

Podríamos seguir, en análisis sucesivo de emociones, estudiando la respuesta neurovegetativa del agradecimiento, del fanatismo, de la emoción amorosa; LOPE DE VEGA retrata muy bien, en el lenguaje poético, estos dos tiempos reactivos, fisiológicos, que describimos, en su soneto famoso: "Desmayarse, atreverse, estar furioso, áspero, tierno, liberal, esquivo..." Pero el ejemplo para nuestra comunicación es claro ya con las citas arriba expuestas; pretendemos con ellas sólo mostrar la inquietud del problema y dar entrada a una investigación científica sobre el mismo, que hemos empezado nosotros: el estudio metabólico, la glucemia, el trabajo muscular, las constantes cardiorrespiratorias, durante las fases del giro neurovegetativo que acompañan al fenómeno psíquico de la emoción. Creemos que ello es un aspecto, tal vez el más asequible, del eterno problema en el que se funden las inquietudes del médico y del filósofo: la conexión de la fisiología del hombre con los fenómenos del mundo del espíritu.

#### CONCLUSIONES

1. Presentamos a estudio un aspecto importante de la fisiología del Sistema nervioso vegetativo: la función de este mundo nervioso durante los fenómenos psíquicos de las emociones.

2. El fenómeno psíquico de la emoción descompone y convuelve el Sistema nervioso vegetativo en dos fases sucesivas, de signo contrario, como lo hace, en cierto modo, una enfermedad infecciosa: Primero, fase de dispendios metabólico y tisular universales, predominio de la rienda simpático-adrenérgica; segundo, fase de reposición o parasimpático-colinérgica.

3. La sucesión de ambos tiempos se estudia experimentalmente en el gato irritado de CANNON.

4. Los componentes fisiológicos de la primera fase son sobre todo cuatro: arietamiento secreto-

motor gastrointestinal, aceleración cardiovascular y respiratoria, dispositivo simpático del ojo, potencia aumentada del músculo estriado; estos componentes reactivos se invierten de signo en la fase segunda, de predominio del mundo histio o anergotropo, y en las emociones parasimpáticas puras, de las cuales hacemos en el texto un análisis detenido.

5. Estudiamos el ciclo neurovegetativo de las emociones de la ira, del júbilo, del dolor anímico, del miedo, del *raptus* creador. En todas ellas comprobamos los datos fundamentales que destacan en la experiencia de CANNON.

6. Propugnamos la necesidad del estudio metabólico paciente en cada uno de los tiempos vegetativos descritos; cuando se logre habremos aclarado un importante aspecto del alucinante problema en donde se funde el afán de médicos y filósofos: cuál es el mecanismo de colaboración de los mundos fisiológico y psicológico del hombre.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1 DALE y cols. — Journal of Physiol., 62, 3, 1927.
- 2 DALE y LAIDLAW. — Journal of Physiol., 41, 318, 1929.
- 3 FELDBERG y SHILF. — Histamin. J. Springer, 1930.
- 4 GADDUM y BARSOUM. — Journal of Physiol., 85, 53, 1935.
- 5 GADDUM. — Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig Thieme, 1936.
- 6 UNGAR, ZERLING y POCOULE. — Comptes rendus de la Soc. de Biol. París, 118, 75, 1935.
- 7 TINEL, UNGAR y GROSSIORD. — Comptes rendus de la Soc. de Biol. París, 119, 36, 1935.
- 8 UNGAR. — Journal de Physiologie et Pathol. Gen., 34, 1936.
- 9 ILO SIBUL. — Pflügers Arch., 235, 215, 1935.
- 10 EICHKOFF. — Virchows Archiv, 303, 481, 1939.
- 11 CANNON. — Erg. Physiol., 27, 1928.
- 12 RENTZ. — Jahrestag für Ärztl. Fortbildung, 34, 42, 1943.
- 13 LEHMANN y MACHAUS. — Arbeitsphysiol., 12, 53, 1942.
- 14 DAUTRANDE. — Archiv. internat. Pharmacodyn. et Ther., 66, 12, 1941, y 68, 17, 1942.
- 15 MENTZ. — Cit. por RENTZ.
- 16 SATAKE. — Cit. por CANNON.
- 17 STARLING. — Fisiología humana, 1929. Bainbridge. Fisiología humana, 1929, etc.
- 18 PINTSCHOVUS. — Die Psychol. Diagnose II. Lehmann, 1942.
- 19 LORENZ. — Z. Tierpsychol., 5, 1942.
- 20 LÓPEZ IBOR. — Neurosis de guerra. Ed. Científico Médica. Madrid-Barcelona, 1942, pág. 54.
- 21 OSTWALD SPENGLER. — La decadencia de Occidente. Espasa Calpe, 1-25, 1944, 6.<sup>a</sup> ed.
- 22 EMIL LUDWIG. — Tres titanes. Espasa Calpe, 41, 1934.

## ORIGINALS

### EL LINFOBLASTOMA FOLICULAR (\*)

*Enfermedad de Brill-Baehr-Rosenthal*

M. MORALES PLEGUEZUELO  
y C. JIMÉNEZ DÍAZ

Instituto de Investigaciones médicas. Madrid.  
Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ

#### I

Del caso visto por nosotros y cuya descripción clínica hacemos en capítulo aparte, se obtuvo un ganglio de la región cervical derecha (biopsia del

(\*) Comunicación a las Jornadas Médicas de Sevilla del año 1945.

doctor PARRA), de unos 2,5 cm., en forma de almendra, aplanoado, de superficie algo irregular, pero lisa, sin granulado exterior ni en la superficie del corte (que se puede encontrar en muchos casos en la afección de que nos vamos a ocupar), grisácea, parenquimatoso y rica en jugo.

De este ganglio, remitido sin fijar, como preferimos recibir el material siempre que pueda llegar a nuestras manos muy rápidamente, se hicieron impresiones, como es nuestra costumbre en todos los que llegan en estas condiciones, que fijamos en alcohol metílico y teñimos con Giemsa.

No habiendo encontrado en la literatura ninguna referencia a la imagen citológica en esta enfermedad, de este modo estudiada, creemos que la

descripción que a continuación sigue es la primera que se hace.

Las impresiones, muy ricas en células, constan en esencia de dos clases de elementos redondos entremezclados. La mayor parte, linfocitos y, entre ellos, células algo mayores, de 10 a 15  $\mu$ , núcleo relativamente muy grande, esférico, de cromatina fina, en general sin nucléolo y orla protoplasmática escasa, más o menos basófila. Pueden hallarse en división, lo mismo que algún linfocito. Pero el número de mitosis que proporcionalmente se percibe es muy inferior al que en los cortes se aprecia. De cuando en cuando hay células mayores, de apariencia reticular. Granulocitos, quizás con predominio de eosinófilos y células plasmáticas, son bastante raros.

