

ESTUDIOS SOBRE LINFOMAS
II. SARCOMA INMUNOBLASTICO

Guillermo J. Ruiz Argüelles, Arnoldo Kraus Weissman
Irmgard Montfort y Ruy Pérez Tamayo
Departamento de Patología, Instituto Nacional de la Nutrición, México 22, D.F.

SUMMARY

The salient clinical and morphologic features of immunoblastic sarcoma are reviewed, on the basis of 13 cases of this tumor obtained from a series of 120 malignant lymphomas studied in the Department of Pathology of the Instituto Nacional de la Nutrición during the past 10 years. Immunoblastic sarcoma is a diffuse neoplasia of lymphoid tissue which occurs in either lymph node or extra-lymphatic location; tumor cells may or may not show plasmacytoid differentiation. Immunoblastic sarcoma may occur at any age but it is more frequent in patients 50 or more years old and it is frequently associated with other immunologic disorders. The disease is characterized by generalized severe symptoms such as fever, weight loss, hepatosplenomegaly, enlargement of lymph nodes, anemia, lymphopenia and hypogammaglobulinemia. Most of the patients present with advanced clinical stages when first seen in the clinic and the disease carries a poor prognosis, although average survival is over 12 months after diagnosis. (Patología (Méx) 18: 143-165, 1980.)

RESUMEN

Se revisan las características clínicas y morfológicas de los 13 casos de sarcoma inmunoblástico, obtenidos de un grupo de 120 linfomas estudiados en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de la Nutrición en el lapso de 10 años. El sarcoma inmunoblástico es una neoplasia difusa del tejido linfoide ganglionar o extraganglionar constituida por inmunoblastos, con o sin diferenciación plasmocitoide, que ocurre en cualquier edad pero predomina en sujetos mayores de 50 años, se asocia con frecuencia a padecimientos inmunológicos y se caracteriza por síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, crecimiento ganglionar, anemia, linfopenia e hipogammaglobulinemia. La mayor parte de los enfermos muestran estadios clínicos avanzados cuando se ven por primera vez y el tumor tiene mal pronóstico, aunque el promedio de sobrevida es mayor de 12 meses a partir del diagnóstico.

INTRODUCCION

El término inmunoblasto fue introducido por Dameshek en 1963¹ para denominar a una célula linfoide grande, de citoplasma abundante y con frecuencia pironofilico, núcleo redondo y vesicular, con uno o más nucleolos prominentes, que aparece cuando se estimulan linfocitos pequeños, ya sea in vitro, por sustancias mitógenas, o in vivo, por diversos antígenos. Esta célula ya había sido observada desde mucho antes por Rich y Lewis² en sus

clásicos experimentos sobre el efecto de la tuberculina en cultivos in vitro de tejidos linfoides obtenidos de animales previamente sensibilizados; otros autores^{3, 4, 5} la describieron con detalle, incluyendo su pironinofilia y su ultraestructura, en ganglios linfáticos estimulados antigénicamente. En distintas publicaciones la célula en cuestión ha sido denominada linfocito plasmocitoide, plasmablasto, célula pironinofílica, linfocito transformado, etc. Sin embargo, el nombre de inmunoblasto⁶ parece haber tenido mayor fortuna, quizá porque señala con claridad la relación de la célula con su función inmunológica.

Posiblemente fue Lennert, en 1967, quien mencionó por primera vez el término sarcoma inmunoblástico para referirse brevemente a una variedad de linforma formado por células linfoides grandes; sin embargo, en 1972, Lukes y Collins usaron la denominación sarcoma inmunoblástico para describir un linfoma de linfocitos transformados que aparecía en diversos padecimientos inmunológicos y propusieron que probablemente resultaba de una "des-represión" del mecanismo de transformación linfocitaria, debida quizá a un estado de inmuno-deficiencia. La publicación⁸ de estas observaciones y especulaciones, en 1974, agregó el hecho peculiar de la asociación frecuente de este tipo de neoplasia linfoproliferativa con padecimientos autoinmunes. A partir de esa fecha empezaron a aparecer notas de casos aislados.⁹⁻¹³ ó series pequeñas¹⁴ donde el término de sarcoma inmunoblástico se usaba en forma poco precisa, incluyendo en ocasiones a linfomas de células centrolímbicas transformadas¹⁵. Finalmente, en 1978, Lukes et al¹⁵ establecieron los criterios morfológicos, citoquímicos e inmunológicos para hacer el diagnóstico de sarcoma inmunoblástico; en esa publicación, Lukes et al describieron 30 neoplasias de este tipo observadas en 425 linfomas unicelulares, lo que equivale al 7 por ciento. Otros artículos más recientes¹⁷⁻¹⁹ destacan la asociación del padecimiento con enfermedades autoinmunes, lo que parece ocurrir entre el 20 y el 30 por ciento de los casos.

