

*Sección de "Patología Clínica" a cargo de
la Sociedad Cubana de Médicos
Laboratoristas Clínicos*

***Sobre un linfoma que
evoluciona a leucemia
linfática y termina con un
cuadro de leucemia aguda
a células de Rieder (3)***

Por los Dres.:

Carlos Bidot, hematólogo y Reinaldo
Mañalich, clínico

Existen numerosas entidades patológicas que evolucionan hacia leucosis de diversos tipos, y de ello hay constancia en los variados reportes de la literatura médica mundial. La micosis fungoides frecuentemente termina en leucemia linfática y nosotros hemos publicado un caso¹ que presentando una imagen hematológica completamente normal en el período micótico, dos años después degeneró en una leucemia aguda hemocitoblástica. Pero este caso que pasamos a describir, tiene de original, que siendo inicialmente un proceso linfático benigno y localizado a los ganglios, como es el linfoma folicular gigante^{2,3} que lógicamente como a veces sucede^{2,3} *•^{5,8} debió y pareció degenerar en una entidad linfática generalizada como es la leucemia linfática subaguda, lo hace, a posteriori, hacia leucemia aguda a típicas y numerosas células de Rieder. También ofrece de original este caso, la circunstancia de que, a pesar de tener el cuadro clínico de una leucemia mieloide crónica, se comprobó se trataba de una leucemia linfática subaguda, por la gran linfocitosis periférica y la infiltración de la médula ósea por linfocitos adultos y jóvenes. ¿Qué influjo hizo cambiar posteriormente la

morfología celular y convertirla de una leucemia linfática aleucémica en una leucemia aguda a células de Rieder hiperlobuladas?

En la literatura mundial sólo Hornbaker⁷ describe cambio a leucemia aguda, pero en una sola fase y no era a células de Rieder.

He aquí la descripción de este interesante caso clínico:

M.S.P. H.C., 53,246, de 58 años, masculino, blanco. Ingresó en el Servicio de uno de nosotros, en el Hospital Clínico Quirúrgico, por presentar adenopatías múltiples, gran esplenomegalia, fiebre y anemia.

Nos relata que fue saludable hasta 2 años antes, en que se inició su enfermedad actual por la aparición de adenopatías dolorosas en varias zonas (cervicales, submaxilares, inguinales, etc.), astenia, fiebre de 37° 5 que persistió por espacio de un mes, pero sin acompañarse de anemia (véase hemograma del día 16 de junio de 1961).

Relata también que 6 ó 7 meses después de iniciado este proceso noto que tanto la piel como los glóbulos oculares toman un color amarillo y que la orina se hace ictericia, sin poder recordar el aspecto de sus heces. Entonces se decidió consultar al Dr. Pérez Gandarilla, quien le ordenó una

³ Este trabajo es una de las 10 observaciones más curiosas llevadas al Congreso Internacional de Hematología, celebrado recientemente en Ciudad México.

biopsia y practicada ésta por el Dr. Calixto Masó el día 10 de junio de 1960, en un ganglio submaxilar estableció el diagnóstico de *linfoma folicular gigante* (véase microfotografía No. 1 de la preparación 60-1242).

Se irradiaron las adenopatías cervicales inguinales y mediastinales suministrándole el Dr. Gavilondo una dosis total de 5,320 r.

El 21 de agosto terminó el tratamiento radioterápico, notándose una gran



Microfotografía No. 1.—Fase *linfoma folicular gigante*. Véase la imagen histológica de un ganglio del paciente con la estructura típica de esta afección.

El 16 de junio se practicaron análisis de laboratorio con los siguientes resultados:

Hemoglobina 100%, hematíes 5.010,-
0, leucocitos: 11,000 por mmc.

Diferencial: Polinucleares neutrófilos 65,
linfocitos 20, monocitos 6, eosinófilos 9.

No presentaba formas inmaduras o primordiales. La serología era negativa. Como vemos no existía anemia ni linfocitosis, sólo una eosinofilia.

El 27 de julio consultó al Dr. Clemente Rodríguez Remus, quién le practicó una radiografía de tórax, encontrándole adenopatías mediastinales y enfisema pulmonar. Se constatan las adenopatías múltiples ya señaladas, pero sin *esplenomegalia*.

mejoría, pues desaparecieron las adenopatías, así como la coloración amarilla de su piel, ojos y tegumentos y reanudando su vida normal por espacio de un año.