*La anisocitosis de elementos redondos, predominando los linfocitos sobre las células mayores, bastante uniformes, sin caracteres de atipia, unidos a grumos de cromatina sueltos o agrupados (figuras 1 y 2) y sin notable reacción inflamatoria es lo que consideramos como el cuadro citológico de una hiperplasia folicular con centros germinativos bien marcados. Si viéramos bastantes granulocitos y células plasmáticas, presumiríamos de su origen inflamatorio, pero si, como en este caso ocurre, no hay muchos, y si los datos clínicos lo apoyan, podremos decir con bastantes probabilidades que se trata*

Los cortes demostraron un ganglio desestructurado, en el que no se veían senos más que por excepción y sembrado de multitud de aglomerados foliculares, de distinto tamaño, pero predominando los grandes, redondos u ovales, más raros de otra forma, casi todos con un centro germinativo bien

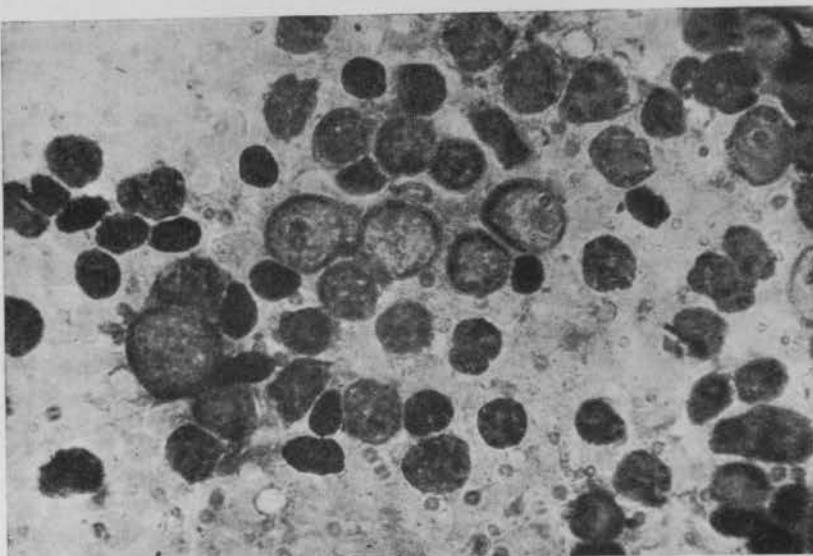


Fig. 1. — Linfoblastoma folicular. Micro 1.<sup>a</sup> impresión. Aspecto general. Se perciben dos clases de células redondas de distinto tamaño: las mayores, características de los centros germinativos, las otras son linfocitos. (900 aumentos.)

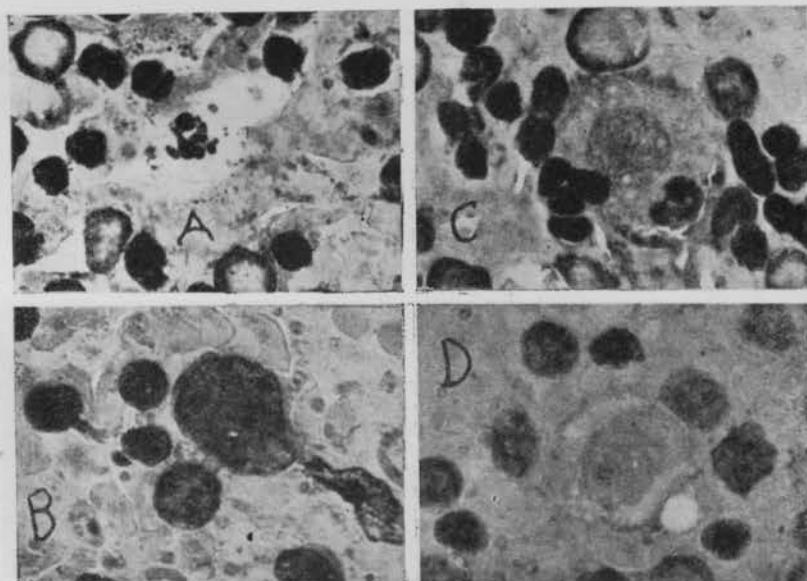


Fig. 2. — Linfoblastoma folicular. Micro 2.<sup>a</sup> impresión. a, aglomerado de corpúsculos cromatinicos. b, c y d, células reticulares.

de la enfermedad que nos ocupa, si se presenta bastante acusado y la afección tiene los folículos del tipo II o III, según la clasificación de GALL y colaboradores, de la que después se tratará.

No nos extendemos sobre detalles en este aspecto citológico porque uno de nosotros espera desarrollar el tema del estudio comparado de las impresiones y cortes ganglionares en fecha próxima.

desarrollado (fig. 3). Midiendo estos centros, porque son más fáciles de limitar que los folículos, se ve que los mayores pueden llegar a los 3/4 de milímetro. Puesto que en esta afección se han descrito hasta de 3 ó más, son relativamente pequeños, lo que es posible deba ponerse en relación con el hecho de que el enfermo se encuentra en una onda de mejoría. Tampoco hay que olvidar que los mayores folículos descritos, lo han sido en el bazo. También quizás ocurra que en los casos de la literatura en los que se han hecho mediciones, éstas se hayan efectuado a partir del incierto tejido linfoide que forma la parte más periférica de los nódulos. De este modo, los nuestros también habrían sido mayores.

Los centros germinativos o de reacción presentaban un aspecto de normales con actividad exaltada, muchas mitosis y fenómenos de cariotaxis. En todos se encontraban algunos espacios claros que corresponden a macrófagos cuyo protoplasma hemos podido teñir con una técnica para ellos a base de carbonato argéntico (fig. 4 A).

Entre los folículos el tejido linfoide difuso puede presentarse como cribado por areolas o líneas más claras que corresponden a células reticulares.

De elementos inflamatorios, escasos granulocitos más bien eosinófilos y alguna célula plasmática.

El conectivo está poco aumentado.

La cápsula es fina, las trabéculas, aunque acusadas, son estrechas. La reticulina interfolicular tam-

poco es muy grande, de mallas ligeramente oblongas.

Los capilares son numerosos y algunos penetran en la parte externa de los centros germinativos. Esta riqueza vascular, que ha llamado la atención de todos los que han descrito con cuidado la histología de la enfermedad que nos ocupa, considerán-

La frecuencia de la afección seguramente es superior a la señalada. El que tenga ganas y paciencia, revisando entre las linfogranulomatosis malignas atípicas y entre las reticulosis crónicas, encontrará de seguro algunos casos, que no fueron justamente clasificados. A medida que se extienda más su conocimiento se comprobará un aparente aumento de la proporción en que se observa.

Los distintos autores debaten si debe ser considerada como inflamatoria o neoplásica esta dolencia de causa enigmática, sin recordar, a nuestro juicio, que ambos procesos se imbrician de tal modo en la patología animal, experimental y hasta humana, que muchas veces querer establecer una separación tajante entre inflamación crónica, hipertrofia y tumor (y mucho más en las enfermedades de los órganos hematopoyéticos) es una ilusión que no sirve más que para satisfacer a nuestro espíritu, amante de las casillas y de los grupos que en la Naturaleza no existen individualizados más que en los prototipos.