Durante la revisión de 120 linfomas estudiados en el INN de 1969 a 1979²⁰, se encontraron 13 casos de sarcoma inmunoblástico. El propósito de la presente comunicación es analizar algunas de sus características clínicas, histológicas e inmunológicas, comparándolas con las de otras series recientes de la literatura.

MATERIAL Y METODOS

En los 13 casos de sarcoma inmunoblástico identificados en la revisión ya mencionada²⁰ se analizaron los siguientes datos clínicos: sexo, edad, tiempo de evolución, tiempo de sobrevida, sitio primario de la neoplasia, estadío clínico, diagnóstico inicial clínico, síntomas principales, citología hemática y médula ósea en el momento del diagnóstico, datos radiológicos sobresalientes, padecimientos asociados, tratamiento y resultados.

El diagnóstico anatómico de sarcoma inmunoblástico fue establecido de acuerdo con los criterios histológicos señalados por Lukes et al¹⁶ en preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina. Siempre que fue necesario, se obtuvieron nuevos cortes de los bloques de tejido archivados; además, en todos los casos se hicieron tinciones específicas para cadenas

pesadas IgG, IgM, e IgA, así como para las cadenas livianas kappa y lambda, de acuerdo con la técnica de la inmunoperoxidasa (PAP) de Sternberger²¹, en 3 casos se hicieron tinciones para las mismas cadenas de Ig por inmunofluorescencia indirecta²², y en todos los casos se hicieron tinciones para examinar la vascularización del tejido linfomatoso. Finalmente 3 casos de sarcoma inmunoblástico fueron examinados por microscopía electrónica.

RESULTADOS

1) Datos Clínicos .- De los 13 casos de sarcoma inmunoblástico estudiados, 9 correspondieron al sexo femenino y 4 al masculino, lo que hace una relación de 2.2:1. La edad promedio de todos los casos fue de 52.6 años, con edades mínima y máxima de 17 y 19 años, respectivamente; 6 casos tuvieron más de 50 años de edad.

Los síntomas principales de los 13 casos aparecen en la Tabla 1. El tiempo promedio de duración de los síntomas, antes de establecerse el diagnóstico histológico, fue de 41.4 meses, con tiempos mínimo y máximo de 2 y 65 meses, respectivamente. Uno de los síntomas más frecuentes fue crecimiento ganglionar regional, observado en 7 casos. Llama la atención que casi la mitad de los casos (6, o sea el 47 por ciento) fueron de localización extraganglionar (3 en estómago y los restantes en tiroides, ovario e intestino delgado, respectivamente). De los 7 casos de localización ganglionar, 5 se iniciaron en ganglios cervicales, 1 en ganglios retroperitoneales y 1 en cadena ganglionar preaórtica.

La distribución de los estadios clínicos en el momento del diagnóstico de linfoma se señala en la Tabla 2; resalta el hecho de que 9 casos se encontraban ya generalizados, en vista de que 5 de los 7 pacientes con afección ganglionar estaban en estadio IVB, 1 estaba en estadio IIIB y otro en estadio IIA, mientras que de los 6 sujetos con tumor extraganglionar 2 se encontraban en estadio IVB-E, 2 en IVA-E y otros 2 en estadio IIB-E.

El diagnóstico clínico inicial fue de linfoma en 7 de los 13 casos; de los 3 casos localizados en estómago, en 2 se diagnosticó carcinoma y en 1 enfermedad ácido-péptica.

En 5 de los 13 casos de sarcoma inmunoblástico (37.8 por ciento) se encontraron padecimientos inmunológicos asociados: 1 caso de síndrome de Sjögren con lífadenopatía angioinmunoblástica²³, 1 caso de tiroiditis de Hashimoto, 1 gastritis atrófica, 1 enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado estadio IV (con enfermedad de cadenas pesadas alfa) y 1 caso de gammopatía monoclonal no bien caracterizado.