El 14 de septiembre de 1961, vuelve a enfermarse, comprobándose la reaparición de las adenopatías con idénticos caracteres, así como una tumoración en el hipocondrio izquierdo, acompañado de fiebre alta de 39° que, 4 días después, desciende a 37°.

Consultó en esta oportunidad al doctor Alejandro Mora, quien le aplicó un suero glucosado sin obtener mejoría. Remitido nuevamente al Dr. Rodríguez Remus, éste constata además de sus adenopatías la presencia de un bazo gigante. Se instituyó radioterapia profunda a las regiones

mediastínica e inguinales izquierda y derecha, disminuyendo tanto los ganglios como el bazo.

No obstante, 5 ó 6 días después de finalizado este tratamiento, vuelven a aumentar el bazo y los ganglios, reaparece la fiebre de 37° y consultado de nuevo el médico (el 11 de enero de 1962) le ordenó una transfusión de 300 c.c. de sangre, seguida de otra de 500 c.c. hepatoterapia y hierro.

A pesar de nuevas transfusiones sigue aumentando el bazo, aparece un síndrome hemorrágico de la piel, caracterizado por numerosas petequias, y decide ingresar en este Hospital el día 21 de febrero de 1962.

Examen somático:

Individuo delgado, ambulatorio, ligeramente febril, de piel y tegumentos pálidos, de aparente buena complexión y que no lucía gravemente enfermo.

La piel seca, mostraba numerosas petequias en los antebrazos, brazos, piernas y pocas en el abdomen.

El cuello mostraba numerosos ganglios de tamaño que oscilaban entre un frijol y un garbanzo. Presentaba también ganglios submaxilares y axilares. El brazo derecho tenía un paquete ganglionar epitroclear de consistencia dura, sin periadenitis, y que se deslizaba fácilmente sobre el plano muscular y óseo. Su tamaño oscilaba dentro de los límites ya señalados y uno de ellos era del tamaño de una avellana.

El vientre era globuloso por la presencia de una gruesa y voluminosa esplenomegalia que llegaba a la línea media umbilical y penetraba en fosa ilíaca izquierda, de consistencia dura y elástica y superficie lisa.

El examen físico por aparatos presentaba poco interés:

Cardiovascular: Corazón normal. Presión arterial: 110 máxima y 60 mínima, acusando el enfermo solo falta de aire y palpitaciones.

Digestivo: Acidez. Llenura post-prandial

y síndrome aero-cólico imputable a su gran esplenomegalia.

Nervioso: Reflejos normales.

En febrero 27 de 1962, se practicaron los siguientes:

Exámenes de laboratorio: Glicemia 98 mlgms. eritrosedimentación 80 m. Serología: negativa.

Orina: normal.

Resistencia globular: 0.40 mínima, 0.34 máxima.

Tiempo de protrombina: 13 segundos.

Bilirrubina: Indirecta 0.5 mlgms. %;

Total: 1.1 mkngs. %.

Prueba de Duke: 4 minutos.

Prueba de Lee White: 12 minutos.

Coágulo irretráctil.

Prueba de Rumpel Leede: Positiva.

Plaquetas: 25,000 por mmc.

Células L.E.: negativas.

Hemograma (27-2-62.) Hemoglobina: 51%, hematíes: 2.800,000, leucocitos: 20,000 por mmc. Valor globular: 0.9. *Conteo diferencial:* Polinucleares neutrófilos: 19, Stabkerniges 0, linfocitos 62, proüncitos 6, linfoblastos 3, monocitos 3, eosinófilos 8.

Como vemos existía: anemia intensa, linfocitosis elevada con presencia de células inmaduras de la serie linfocitaria, eosinofilia y leucocitosis.

El día 3 de marzo se practicó el medulograma que arrojó lo siguiente:

Hipoplasia de los elementos de las tres series hemáticas.