Pero como parece obligado tomar un partido, pertenecer a una escuela y sustentar un criterio, nosotros diremos que mientras conserva sus caracte-

no invade, no es agresiva y la histología, tan propia de un crecimiento homoplástico, organoide y típico, se conserva, podemos pensar en una reacción

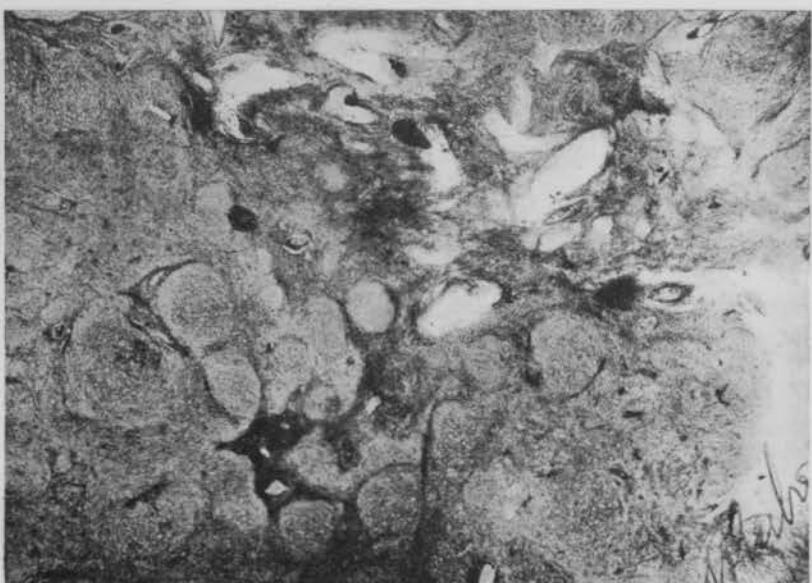


Fig. 3. — Linfoblastoma folicular. Micro 3.<sup>a</sup> vista general de los folículos a pequeño aumento.

dola en general, como debida al desplazamiento del tejido pulpar que la neoformación de los folículos provoca, a nosotros nos da la impresión de que es debida también a la neoformación de capilares. Como hecho de interés resaltamos que el endotelio que los reviste muchas veces es cúbico y muy pocas se poliestratifica (fig. 4 D).

A la vista de una imagen tan característica sentimos el diagnóstico histológico de linfoblastoma folicular, que por primera vez se hace en España y que no tiene sólo el valor de clasificar y catalogar una enfermedad rara, sino que despeja el porvenir del paciente augurándole una vida más larga que la que otras enfermedades malignas de los ganglios hacen esperar y marcando normas terapéuticas eficaces y hasta indicando la técnica del tratamiento, pues la irradiación, a la que estos enfermos responden muy bien, se hace a dosis menores que en otras adenopatías malignas.

Descripciones de esta enfermedad, la enfermedad de Brill, Baehr y Rosenthal, vienen ya en los libros de anatomía patológica recientes ingleses o norteamericanos, como el MUIR, el BOYD, el HANFIELD y GARROT, y entre todos los trabajos que con distintos nombres se ocupan de ella, recomendamos nosotros la lectura del de BAGGENSTOSS y HECK, 1940, el de GALL, MORRISON y SCOTT, 1941 y el de SYMMERS, 1938, no conociendo este último más que de referencias, a pesar de haberlo buscado con ahínco porque lo consideramos fundamental.

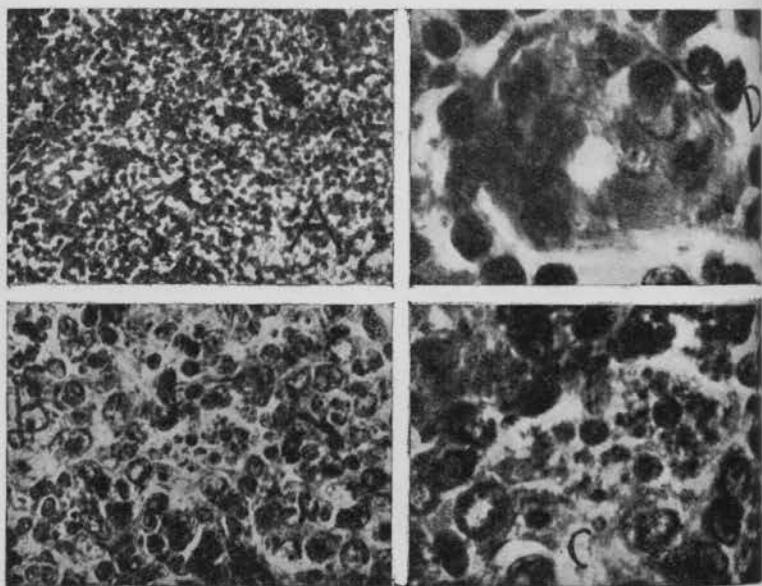


Fig. 4. — Linfoblastoma folicular. Micro 4.<sup>a</sup>. a, macrófagos en un centro germinativo; b y c, restos cromatinicos agrupados; d, capilar de endotelio cúbico y poliestratificado.

proliferativa linfadenomatosa, pero a esto le damos poca importancia. Más interesante es catalogarla por su imagen histológica como proceso maligno o benigno, pues esto sí es trascendental para el enfermo, pero aquí el criterio histológico general falla. La imagen es de benignidad y los enfermos mueren, aunque tarde, por lo menos en su mayoría.

Permitámonos antes de comentar los principios

diagnósticos de esta afección recordar algo de los caracteres del tejido que más propiamente debe llamarse linforreticular que linfático o linfoide (aceptando estas dos denominaciones como sinónimas y sin distinguir entre ellas, como hizo ASCHOFF, por no creerlo necesario hoy en patología). Se trata siempre de la asociación, de la simbiosis de células reticulares, con su fina red de reticulina y de linfocitos. La uniformidad de este tejido fácilmente se rompe, por la tendencia que muestra, incluso cuando crece de un modo neoplásico, a producir aglomerados que recuerdan a los folículos secundarios. Folículos aumentados se encuentran descritos en inflamaciones agudas y crónicas, en los primeros períodos de la linfosis y del linfosarcoma. Más en estos dos últimos procesos no hay centros germinativos. Los centros son estructuras lábiles y no necesarias que obedecen a determinados estímulos. Con ciertas reservas, podemos sentar el principio siguiente: los folículos, como diferenciaciones que son del tejido linforreticular se presentarán tanto menos cuanto mayor sea la desdiferenciación de su hiperplasia. Los centros germinativos no aparecen en las hiperplasias linforreticulares malignas.

Naturalmente, nos referimos a la agrupación folicular primaria y en modo alguno a los aglomerados de células patológicas no linfoideas ni a la repartición en focos, secundaria a una proliferación desmoplástica.

En las inflamaciones crónicas, especialmente, hay que pensar, de los ganglios de ciertas regiones, que se caracterizan por el gran número de folículos que suelen ostentar, se pueden ver pléyades foliculares, que nos hagan sospechar un linfoblastoma de este tipo. El mejor estudio diferencial nos parece el de BAGGENSTOSS y HECK que revisan 59 casos de la literatura, más 13 propios, de la enfermedad que nos ocupa y los comparan con 50 de hiperplasia folicular inflamatoria en los que el diagnóstico histológico se comprobó mediante una observación prolongada de los pacientes. Encuentran que en el linfoblastoma folicular los folículos son mayores, más numerosos, difusos en todo el ganglio, incluso en la medula, uniformemente grandes y con tendencia a confluir y que el tejido interfolicular es de gran densidad celular, retículo condensado (según GALL, MORRISON y SCOTT de mallas oblongas), senos estrechos o bloqueados (nosotros diríamos botrados) y ligera proliferación de células reticulares.