El promedio de las cifras de hemoglobina en el momento del diagnóstico histopatológico fue de 12.2 + 2.8 g/dl; sólo en 4 casos se encontraron cifras inferiores a 12.0 g/dl. El promedio de cuenta linfocitaria absoluta fue de 1530 células/mme; sólo en 3 casos se encontraron cifras absolutas de linfocitos inferiores a 1000 células /mme.

El promedio de supervivencia de los 13 casos de sarcoma inmunoblástico fue de 18.4 meses, con cifras mínima y máxima de 11 días y 50 meses, respectivamente; once casos vivieron más de 12 meses después del diagnóstico. El destino final de 4 casos se ignora, pues

TABLA 1PRINCIPALES SINTOMAS DE 13 PACIENTES CON SARCOMA INMUNOBLASTICO

Síntoma	No. de pacientes	Síntoma	No. de pacientes
Crecimiento ganglionar	7	Diáforesis	4
Pérdida de peso	7	Vómitos	4
Fiebre	7	Mialgias	1
Dolor abdominal	6	Crecimiento de parótidas	1
		Obstrucción intestinal	1
		síndrome ulceroso	1
		Disnea	1
		Derrame pleural	1
		Ascitis	1

TABLA 2ESTADIOS CLINICOS DE 13 PACIENTES CON SARCOMA INMUNOBLASTICO
EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

Localización ganglionar (7 casos)		Localización extraganglionar (6 casos)	
Estadio clínico	No. de pacientes	Estadio clínico	No. de pacientes
II-A	1	II-BE	2
III-B	1	IV-AE	2
IV-B	5	IV-BE	2

TABLA 3
DATOS COMPARATIVOS DEL SARCOMA INMUNOBLÁSTICO

# CASOS	EIDADES MIN-MAX; # > 50 años	SEXO F/M	IF	MARCADORES PAP	# ASOCIADO INMUNOPATIA	SOBREVIDA-MESES MIN-MAX; MUERTOS/ESTUDIADOS	REFERENCIAS
6	9-85; 5/6	4/1	+5/6	+5/6	4/6	1 - 9 ; 6/6	14
33	17-85; 24/33	14/19	SD	SD	10/33	sobrevida de 38% en 30 meses mediana de 14 meses depende de la extensión del proceso	19
36	19-80; 29/36	16/20	SD	+5/32 (15%) poli- plona- les	36/36	6 meses mediana	24
21	27-75; media 55	11/10	SD	+16/21	SD	47 meses mediana; 20/21	33
13	17-79; 6/13	9/4	+3/13	+1/13	5/13	11 d -50m; 9/13	Esta serie

SD= Sin datos

han dejado de asistir a la institución; de los 9 casos restantes, 5 pacientes han fallecido y 4 continúan acudiendo a la consulta en buenas condiciones generales. De los 5 fallecimientos, 4 ocurrieron por complicaciones pulmonares (2 por insuficiencia respiratoria secundaria a derrame pleural bilateral, 1 por tromboembolia pulmonar y 1 por edema pulmonar agudo); en el caso restante se ignora la causa inmediata de la muerte. En 4 de los 5 casos fallecidos se ha practicado autopsia, con corroboración anatómica de los diagnósticos establecidos; conviene señalar que 2 casos revelaron infiltración en parénquima pulmonar. Clínicamente se documentó fase leucémica en un sólo caso, mientras que en otro se demostró histológicamente invasión de inmunoblastos neoplásicos en los tejidos blandos de la dermis profunda, de la cara posterior del tórax.

2) Datos histológicos. - Las características citológicas del sarcoma inmunoblástico han sido descritas por Lukes et al¹⁶ y por otros autores^{24, 25}. Conviene señalar que la neoplasia pocas veces presenta problema de diagnóstico histológico, en vista de que los inmunoblastos son células muy bien definidas y fáciles de identificar en preparaciones bien fijadas y teñidas con HE: son elementos grandes, de núcleo redondo, vesicular y sin pliegues, con cromatina distribuida en finos grumos de localización membranosa; el núcleo contiene uno o más nucleolos grandes y muy visibles, con frecuencia localizados en el centro; el citoplasma es abundante, eosinófilo y a veces finamente granular o bien vacío. Las mitosis son frecuentes y con predominio de las atípicas (Figs. 1, 2, 6B, 7 y 8). El aspecto general de los inmunoblastos oscila entre células reticulares y células plasmáticas indiferenciadas o plasmablastos, pero se distingue de las primeras en la mayor nitidez de sus estructuras nucleares y la ausencia de pliegues o dobleces en el núcleo, mientras que se diferencia de las segundas por su mayor tamaño, la menor cantidad de cromatina nuclear y de citoplasma, que además no es anfófilo sino eosinófilo. Debe señalarse que los inmunoblastos también se distinguen morfológicamente con facilidad, en preparaciones teñidas con HE de linfocitos B ó T poco diferenciados y de macrófagos.