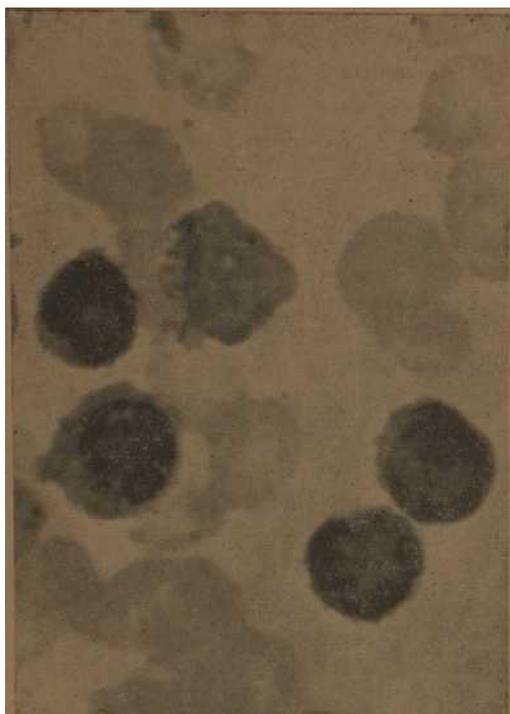
Intensa eosinofilia e *infiltración linfoide de la médula.*

No se observan células de Sternberg. (Véase microfotografía 3).

Conclusiones: Leucemia linfática subaguda o período final de linfosarcoma.

Ampliando este informe debemos señalar que conjuntamente con el estudio cuidadoso de la morfología celular, en extensiones e improntas de la sangre medular, se practicó un conteo global encontrándose sólo 56,200 células nucleadas y 2.810,000 hematíes por mmc.

Se constató la presencia de un 16%



MICROFOTOGRAFÍA No. 3.—Fase leucémica linfática subaguda. Médula: Véase tres elementos celulares linfáticos, un normoblasto y un resto de Gumprecht.

de eritroblastos orto y policromáticos, un 41% de linfocitos adultos, un 8% de linfoblastos y un 2% de unos elementos muy jóvenes de morfología un tanto bizarra.

Se trataba de elementos de filiación linfática, la mayoría sin nucléolos, unos pocos con un solo nucléolo, citoplasma azul y libre de granulaciones que se clasifican como hemocitoblastos linfoides atípicos.

Además, se encontraron escasos megacariocitos, y no se constató aumento en el porcentaje de mieloblastos y hemocitoblastos. No presentaba las células de Rieder que posteriormente hallamos en la sangre periférica. Existían alteraciones anémicas de tipo macrocítico, con algunos megalocitos.

La sangre periférica del pulpejo del dedo mostraba una intensa linfocitosis de 61%, de las cuales 47% con linfocitos adultos, 9%

prolinfocitos, una eosinofilia de 11%, la presencia de un 5% de linfoblastos y escasas células atípicas semejantes a las linfosarcomatosas.

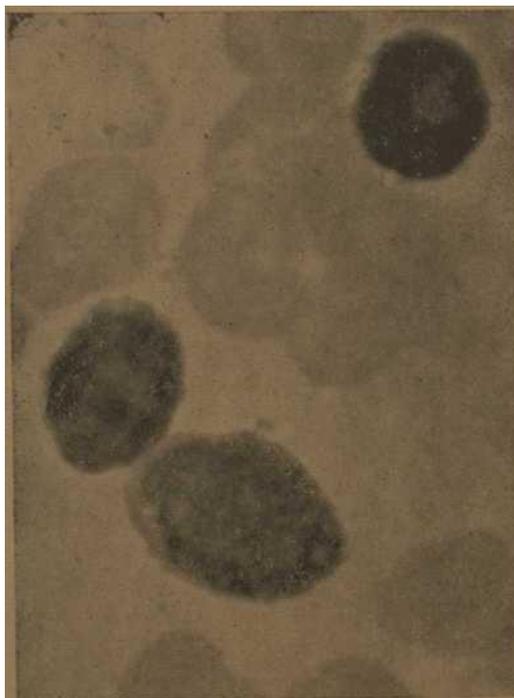
Por todos estos motivos nuestro diagnóstico no fue cerrado de leucemia linfática, a pesar de que es la terminación habitual de ciertos linfomas. (Véase microfotografía No. 2).

No se practicó esplenograma por el síndrome hemorrágico del enfermo, que lo contraindicaba.

Evolución: Después de este estudio hematológico y de laboratorio se instituyó un tratamiento a base de prednisona 2 tabletas cada 6 horas, Complejo B y reposo.

El día 6 de marzo se le practicó una transfusión de 500 c.c. de sangre. A pesar del tratamiento aumentó la fiebre y el dolor.