En la hiperplasia de los folículos, inflamatoria o tóxica, estos son más pequeños, más escasos, más esparcidos, de preferencia corticales, de tamaño variable e independientes unos de otros. El tejido linfoide entre ellos es más pobre en células, de retículo laxo (con las mallas poligonales), con senos bien perceptibles y con mayor proliferación de las células reticulares, particularidad esta última de la que no respondemos hasta no haber examinado nuestro material en este sentido. De nuestra cosecha añadiríamos que si efectivamente se trata de una inflamación crónica los ganglios no serán muy grandes ni muy numerosos, si es un poco antigua la proliferación conectiva estará bien acusada y habrá células inflamatorias en mayor número, sobre todo plasmáticas.

A pesar de estos caracteres diferenciales no siempre podrá sentarse un diagnóstico seguro y entonces es mejor emplear un término descriptivo como el de hiperplasia folicular y esperar a que el curso clínico y una nueva biopsia, si es posible, nos decida en un sentido o en otro.

Algunas veces se encuentra en la afección de que tratamos una necrosis de los folículos. Recordamos que SYMMERS y MUIR la mencionan. Necrosis de los centros germinativos hay en los ganglios que acompañan al lupus eritematoso diseminado y en ganglios normales, a consecuencia del tratamiento radioterápico. Por este hecho y por las cariorrexis tan frecuentes, podemos suponer que los centros germinativos tienen células más sensibles que los linfocitos adultos y de menor vitalidad que ellos.

Las necrosis parecen que pueden interpretarse como una exageración del proceso de destrucción celular que aisladamente es tan frecuente hallar en los centros germinativos y que no nos atrevemos a considerar como un proceso patológico.

Por el aspecto histológico GALL y colaboradores admiten que la enfermedad puede presentar dos diferentes cuadros: o los folículos se hallan muy próximos entre sí, separados por estrechos septos linfoideos, o están más separados mediante amplias zonas de tejido linforreticular. En nuestro caso se dan ambos modos de agrupación.

Según las características de los folículos los autores mencionados los clasifican en cuatro tipos: en el primero los nódulos linfoideos no tendrían centros germinativos apreciables; en el segundo los centros germinativos se reconocerían bien y estarían rodeados de un limbo de linfocitos maduros; en el tercero esta zona periférica falta y las células centrales tienden más a la atipia con producción de elementos multinucleados (por división del núcleo sin la subsiguiente del protoplasma), distintas de las características de la lingranulomatosis maligna y, por fin, en el cuarto, los folículos muy grandes y mal limitados se unirían unos a otros formando a modo de red, pero sin llegar a la fusión completa. La atipia en este grado también sería mayor. Juzgar de los casos muy desdiferenciados, sobre todo de este último grupo, es difícil, pues si bien los autores últimamente mencionados los incluyen dentro de los linfoblastomas foliculares, hay que preguntarse si no estamos ya en presencia de un proceso definitivamente maligno y displásico que haya que distinguir de la enfermedad propiamente dicha, lo mismo que nosotros diferenciamos entre un nevus y un nevus-carcinoma que en él se ha originado o entre una enfermedad de Paget de la piel de la mama y el epiteloma a que da lugar.

De cualquier modo que sea hay que saber que la afección que nos ocupa en un tanto por ciento de casos que es evaluado de distinto modo según los autores, acaba con los caracteres de una neoforación maligna, de tipo sarcomatoso o de linfosarcoma o como un linfogranuloma, o como una linfosis. En ciertos casos se tratará de coincidencias, en otros puede ser una neoforación displásica desarrollada en el terreno favorable que tantos años de enfermedad provocaron y otros pueden no suponer más que la mayor desdiferenciación y el más

poco es muy grande, de mallas ligeramente oblongas.

Los capilares son numerosos y algunos penetran en la parte externa de los centros germinativos. Esta riqueza vascular, que ha llamado la atención de todos los que han descrito con cuidado la histología de la enfermedad que nos ocupa, considerán-

La frecuencia de la afección seguramente es superior a la señalada. El que tenga ganas y paciencia, revisando entre las linfogranulomatosis malignas atípicas y entre las reticulosis crónicas, encontrará de seguro algunos casos, que no fueron justamente clasificados. A medida que se extienda más su conocimiento se comprobará un aparente aumento de la proporción en que se observa.

Los distintos autores debaten si debe ser considerada como inflamatoria o neoplásica esta dolencia de causa enigmática, sin recordar, a nuestro juicio, que ambos procesos se imbrincan de tal modo en la patología animal, experimental y hasta humana, que muchas veces querer establecer una separación tajante entre inflamación crónica, hipertrofia y tumor (y mucho más en las enfermedades de los órganos hematopoyéticos) es una ilusión que no sirve más que para satisfacer a nuestro espíritu, amante de las casillas y de los grupos que en la Naturaleza no existen individualizados más que en los prototipos.

Pero como parece obligado tomar un partido, pertenecer a una escuela y sustentar un criterio, nosotros diremos que mientras conserva sus caracteres

no invade, no es agresiva y la histología, tan propia de un crecimiento homoplástico, organoide y típico, se conserva, podemos pensar en una reacción

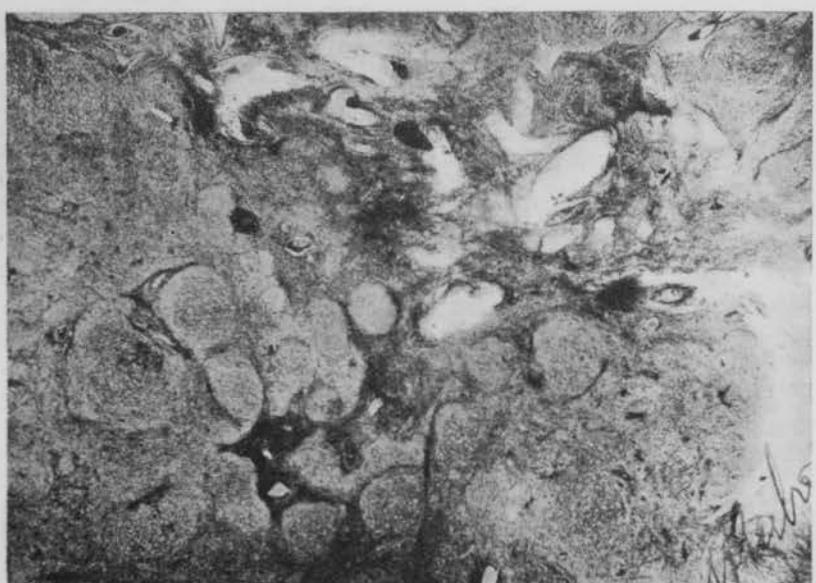


Fig. 3. — Linfoblastoma folicular. Micro 3.<sup>a</sup> vista general de los folículos a pequeño aumento.

dola en general, como debida al desplazamiento del tejido pulpar que la neoformación de los folículos provoca, a nosotros nos da la impresión de que es debida también a la neoformación de capilares. Como hecho de interés resaltamos que el endotelio que los reviste muchas veces es cúbico y muy pocas se poliestratifica (fig. 4 D).