Ninguno de los 13 sarcomas inmunoblásticos estudiados en este trabajo tuvo patrón histológico nodular; todos fueron neoplasias difusas. El aspecto microscópico es el de una neoplasia uniforme formada por un sólo tipo de células grandes y homogéneas, de núcleo redondo y citoplasma escaso y poliédrico por presión. Las células se disponen en masas irregulares rodeadas por finos tabiques de fibras conjuntivas; ocasionalmente existen grupos de células plasmocitoides o plasmáticas maduras en la vecindad de los tabiques fibrosos que se mezclan con los inmunoblastos neoplásicos (Fig. 2). No existe proliferación anormal de estructuras vasculares ni se observa fibrosis; la necrosis es excepcional.

Conviene señalar que el diagnóstico de sarcoma inmunoblástico no es un cajón de sastre, donde se colocan todos aquellos linfomas difusos de células grandes que no caben en ningún otro grupo; cualquiera que haya tenido la experiencia de examinar histológicamente un grupo grande de neoplasias primarias de tejido linfoide sabe que siempre existen algunos casos cuya morfología frustra cualquier intento de clasificación²⁶. Los linfomas difusos de células

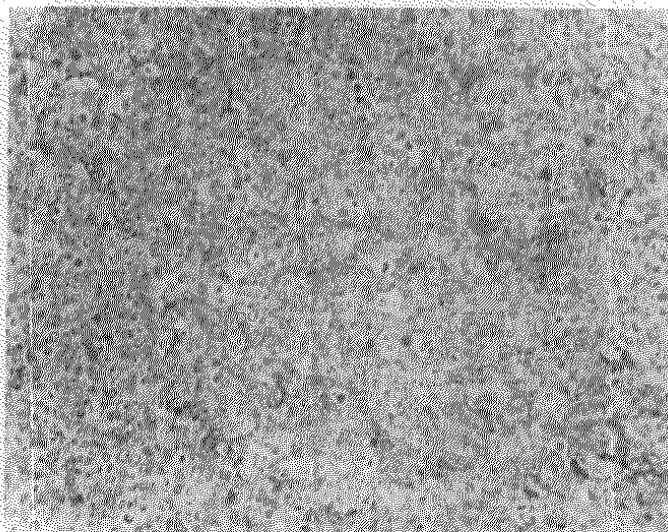


Fig. 1A. Aspecto microscópico a pequeño aumento de un sarcoma inmunoblástico. Obsérvese el carácter difuso y homogéneo de la neoplasia, así como el gran número de mitosis.

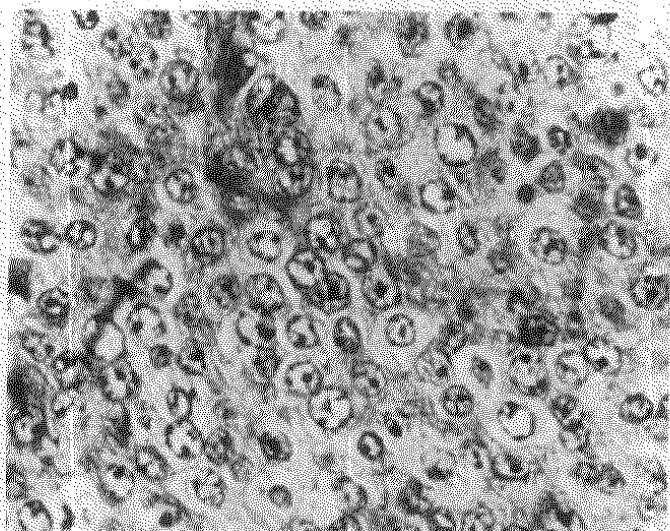


Fig. 1B. Detalle del caso anterior, que ilustra el gran tamaño de las células, el aspecto vesicular y redondeado del núcleo y la presencia de uno o más nucleolos, frecuentemente localizados en el centro.