En marzo 13 se le hace una nueva



MICROFOTOGRAFÍA No. 2.—Fase leucemia linfática subaguda. Sangre periférica: Obsérvese un elemento linfático grande dotado de gran atipia, así como un linfoblasto y pro-linfocito.

transfusión de 500 c.c. Se le indica radioterapia y se le efectúa nuevo hemograma con el siguiente resultado:

Hemoglobina: 66%, hematíes: 3.500.- 000 por mine. Valor globular: 0.9, leucocitos: 105,000 por mme.

Conteo diferencial: Polinucleares neutrófilos: 7, Stabkerniges: 0, leosinófilos: 0, monocitos: 0, linfocitos: 8, linfoblastos, 0; hemocitoblastos tipo Rieder: 74, hemocitoblastos atípicos: 10, prolinfocitos: 1.

Anisocitosis: ++ Macrocitosis: ++

N. Ortocromáticos: 1%.

Como se ve el viraje en la citología, tanto cuali como cuantitativamente es totalmente inesperado y asombroso.

Cuando me constituí de nuevo en el Hospital para efectuarle nuevo medulograma, esplenograma y punoión ganglionar, el enfermo había sido dado de alta a petición de los familiares para que muriera tranquilo en su pueblo, a donde lo habían trasladado ese mismo día. El enfermo falleció varios días después (el día 20 de marzo) a pesar de una nueva transfusión de 500 c.c. en un cuadro de ascitis» hemorragia conjuntival, de las mucosas y disnea.

Diagnóstico diferencial.—En la primera fase la normalidad del hemograma, su estado general y la biopsia positiva de *linfoma folicular gigante* no admite diagnóstico diferencial.

En la segunda fase, o sea, en la esplenomegálica el diagnóstico era particularmente difícil y se efectuó con:

1) *Leucemia mieloide crónica*, por la presencia de gran esplenomegalia, pero en esta enfermedad hay ausencia por completo de adenopatías, al menos durante largo tiempo, y cuando aparecen son pequeños, blandos y se deslizan por debajo de la piel y no son dolorosos.

El examen hematológico periférico y medular la excluyó.

2) *Mielosis agudas:* Es frecuente la ausencia de infartos ganglionares generalizados, y cuando aparecen éstos, abogan

por linfadenosis aguda, por lo que su ausencia según Naegeli inclina por mielosis aguda.

3) *Linfadenosis crónica:* Clínicamente este caso tenía síntomas favorables a este diagnóstico por la presencia de adenopatías múltiples, aunque dolorosas, pero en esta afección es rara la presencia de grandes esplenomegalias. (a)

En la forma sub-aguda es frecuente el síndrome purpúrico trombocitopénico, la presencia de linfoblastos, prolinfocitos y ocasionales hemocitoblastos linfoides, es por lo que nos inclinamos hacia este diagnóstico. No obstante, no lucía todo lo concluyente por la presencia de un 1 ó 2% de unas células jóvenes atípicas de núcleo oval o arriñonado de mallas laxas, sin nucléolos, de tamaño variable y citoplasma basófilo sin granulaciones azurófilas y que recordaban las células linfosarcomatosas.

Estas células que también se encontraban en la médula, aunque más escasas, nos hicieron pensar en una linfosarcomatosis difusa y así se hizo constar como segunda posibilidad diagnóstica.

4) *Enfermedad de Hodgkin:* Se descartó a pesar de la eosinofilia, por no presentar prurito, por el carácter de las adenopatías, por ser el enfermo de una zona (Pinar del Río) donde el parasitismo, por *Necator* es extremadamente frecuente, y finalmente, por la ausencia de células de Sternberg.