A la vista de una imagen tan característica sentamos el diagnóstico histológico de linfoblastoma folicular, que por primera vez se hace en España y que no tiene sólo el valor de clasificar y catalogar una enfermedad rara, sino que despeja el porvenir del paciente augurándole una vida más larga que la que otras enfermedades malignas de los ganglios hacen esperar y marcando normas terapéuticas eficaces y hasta indicando la técnica del tratamiento, pues la irradiación, a la que estos enfermos responden muy bien, se hace a dosis menores que en otras adenopatías malignas.

Descripciones de esta enfermedad, la enfermedad de Brill, Baehr y Rosenthal, vienen ya en los libros de anatomía patológica recientes ingleses o norteamericanos, como el MUIR, el BOYD, el HANFIELD y GARROT, y entre todos los trabajos que con distintos nombres se ocupan de ella, recomendamos nosotros la lectura del de BAGGENSTOSS y HECK, 1940, el de GALL, MORRISON y SCOTT, 1941 y el de SYMMERS, 1938, no conociendo este último más que de referencias, a pesar de haberlo buscado con ahínco porque lo consideramos fundamental.

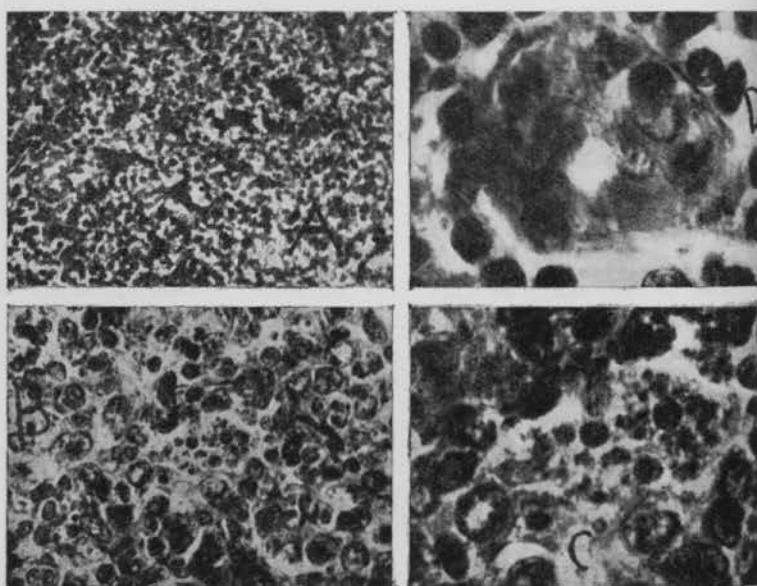


Fig. 4. — Linfoblastoma folicular. Micro 4.<sup>a</sup>. a, macrófagos en un centro germinativo; b y c, restos cromatinicos agrupados; d, capilar de endotelio cúbico y poliestratificado.

proliferativa linfoadenomatosa, pero a esto le damos poca importancia. Más interesante es catalogarla por su imagen histológica como proceso maligno o benigno, pues esto sí es trascendental para el enfermo, pero aquí el criterio histológico general falla. La imagen es de benignidad y los enfermos mueren, aunque tarde, por lo menos en su mayoría.

Permitámonos antes de comentar los principios

diagnósticos de esta afección recordar algo de los caracteres del tejido que más propiamente debe llamarse linforreticular que linfático o linfoide (aceptando estas dos denominaciones como sinónimas y sin distinguir entre ellas, como hizo ASCHOFF, por no creerlo necesario hoy en patología). Se trata siempre de la asociación, de la simbiosis de células reticulares, con su fina red de reticulina y de linfocitos. La uniformidad de este tejido fácilmente se rompe, por la tendencia que muestra, incluso cuando crece de un modo neoplásico, a producir aglomerados que recuerdan a los folículos secundarios. Folículos aumentados se encuentran descritos en inflamaciones agudas y crónicas, en los primeros períodos de la linfosis y del linfosarcoma. Más en estos dos últimos procesos no hay centros germinativos. Los centros son estructuras lábiles y no necesarias que obedecen a determinados estímulos. Con ciertas reservas, podemos sentar el principio siguiente: los folículos, como diferenciaciones que son del tejido linforreticular se presentarán tanto menos cuanto mayor sea la desdiferenciación de su hiperplasia. Los centros germinativos no aparecen en las hiperplasias linforreticulares malignas.

Naturalmente, nos referimos a la agrupación folicular primaria y en modo alguno a los aglomerados de células patológicas no linfoideas ni a la repartición en focos, secundaria a una proliferación desmoplástica.

En las inflamaciones crónicas, especialmente, hay que pensar, de los ganglios de ciertas regiones, que se caracterizan por el gran número de folículos que suelen ostentar, se pueden ver pléyades foliculares, que nos hagan sospechar un linfoblastoma de este tipo. El mejor estudio diferencial nos parece el de BAGGENSTOSS y HECK que revisan 59 casos de la literatura, más 13 propios, de la enfermedad que nos ocupa y los comparan con 50 de hiperplasia folicular inflamatoria en los que el diagnóstico histológico se comprobó mediante una observación prolongada de los pacientes. Encuentran que en el linfoblastoma folicular los folículos son mayores, más numerosos, difusos en todo el ganglio, incluso en la medula, uniformemente grandes y con tendencia a confluir y que el tejido interfolicular es de gran densidad celular, retículo condensado (según GALL, MORRISON y SCOTT de mallas oblongas), senos estrechos o bloqueados (nosotros diríamos botrados) y ligera proliferación de células reticulares.

En la hiperplasia de los folículos, inflamatoria o tóxica, estos son más pequeños, más escasos, más esparcidos, de preferencia corticales, de tamaño variable e independientes unos de otros. El tejido linfoide entre ellos es más pobre en células, de retículo laxo (con las mallas poligonales), con senos bien perceptibles y con mayor proliferación de las células reticulares, particularidad esta última de la que no respondemos hasta no haber examinado nuestro material en este sentido. De nuestra cosecha añadiríamos que si efectivamente se trata de una inflamación crónica los ganglios no serán muy grandes ni muy numerosos, si es un poco antigua la proliferación conectiva estará bien acusada y habrá células inflamatorias en mayor número, sobre todo plasmáticas.

A pesar de estos caracteres diferenciales no siempre podrá sentarse un diagnóstico seguro y entonces es mejor emplear un término descriptivo como el de hiperplasia folicular y esperar a que el curso clínico y una nueva biopsia, si es posible, nos decida en un sentido o en otro.

Algunas veces se encuentra en la afección de que tratamos una necrosis de los folículos. Recordamos que SYMMERS y MUIR la mencionan. Necrosis de los centros germinativos hay en los ganglios que acompañan al lupus eritematoso diseminado y en ganglios normales, a consecuencia del tratamiento radioterápico. Por este hecho y por las cariorrexis tan frecuentes, podemos suponer que los centros germinativos tienen células más sensibles que los linfocitos adultos y de menor vitalidad que ellos.

Las necrosis parecen que pueden interpretarse como una exageración del proceso de destrucción celular que aisladamente es tan frecuente hallar en los centros germinativos y que no nos atrevemos a considerar como un proceso patológico.

Por el aspecto histológico GALL y colaboradores admiten que la enfermedad puede presentar dos diferentes cuadros: o los folículos se hallan muy próximos entre sí, separados por estrechos septos linfoideos, o están más separados mediante amplias zonas de tejido linforreticular. En nuestro caso se dan ambos modos de agrupación.