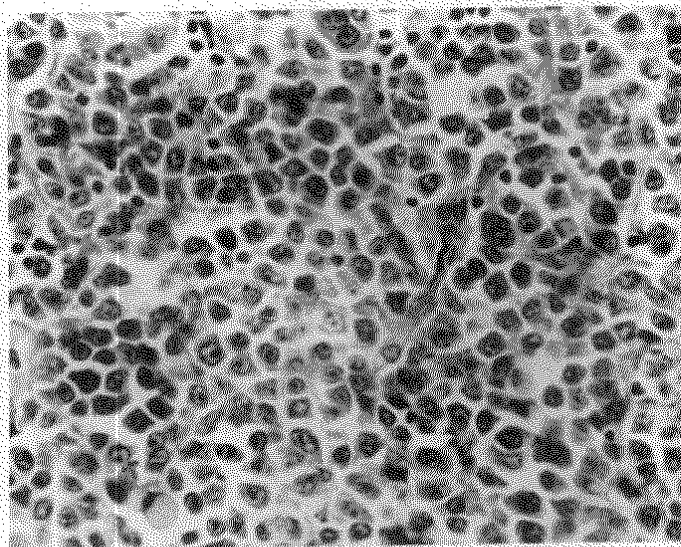


Fig. 2A. Sarcoma inmunoblástico con diferenciación plasmocitoide, sobre todo cerca del ángulo inferior izquierdo, donde también se observa un cuerpo de Russell; sin embargo, predominan las células de aspecto menos diferenciado.

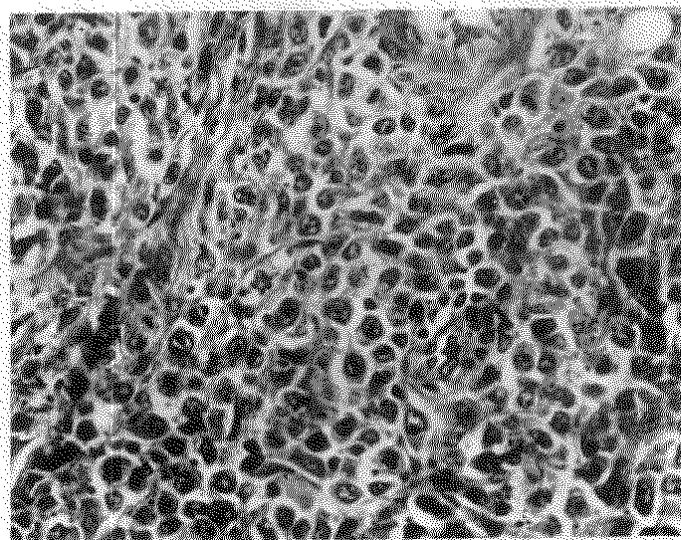


Fig. 2B. Imágen microscópica de otro caso de sarcoma inmunoblástico, de carácter más pleomórfico y con más estroma; las mitosis también son abundantes.