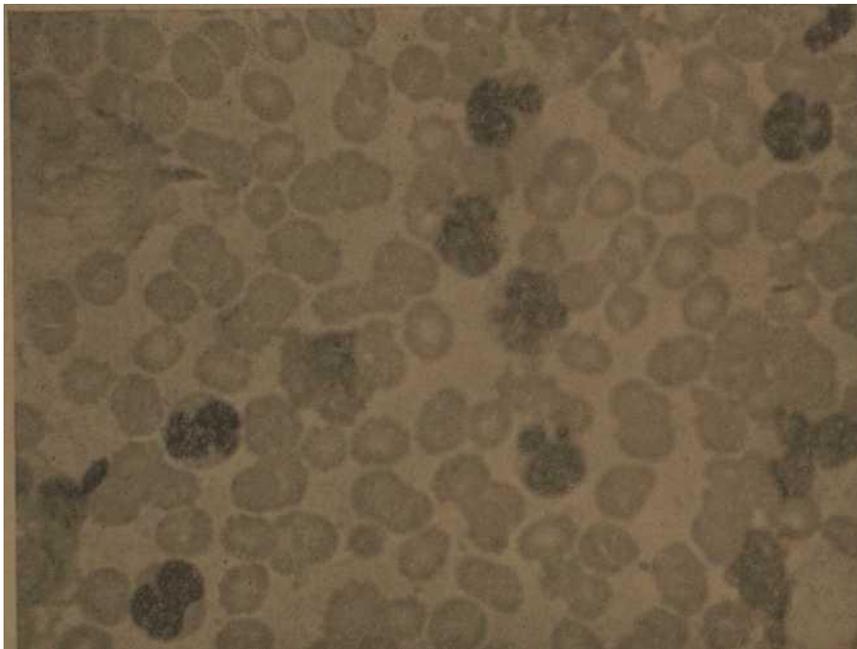
Por último, en la tercera fase, se llega al diagnóstico final de *leucemia aguda a células de Rieder*, por la presencia de un gran número, prácticamente una inundación de estas células, que por su rareza de hallazgo, pasamos a describir detalladamente.

Las células de Rieder que primitivamente se pensó eran células específicas, de entidad propia, se caracterizan por presentar, en su mayoría, un núcleo con pocos lóbulos, aunque pueden asumir formas bizarras y extrañas, como en el caso nuestro, y entonces la periferia del

núcleo presenta numerosos apéndices que le confieren la forma de un trébol de 3 ó 4 hojas y a veces el de verdaderas rosetas. (Véanse microfotografías (4, 5 y 6.)

La estructura nuclear recuerda, así Sternberg las considera como células

características del leucosarcoma y que pueden encontrarse en grandes cantidades en la sangre circulante, interpretándola como una célula tumoral atípica.



MICROFOTOGRAFÍA No. 4.—Fase de leucemia aguda a células de Rieder. Sangre periférica. Obsérvese la enorme cantidad y proporción elevada de células de Rieder.

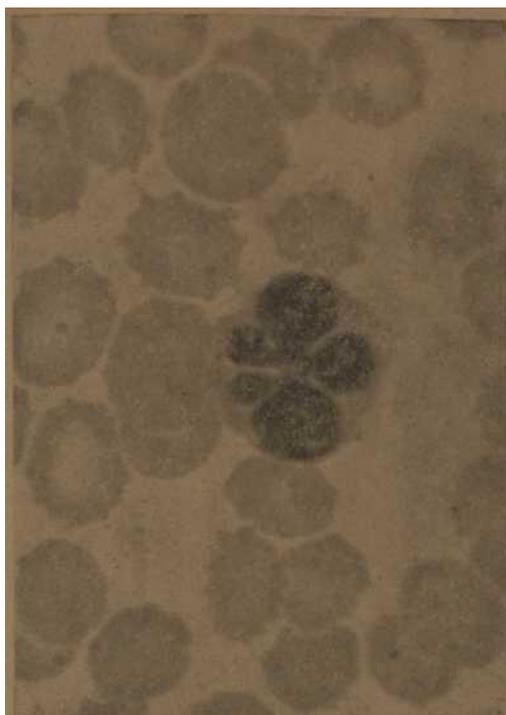
como su tamaño, al monocito más que al linfocito y ha dado origen a numerosas interpretaciones sobre su significación morfológica: Así Naegeli lo considera como un linfocito patológico, excluyendo por tanto su origen mieloide, y basándose en que aparecen frecuentemente en las leucemias linfáticas crónicas.

Nosotros discrepamos de este criterio, pues las características morfológicas de estos elementos celulares no corresponden (por lo menos en muchos casos) a las de los linfocitos. Además, en nuestra dilatada experiencia hematológica, nunca hemos tenido la oportunidad de ver la en sinnúmero de leucemias linfáticas estudiadas por nosotros.