Según las características de los folículos los autores mencionados los clasifican en cuatro tipos: en el primero los nódulos linfoideos no tendrían centros germinativos apreciables; en el segundo los centros germinativos se reconocerían bien y estarían rodeados de un limbo de linfocitos maduros; en el tercero esta zona periférica falta y las células centrales tienden más a la atipia con producción de elementos multinucleados (por división del núcleo sin la subsiguiente del protoplasma), distintas de las características de la lingranulomatosis maligna y, por fin, en el cuarto, los folículos muy grandes y mal limitados se unirían unos a otros formando a modo de red, pero sin llegar a la fusión completa. La atipia en este grado también sería mayor. Juzgar de los casos muy desdiferenciados, sobre todo de este último grupo, es difícil, pues si bien los autores últimamente mencionados los incluyen dentro de los linfoblastomas foliculares, hay que preguntarse si no estamos ya en presencia de un proceso definitivamente maligno y displásico que haya que distinguir de la enfermedad propiamente dicha, lo mismo que nosotros diferenciamos entre un nevus y un nevus-carcinoma que en él se ha originado o entre una enfermedad de Paget de la piel de la mama y el epiteloma a que da lugar.

De cualquier modo que sea hay que saber que la afección que nos ocupa en un tanto por ciento de casos que es evaluado de distinto modo según los autores, acaba con los caracteres de una neoforación maligna, de tipo sarcomatoso o de linfosarcoma o como un linfogranuloma, o como una linfosis. En ciertos casos se tratará de coincidencias, en otros puede ser una neoforación displásica desarrollada en el terreno favorable que tantos años de enfermedad provocaron y otros pueden no suponer más que la mayor desdiferenciación y el más

*exaltado crecimiento neoplásico* que en el proceso que estudiamos parece que ocurre al acercarse la terminación letal, de modo que en los primeros tiempos de la enfermedad la imagen histológica corresponde a los primeros tipos y en los más avanzados a los últimos.

## II

El antiguo complejo clínico de la seudoleucemia se ha ido excindiendo progresivamente a medida que nuevos métodos han permitido un estudio más perfecto de estos estados. No solamente el estudio de la sangre periférica, sino los resultados de la autopsia y últimamente de las biopsias ganglionares, han permitido desglosar de aquel intrincado conjunto una serie de entidades morbosas bien diferenciadas en sujetos que desde un punto de vista exclusivamente clínico parecían padecer una misma enfermedad. Nosotros llevamos varios años interesados en el estudio de la patología de los ganglios linfáticos y haciendo sistemáticamente biopsias en adenopatías de diferentes tipos, registrando simultáneamente con el mayor detalle la sintomatología clínica y el resultado de todas las exploraciones, para tratar de establecer relaciones clínicoanatomopatológicas y ver hasta qué punto es posible hacer las bases de un diagnóstico clínico diferencial en tales estados. Esta sistemática biopsia nos ha ido permitiendo reconocer cuadros descritos por otros autores que aquí nos eran desconocidos.

Recientemente hemos tenido ocasión de tropezar con un sujeto afecto de la enfermedad llamada "hiperplasia folicular maligna" o "linfoblastoma folicular" o también enfermedad de Brill-Baehr-Rosenthal, por haber sido estos autores los que han descrito la afección como una entidad bien definida. Ellos mismos mencionan algún caso anterior de la literatura evidentemente similar, a los que no se les había dado el debido realce, por ejemplo un caso de BECKER (1901) y los trabajos de FOIX y ROMMELE (1912) y otro caso de forma esplenomegalia de DE JONG (1921). Posteriormente, las comunicaciones sobre casos semejantes se han multiplicado en Norteamérica, siendo sobre todo, aparte de los trabajos de BRILL-BAEHR-ROSENTHAL, de éstos con KLEMPERER, los de DECKER y DITTE, BAGENSTOSS y HECK, GALL, MORRISON y SCOTT, SYMMERS, etc., en parte de índole anatomo-patológica y en parte clínica, los que han construido nuestro actual conocimiento de la clínica y anatomía patológicas de este proceso.

Nuestro caso, sobre el cual acabamos de comunicar los aspectos anatomo-patológicos, es el siguiente:

F. G. R., de 22 años, estudiante, soltero, natural de la provincia de Oviedo. Observado por nosotros el 13-III-1945. Tres meses antes de nuestra observación y coincidiendo con una violenta estomatitis, le apareció un ganglio del tamaño de una avellana en la parte lateral izquierda y superior del cuello; se curó la estomatitis y la adenitis poco a poco fué descendiendo hasta prácticamente desaparecer. A primeros de enero de 1945 le extrajeron una muña careada y a los pocos días tuvo un nuevo brote de adenitis que llegó a adquirir el tamaño de un huevo pequeño de gallina. Consultado un notable especialista le diagnosticó por el aspecto de la adenopatía

y por la existencia de una febrícula de adenitis fírica y estableció un tratamiento con Orosanil. A la sexta inyección de 10 centigramos aumentó notablemente el tamaño del ganglio, produciéndose fiebre más alta y apareciendo nuevas adenopatías en el lado derecho del cuello, fosas supraclaviculares, axilas e ingles. Se suspendió el tratamiento de oro y a partir de ello empezaron a descender los ganglios hasta llegar a desaparecer los de axilas, ingles y lado derecho del cuello, quedándose muy disminuidos los de la región cervical izquierda y fosas supraclaviculares; desapareció la febrícula y el enfermo se encontró relativamente bien. Se hizo entonces un diagnóstico de probable enfermedad de Hodgkin, con el cual nos fué remitido. En los últimos días, el enfermo no había tenido fiebre; tampoco exhibía picores; tenía buen apetito; las digestiones eran buenas; ningún signo de aparato respiratorio o circulatorio, y había ganado tres kilogramos de peso. Sus antecedentes familiares y personales son negativos. No ha tenido lúes.

En la exploración se perciben unos ganglios duros, de mediano tamaño, en la región lateral izquierda del cuello; otros algo más pequeños, pero perceptibles, de consistencia firme, no adheridos, en el lado derecho, axilas e ingles. El bazo está aumentado, saliendo por el hipocondrio izquierdo, de aspecto regular y borde romo. A rayos X. no se aprecian adenopatías mediastínicas, percibiéndose en campos superiores pequeños nódulos opacos, más manifiestos en el lado izquierdo.

Los exámenes de orina, como las reacciones serológicas son negativos.

Hematies, 4.440.000 por milímetro cúbico; hemoglobina, 90 por 100; valor globular, 1.02. Anisocitosis manifiesta. Leucocitos, 13.400 por milímetro cúbico. Fórmula leucocitaria: n. en cayado, 26; n. segmentados, 36; eosinófilos, 10; linfocitos, 21 y monocitos, 7. Algunos de los monocitos y linfocitos parecen discretamente irregulares.

Se obtienen dos ganglios (doctor PARRA) cuyo estudio en impresiones y cortes ha sido comunicado anteriormente, permitiéndose establecer el diagnóstico de "linfoblastoma folicular".