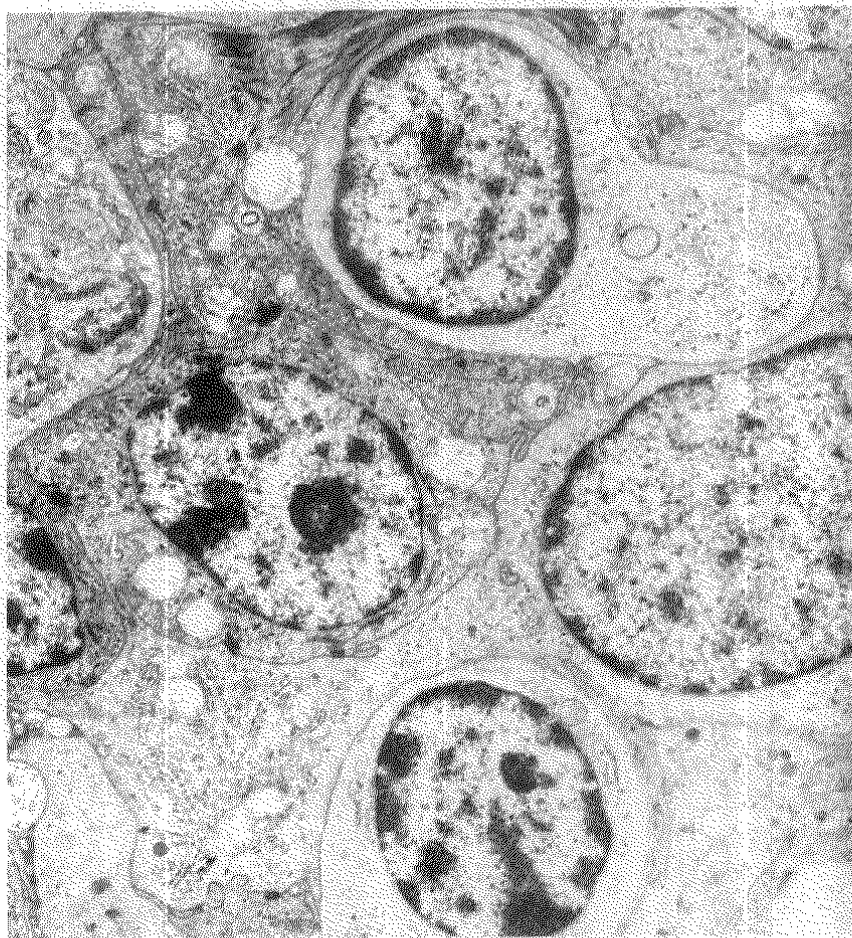


Fig. 3. Grupo de inmunoblastos correspondientes al tumor ilustrado en Fig 2A. Las células son grandes y tienen citoplasma abundante; el núcleo es redondo y con los grumos de heterocromatina unidos a la membrana nuclear y el nucleolo central, semeja al de células plasmáticas inmaduras. Sin embargo, el citoplasma sólo muestra escasas mitocondrias y unos cuantos perfiles de retículo endoplásmico rugoso; el resto es pálido y homogéneo y contiene numerosos polisomas sueltos. Las células interdigitan y en algunos sitios muestran desmosomas.

grandes son un grupo heterogéneo que, de acuerdo con Strauchen et al²⁷ incluye 5 variedades diferentes de neoplasias, formadas cada una por un tipo celular distinto; dentro de este grupo, el sarcoma inmunoblástico ocupa un modesto cuarto lugar en frecuencia (10 casos en 66 estudiados), aunque si se suman los casos correspondientes a la variedad llamada "pleomórfica, pironinofílica", que casi seguramente poseen la misma estirpe histogenética, resulta ser el más frecuente (33 por ciento). De todos modos, el punto es que el diagnóstico de sarcoma inmunoblástico debe basarse en la identificación de elementos celulares específicos, en vista de que posee un cuadro clínico definido.

El diagnóstico histológico inicial de los 13 casos estudiados fue variable, ya que 6 de los casos fueron diagnosticados originalmente como linfomas histiocíticos, 3 como linfomas linfocíticos difusos pobremente diferenciados, 2 como enfermedad de Hodgkin (sin especificar variedad), 1 como plasmocitoma y 1 como sarcoma inmunoblástico.

Las tinciones para cadenas pesadas de IgG, IgM e IgA, y para cadenas ligeras kappa y lambda, hechas con la técnica de la inmunoperoxidasa (PAP) de Sternberger²¹ fueron negativas en todos los casos menos uno²³, a pesar de que los 2 casos que afectaban al intestino mostraron células plasmáticas (no neoplásicas) positivas en la lámina propia de la mucosa conservada y otros dos casos ganglionares también tuvieron células plasmáticas positivas en zonas pequeñas de tejido linfático no invadido por el tumor o en la vecindad de tabiques fibrosos. Los mismos resultados negativos se obtuvieron en 2 de los 3 casos de sarcoma inmunoblástico que se tificaron con anticuerpos fluorescentes dirigidos contra cadenas pesadas de IgG, IgM e IgA.

Los casos de sarcoma inmunoblástico examinados con el microscopio electrónico revelaron la ultraestructura característica descrita por otros autores^{4, 11, 12, 14}; las células son grandes, uniformes, de núcleo redondeado, con cromatina finamente granular y dispuesta en grumos situados predominantemente por debajo de la membrana nuclear; tienen uno o más nucleolos grandes localizados en el centro del núcleo. El citoplasma es abundante y contiene numerosos ribosomas libres, muy escasos perfiles de retículo endoplásmico rugoso y algunas mitocondrias pequeñas (Figs. 3, 4 y 5).

