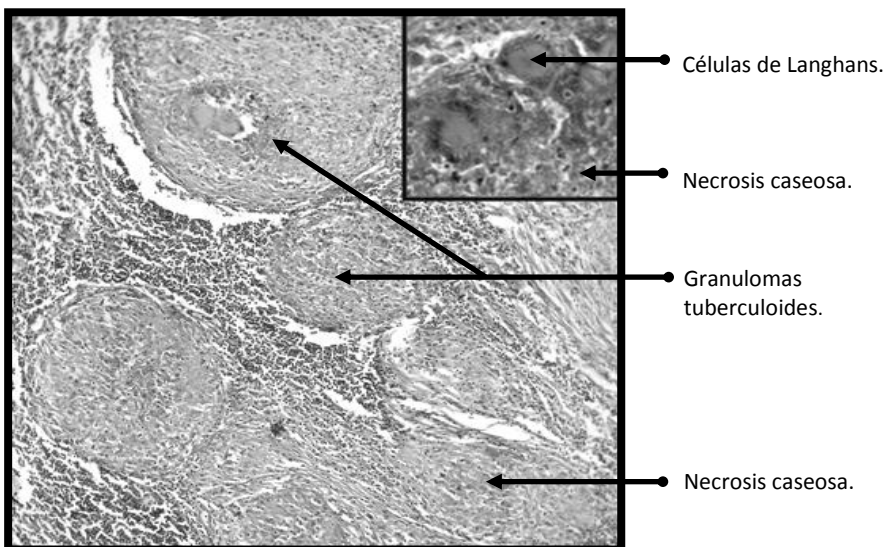
1. Describa la célula de Reed-Sternberg e indique dos variedades morfológicas.
2. Mencione los subtipos morfológicos de Linfoma Hodgkin y su valor pronóstico.
3. Señale dos características histopatológicas de la enfermedad de Hodgkin, variedad esclerosis nodular.
4. Estadifique un linfoma que compromete ganglios mediastinales, retro-peritoneales y bazo.
5. A qué estadio corresponde un linfoma que compromete ganglios linfáticos axilares y cervicales?
6. Mencione dos linfomas No Hodgkin, uno de bajo grado y otro de grado intermedio de malignidad, según la Formulación Internacional.
7. Qué significa la letra A y B en la Estadificación de Ann Arbor?
8. ¿Qué tumores metastatizan frecuentemente a los ganglios cervicales?
9. Señale los componentes de la triada del hiperesplenismo.
10. Concepto y tipos de leucemia.