El diagnóstico clínico hubiera sido indudablemente de enfermedad de Hodgkin; en su favor militaban el período febril, que después había cesado, el cambio fácil de volumen de los ganglios y la leucocitosis con acentuada eosinofilia. Contrastaba solamente la falta de prurito, de fiebre en el último mes, y el estado general tan bueno del enfermo sin haberle hecho nada; pero es bien sabido el polimorfismo de la enfermedad de Hodgkin para que por estos rasgos hubiéramos podido desechar este diagnóstico. Tampoco podía excluirse la posibilidad de que se tratara de una linfopatía del tipo de Schaumann-Boeck, que fué otro de los supuestos que hicimos.

Seguramente los casos de la enfermedad que nos ocupa son más frecuentes de lo que pensamos y quizás no se descubren más a menudo por no realizarse biopsias, puesto que el cuadro histológico es tan típico que fácilmente puede diferenciarse de afecciones clínicamente similares, como el Hodgkin, las leucemias y el mismo linfosarcoma.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad es sencillamente uno de tantos procesos sistematizados de las estructuras linfáticas. Puede presentar diversos aspectos clínicos según la distribución y los predominios topográficos; en algunos casos las adenopatías están más localizadas y hay algunos en los cuales existía solamente una esplenomegalia.

Se ha hablado, pues, de formas más difusas y más limitadas y de forma esplenomegalia de la afección; pero la tendencia a generalizarse o sea a afectar grupos ganglionares distantes es mayor en esta enfermedad, sin duda alguna, que en el linfosarcoma y que en el Hodgkin. Una de las loca-

lizaciones frecuentes del proceso es en los ganglios abdominales, en los retroperitoneales y del *radix mesenteriae*, lo cual explica el hecho señalado por todos los autores de una especial tendencia, mayor que en otros procesos similares, a los derrames de las serosas (derrames pleurales y ascitis), los cuales, además, con bastante frecuencia adoptan los caracteres de los exudados quilosos.

El carácter de los ganglios, en general, es más bien duro, sin esa dureza pétreas de los epiteliomas, ni esa consistencia firme de los linfomas. En algunos casos se han señalado reblandecimientos ganglionares, sin que se haya producido, que nosotros sepamos, en ningún caso una fistulización. No suelen adherirse y no se ha señalado por otros autores que experimenten cambios tan profundos espontáneos de volumen como presentó nuestro caso.

Se señala una mayor frecuencia en el hombre que en la mujer, en proporción aproximadamente de 2 por 1, y aunque se ha visto en diferentes edades (de los casos referidos en la literatura los hay entre 2 y 72 años). Sin embargo, su mayor frecuencia se acusa entre los 40 y 50 años. El 72 por 100 de los 63 casos que recogieron GALL y colaboradores habían comenzado más allá de los 40 años.

Otra característica clínica del proceso es la poca afectación del estado general. Por lo general, no existe anemia ni caquexia; tampoco se producen alteraciones de amígdalas ni de las mucosas. Se ha señalado por BAEHR, KLEMPERER y ROSENTHAL la existencia en algunos casos de exoftalmos, que sería debido a la infiltración de la glándula lagrimal por el proceso. La fiebre existía solamente en el 16 por 100 de los casos y lo más a menudo transitoriamente; casi todos los casos han cursado afebriles.

Esta tendencia generalizadora, la ausencia de afectación de las amígdalas, la falta de fiebre, el buen estado general y la tendencia a la producción de derrames son los caracteres clínicos más salientes en los que puede apoyarse una sospecha diagnóstica antes de realizar la biopsia.

La evolución de estos casos, y esto es quizás, al lado de los efectos de las terapéuticas, las razones clínicas más importantes para que interese hacer el diagnóstico del proceso, es mucho más prolongada y benigna que la de otros procesos, por ejemplo el linfoma y la enfermedad de Hodgkin. El promedio de duración del Hodgkin y otros procesos similares (linfoma maligno *in genere*) es de tres años; en estos casos el promedio en los casos publicados es de seis años.

Su sensibilidad a la terapéutica es también distinta. El tratamiento arsenical es aquí completamente inútil. La radioterapia, en cambio, produce remisiones totales y bastante duraderas, denotándose una gran radiosensibilidad del proceso por la rapidez de la eficacia del tratamiento. Algunos autores (DECKER y DITTLE) mencionan haberse visto una reducción en las primeras sesiones de grandes adenopatías mediastínicas.

A parte de estos datos clínicos, el proceso que nos ocupa reviste un gran interés de significación y patogénesis. La experiencia ha demostrado que muchos de estos casos evolucionan ulteriormente trans-

formándose o complicándose de otras enfermedades ganglionares. Así, por ejemplo, en los 27 casos reunidos por SYMMERS, en 7 se produjo una transformación a linfosarcoma polimorfo, en otros 7 en enfermedad de Hodgkin, y 4 terminaron con una leucemia linfática, y en los casos recogidos por GALL y colaboradores se observaron transformaciones similares. Las tendencias actualmente se pueden orientar en dos grupos: unos, que estiman que este proceso es la consecuencia de acciones infecciosas o tóxicas que promueven la sobreformación de folículos con todos los caracteres histológicos que se conocen; se basa este punto de vista principalmente en lo que actualmente se piensa acerca del origen de los folículos linfáticos y en su evolución, diferente en general, de la de una enfermedad primariamente neoplásica. Frente a este punto de vista, que sostiene principalmente SYMMERS, el cual acepta, sin embargo, su transformación en procesos más graves, BAEHR, KLEMPERER y ROSENTHAL consideran que se trata de una afección propiamente neoplásica, próxima sin duda al linfosarcoma, a pesar de existir diferencias esenciales, pues el progreso en el linfoblastoma folicular es pluricéntrico, extendiéndose a ganglios de diferentes regiones, mientras que el del linfosarcoma es monocéntrico; el origen sería por una proliferación de las células reticulares (reticulosis folicular) que conservan todavía una capacidad prospectiva. Es muy difícil pronunciarse en este debate y nosotros personalmente no nos consideramos con autoridad para ello. En esta afección, como en otras que guardan con ella cierto parentesco (reticulosis, enfermedad de Hodgkin, linfomas) los límites entre una afección propiamente infecciosa y neoplásica se ven muy borrosos. Uno obtiene la impresión de que se trata de un tipo de tumores muy *sui generis*, que se desarrollan primariamente a expensas de un agente exógeno, tóxico o infeccioso, más probablemente lo último, sobre todo cuando se tienen presentes los signos de actividad infecciosa que, por ejemplo en el Hodgkin y en los brotes febriles intermitentes de los linfomas, se observan. Tumores hemopoéticos de etiología infecciosa transferibles a los animales son actualmente bien conocidos. La transformación de esta enfermedad en otras nos hace pensar a nosotros que quizás la etiología no sea radicalmente distinta y que dependa de circunstancias que todavía no abarcamos la producción de uno u otro tipo de afección. En este sentido nosotros aceptaríamos que la enfermedad de Brill-Baehr-Rosenthal es de etiología asimismo infecciosa, con peculiaridades que determinan su manera de ser anatomo-patológica y su relativa benignidad, posiblemente como una reacción defensiva del ganglio, que ulteriormente puede fracasar o desviarse produciéndose entonces esas otras afecciones que ya hemos visto que constituyen el período final de muchos de estos casos. Solamente una prolongada experiencia puede permitir una decisión. Para ello es necesario observar un cierto número de casos, y esto no es posible sino cuando el número de enfermos ganglionares es lo suficientemente amplio. Desde que nosotros empezamos el estudio sistemático de estos procesos, que constituye la base de un libro en pu-