3) Tres casos de sarcoma inmunoblástico. Los tres casos siguientes se han seleccionado porque ilustran algunas de las características clínicas y de evolución propias de este tipo de linfomas.

Caso 1.: Sarcoma inmunoblástico y tiroiditis de Hashimoto. E.M.S., femenino de 32 años de edad, acudió al hospital por crecimiento de la cara anterior del cuello iniciado 5 años antes, en el puerperio inmediato; en las últimas 3 semanas había crecido notablemente, llegando a causar disfagia y disnea. Sólo 3 semanas antes la enferma tuvo astenia y somnolencia; a lo largo de toda su evolución nunca presentó datos de disfunción tiroidea.

En el examen físico se encontró la glándula tiroides uniformemente crecida y ocupando toda la cara anterior del cuello, de consistencia dura (leñosa), no dolorosa ni adherida a

planos profundos, con piel suprayacente a tensión. No se encontraron crecimientos ganglionares vecinos ni en otras regiones. Los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete fueron normales o negativos: citología hemática, urianálisis, química sanguínea, pruebas funcionales de hígado, electrolitos, pruebas de función tiroidea y de coagulación, aspiración de médula ósea, linfangiografía de miembros inferiores, radiografía de tórax y urografía excretora. El gammagrama tiroideo mostró aumento de tamaño y pérdida de morfología de la glándula tiroidea con distribución irregular del isótopo y numerosos defectos de captación. La radiografía de partes blandas del cuello mostró compresión traqueal por una gran masa de partes blandas, pretraqueal y sin calcificaciones; el tránsito esofágico mostró gran compresión del esófago cervical a nivel de la masa descrita en partes blandas.

La paciente fue sometida a resección quirúrgica del 80 por ciento de la masa tiroidea; el informe transoperatorio de la pieza extirpada fue de probable carcinoma anaplásico de tiroides mientras que el informe definitivo fue de linfoma histiocítico con áreas de tiroiditis de Hashimoto e infiltración neoplásica de bordes quirúrgicos (Fig. 6). La enferma recibió radioterapia loco-regional con 3,500 rads; un gammagrama tiroideo post-radiación hecho con bleomicina demostró tumor residual en cuello. La enferma no ha regresado a la consulta desde hace 2 años y se ignora su evolución.

Caso 2.: Enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado y sarcoma inmunoblástico.

R.E.G., masculino de 23 años de edad, acudió al hospital por oclusión intestinal incompleta que apareció al cabo de 18 meses de presentar dolor abdominal tipo cólico, náuseas y vómitos ocasionalmente fecaloídes, períodos de constipación alternados con otros de evacuaciones disminuidas de consistencia y eventualmente lientéricas. Fue sometido a laparotomía exploradora que reveló una tumoración en ileon terminal, de 15 cm. de longitud, que ocluía por completo la luz del intestino; el diagnóstico histológico fue de plasmocitoma (Fig. 7 A). La única alteración en los exámenes de laboratorio fue un aumento discreto de la IgM sérica. El paciente permaneció en buenas condiciones y sin tratamiento durante 7 meses, al cabo de los cuales presentó sensación de plenitud postprandial, distensión abdominal y constipación cual y cuantitativa, además de rectorragias ocasionales y abundantes. La evaluación inmunológica reveló patrón de inmunolectroforesis de proteínas del suero diagnóstico de enfermedad de cadenas pesadas alfa y presencia de cadenas ligeras kappa y lambda de morfología normal en orina.

El enfermo fue sometido nuevamente a laparotomía exploradora y se encontró diseminación generalizada de la neoplasia, tanto en peritoneo como en pared de intestino delgado y en ganglios linfáticos abdominales, algunos de los cuales medían hasta 2 cm. de diámetro; la imagen histológica de varios de estos ganglios correspondió a sarcoma inmunoblástico (Fig. 7B). Dos meses más tarde se documentó derrame pleural bilateral y en el examen citológico del líquido se identificaron abundantes células neoplásicas. Se inició entonces quimioterapia