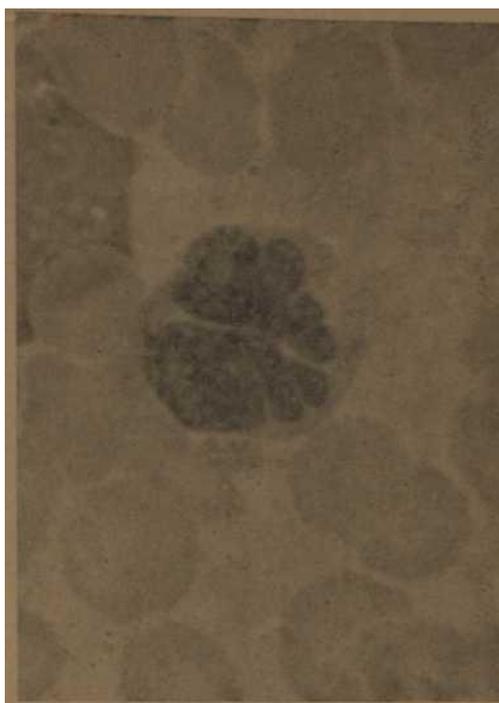
Ferrata, las considera hemocitoblastos patológicos, es decir, hemocitoblastos con maduración atípica. De este criterio participan Pappenheim Anne y Digluglielino y este concepto es correcto, pues no es raro encontrar células de Rieder con núcleo a estructura hemocitoblástica y donde se visualiza un nucléolo típico.

Ferrata señala que son frecuentes en las anemias perniciosas progresivas, y que se pueden reproducir con gran facilidad en las intoxicaciones experimentales por plomo y también en el envenenamiento por fósforo.

Así, pues, no se puede aceptar que la célula de Rieder es el elemento típico del leucosarcoma de Sternberg, ni como linfocitos atípicos como afirmaba Naegeli,



Microfotografía No. 5.—Fase leucemia aguda a células de Rieder: Aquí vemos una célula de Rieder con 5 lóbulos u hojas, dos grandes y tres chicas, con el aspecto de hoja de trébol.



Microfotografía No. 6.—Obsérvese una célula de Rieder de nuestro caso con núcleo muy joven y un nucléolo típico, de filiación hemocitoblástica.

ya que se encuentran con relativa frecuencia en las formas atípicas de leucemias mieloides, en la anemia progresiva en algunos cloromas, según Butterfield, en gran número en el raro sín-drome de la leucemia monocítica y en el síndrome hemático de carácter reticuloendotelial.

De todos modos, sólo queremos recalcar, como lo más destacado de nuestro caso, el hecho de presentar tres etapas bien definidas: la primera etapa de *linfoma folicular gigante* con el cuadro

clínico, histopatológico y liematológico indiscutible; segunda etapa con cuadro leucémico a predominio intenso de elementos de la serie linfática y síndrome purpúrico lo que le confiere el carácter de *leucemia linfática sub-aguda*. Y *tercera etapa* cuadro leucémico agudo con gran hiperleucocitosis que conduce rápidamente a la muerte al paciente y en que hay predominio intensísimo de células de Rieder a lobulaciones múltiples: *leucemia aguda a células de Rieder*.

BIBLIOGRAFIA

1. Bidot, Carlos; Gómez Camejo, M.: Sobre un caso de micosis fungoides a tumoración d'emblee que termina en un cuadro de leucemia aguda hemocitoblástica.
2. Baggetors, A. H. and Heck. F. L.: Follicular lymphoblastoma (Giant-lymph follicular) hyperplasia of lymph nodes and spleen. Jour. Am. Med. Scie. 200-17-1940.
3. Cohén and Bergstrom: Giant follicular lymphoblastoma. Am. Jour. Cli. path 16: 22-1946.
4. Aday, G. and Schmitz, H. L.: Follicular lymphoblastoma with transient leukemic phase. Arch. Int. Med. 89-621-1952.
5. Humphrey, A. A.: Leukemie and lymphomas J. Med. Se. 60: 1206. Sept. de 1961.
6. Aday, G.; Schmitz, H. L. and Limarzi, L. R.: Follicular lymphoma with full remission of leukemic phase. A. M. A. Arch. Int. Med. 97-631- 638. Mayo de 1956.
7. Hornbaker, J. H.: Giant follicular lymphoblastoma terminating in acute leukemia. Ann. Intern. Med. 53: 221-7-. July 1960.