blicación escrito por nosotros dos, está cerca de los 500 el número de ganglios que hemos estudiado y tenemos en nuestro archivo. En otros países se ha organizado un archivo de ganglios al cual se envían por los diferentes clínicos preparaciones de sus casos particulares. Séanos permitido aprovechar este momento para solicitar de nuestros colegas una ayuda en este sentido, enviándonos al Instituto de Investigaciones Médicas preparaciones de sus casos que nos puedan permitir, al ampliar nuestra experiencia, contribuir al avance en el conocimiento de estas obscuras e interesantes enfermedades.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1 BAFFERSTED, B. — Acta dermatovenereologica, 24, supl. XI, 1942.
- 2 BAGGENSTOSS, A. H. y HECK. — Amer. J. Med. Sci., 200, 17, 1940.
- 3 BORST, M. — Pathologische Histologie. Edit. F. G. Vogel, 1926.
- 4 BOYD, W. — The Pathology Internal Diseases. Edit. Lea & Febiger, Filadelfia, 1940.
- 5 BRILL, N. E.; BAER, G. y ROSENTHAL, N. — Journ. Am. Med. Ass., 9, 666, 1925.
- 6 DECKER, H. R. y LITTLE, H. G. — Journ. Am. Med. Ass., 105, 932, 1935.
- 7 DUYSTER, D. W. — Nederland Tijdschr. Geneesk., 1:151, 1941 (referencia Kongzblatt, 108, 706, 1941).
- 8 EWING, J. — Neoplastic diseases. Edit. Saunders, Filadelfia, Londres, 3.<sup>a</sup> edición, 1926. (Existe otra publicación posterior del autor sobre el tema.)
- 9 FERRATA y INTROZZI. — Haematologica (Pavia), 14, 159, 1933. (Ref. Kongzblatt, 71, 340, 1933.)
- 10 FIESCHI, A. — Haematologica (Pavia), 19, 145, 1938. (Referencia Kongzblatt, 95, 687, 1938.)
- 11 FIESCHI, A. — Klin. Wschr., 18, 47, 1939.
- 12 FOIX, C. y RÖRMELLE, A. — (Cit. 2.)
- 13 GLIMSTEDT, G. — (Cit. 1.)
- 14 GALL, E. A.; MORRISON, H. R. y SCOTT, A. T. — Ann. Int. Med., 14, 273, 1941.
- 15 HELLMANN. — (Cit. 1.)
- 16 JOSELING DE JONG, R. — Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol., 69, 185, 1921.
- 17 MUIR, R. — Text. Book of Pathology. Ed. E. Arnold & Co., Londres, 1941.
- 18 NAEGELI, O. — Tratado de Hematología clínica. Ed. esp., 1934.
- 19 ROBBS-SMITH, A. H. T. — Brit. Journ. of Dermat. i Syph., 56, 7 y 8, 1944.
- 20 SALM, R. — Edimbr. Med. J., 47, 486, 1940 (ref. Arch. Int. Med., 67, 1.271, 1941).
- 21 SYMMERS, D. — Arch. Pathol., 3, 816, 1927. (Cit. 2.)
- 22 SYMMERS, D. — Arch. Pathol., 26, 603, 1938 (ref. Konfisblatt, 95, 159, 1939).
- 23 WINTROBE, M. — Clin. Haematology. Edit. Lea & Febiger, Filadelfia, 1942.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man gibt eine Mitteilung über den ersten in Spanien beobachteten Fall von folliculärem Lymphblastom auch Brill-Baehr-Rosenthal-sche Krankheit genannt. Man bespricht eingehend die Differentialdiagnose dieser Erkrankung mit anderen Drüsenvprozessen und behauptet, dass diese nur auf Grund einer Biopsie der erkrankten Drüse gemacht werden kann. Der pathologisch-anatomische Befund, das klinische Bild und seine etwaige Ätiologie sowie die Pathogenese werden eingehend behandelt. Man macht darauf aufmerksam, wie wichtig in Anbetracht der Krankheitsentwicklung eine richtige Diagnose ist. Der Verlauf dieser Krankheit ist nämlich viel gutartiger als der anderer Drüsenerkrankungen. Man erwähnt die guten Resultate der Roentgentherapie bei diesen Fällen.

#### RÉSUMÉ

On expose un cas, le premier en Espagne, de lymphoblastome folliculaire ou maladie de Brill-Baehr-Rosenthal. On insiste sur le diagnostic diffé-

rentiel de cette maladie avec d'autres processus ganglionnaires, qui ne peut être réalisé que par biopsie ganglionnaire; on étudie soigneusement l'aspect anatomopathologique de cette maladie, son cadre clinique, son étiologie et sa pathogénie possible. Pour terminer, on fait remarquer l'importance d'arriver à un diagnostic, dû à l'évolution de cette maladie, beaucoup plus bénigne que d'autres lésions des ganglions, et au bon résultat que l'on obtient au moyen de la radiothérapie dans ces processus.

#### EL SÍNDROME ENDOCRINO DEL CÁNCER DE PULMÓN

E. B. DEL CASTILLO, C. GALLI MAININI,  
J. REFORZO MEMBRIVES y F. A. DE LA BALZE  
Buenos Aires (República Argentina)

La observación repetida de la coexistencia de determinados signos y síntomas fundamentales relacionados entre sí, constituye un hecho semiológico y clínico que debe ser destacado. Esta observación cobra valor si el cuadro semiológico está relacionado en forma aparente o indudable con una causa etiológica constante; en estas condiciones el hecho en sí tiene importancia, aunque la interpretación patognomónica no se halle claramente establecida y la solución deba buscarse, temporalmente, sólo en el enunciado de hipótesis probables. El presente trabajo se refiere al análisis de la casuística de 4 casos de DEL CASTILLO, DE LA BALZE y REFORZO MEMBRIVES (1941 y 1943) de "Ginecomastia y cáncer de pulmón", en los cuales una sintomatología endocrina, la ginecomastia y el hipogenitalismo, aparecía en estrecha relación con los signos propios de la localización pulmonar del tumor maligno y la osteoartropatía hipertrofiante neumática. La realidad de la constancia de las alteraciones mencionadas se corrobora con 2 nuevas observaciones personales y 1 de FRIED (1943). Creemos, pues, justificado agrupar la experiencia clínica obtenida de ellas y analizar la sintomatología fundamental de este cuadro que proponemos sea denominado "síndrome endocrino del cáncer de pulmón".

La sintomatología fundamental es:

1. EL CÁNCER DE PULMÓN. — El diagnóstico en todos los casos se hizo sin dificultad por los hallazgos semiológicos característicos de esta enfermedad, corroborados por las imágenes radiográficas, la presencia de células neoplásicas en el espumo, la evolución y, en la mitad de los casos, por el estudio anatomo-patológico.

2. LA GINECOMASTIA. — Conviene distinguir entre la lipomastia, que es el acúmulo de grasa en la región mamaria, sin hipertrofia glandular, y la ginecomastia, que es el aumento real de tamaño de la glándula; los pacientes descritos en este artículo presentaban una ginecomastia, bilateral en todos los