**Preparados microscópicos**

**PREPARADO 1:** Linfadenitis crónica inespecífica.

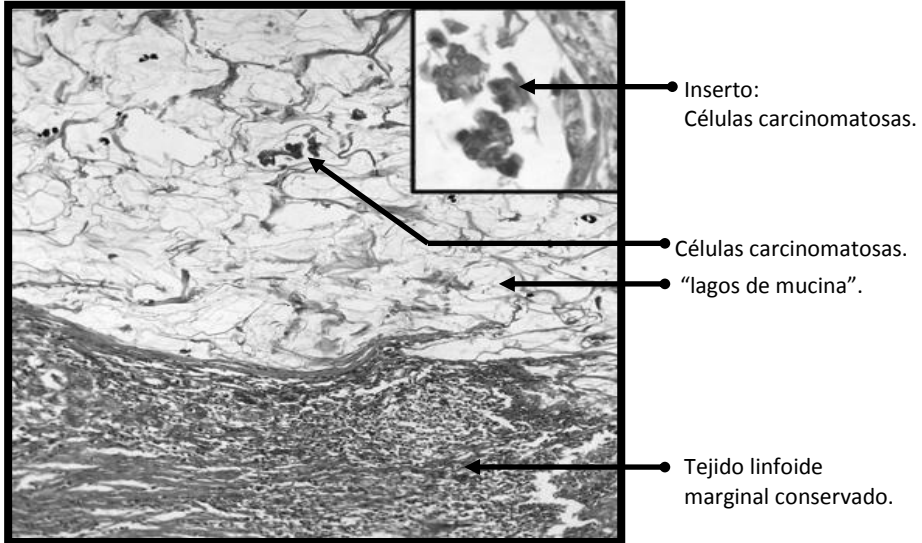


**PREPARADO 2:** Tuberculosis ganglionar.

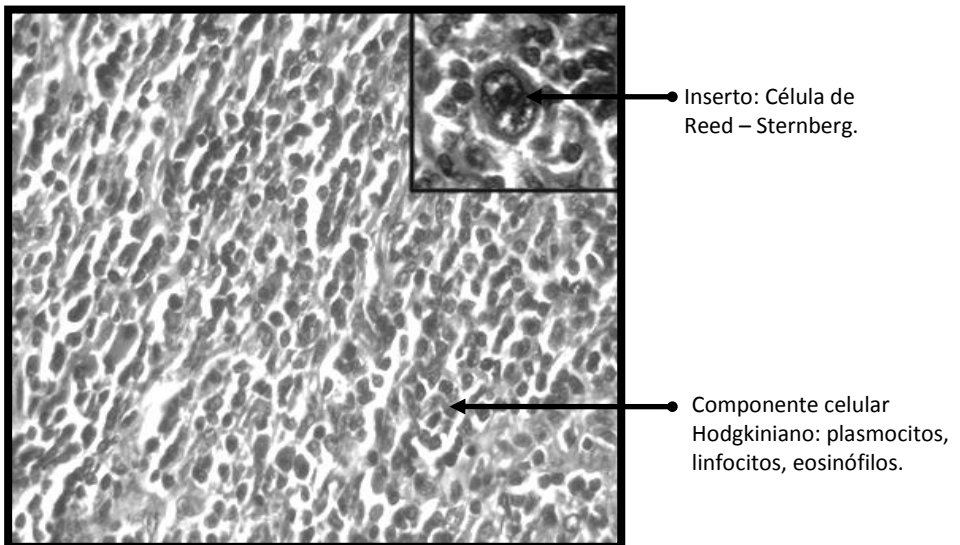


**Preparados microscópicos**

**PREPARADO 3:** Metástasis ganglionar de carcinoma mucoide de mama.



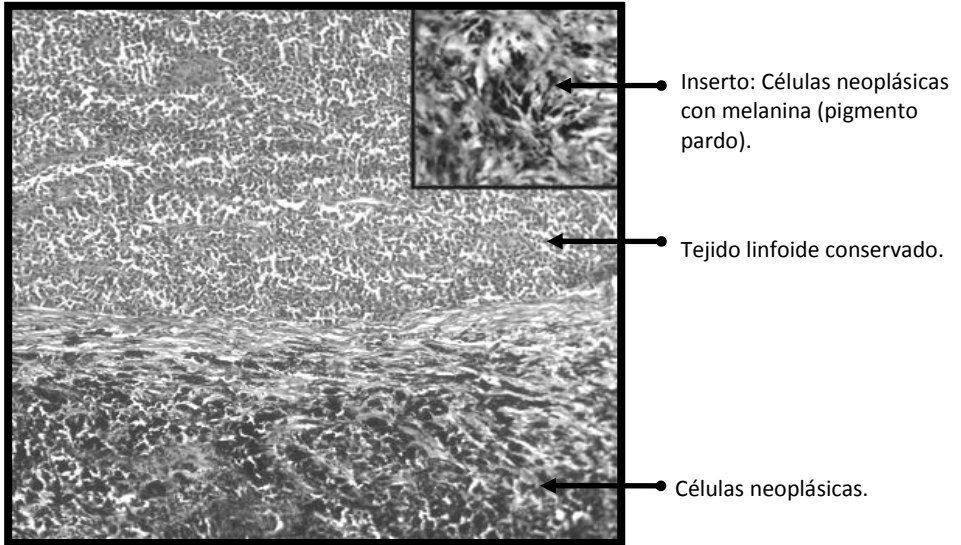
**PREPARADO 4:** Linfoma de Hodgkin, subtipo celularidad mixta.





**Preparados microscópicos**

**PREPARADO 5:** Metástasis ganglionar de Melanoma cutáneo.



**PREPARADO 6:** Mieloma múltiple de calota craneana.