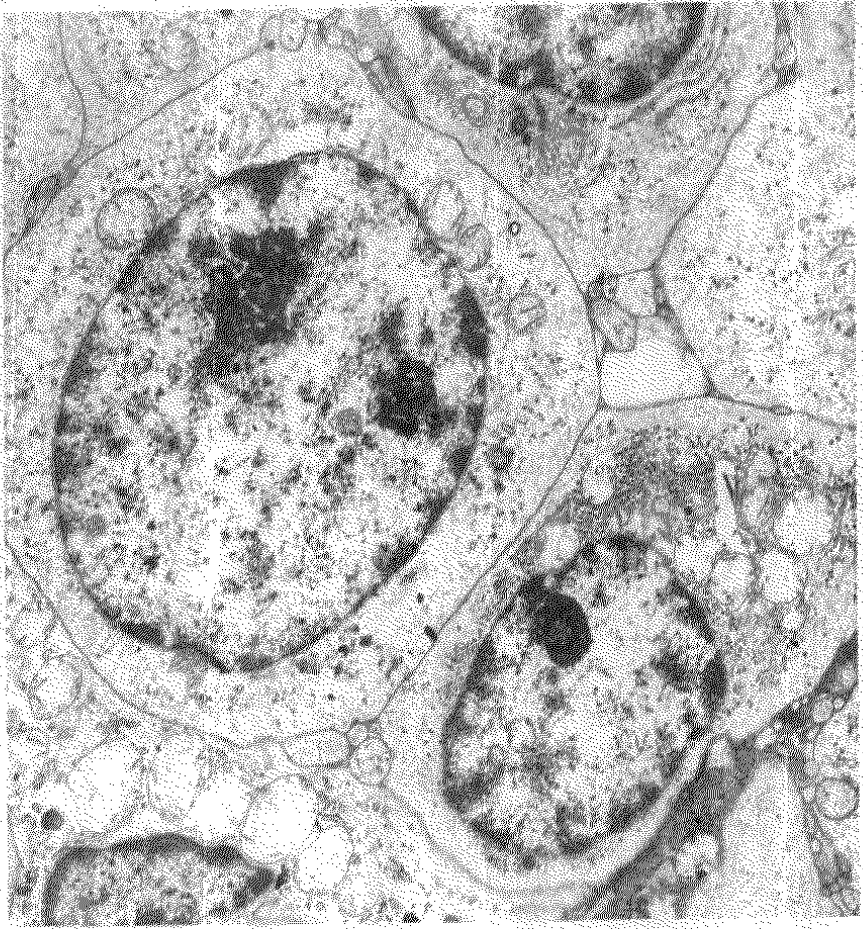


Fig. 4. Dos inmunoblastos correspondientes al caso ilustrado en la Fig. 1A. El citoplasma de la célula superior muestra mayor contenido de organelos que la célula inferior, pero es claro que pertenecen a la misma estirpe histogenética.



Fig. 5. La imagen corresponde a un inmunoblasto característico, rodeado por porciones del citoplasma de otras células semejantes. Las características del núcleo y de citoplasma son similares a las ilustradas en las Figs. 3 y 4.

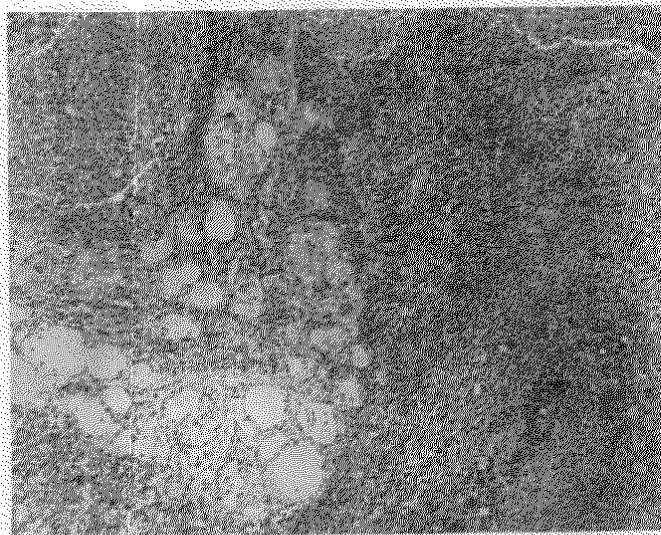


Fig. 6 A. Imágen de la tiroiditis de Hashimoto, como se observó en las áreas no infiltradas por el tumor.

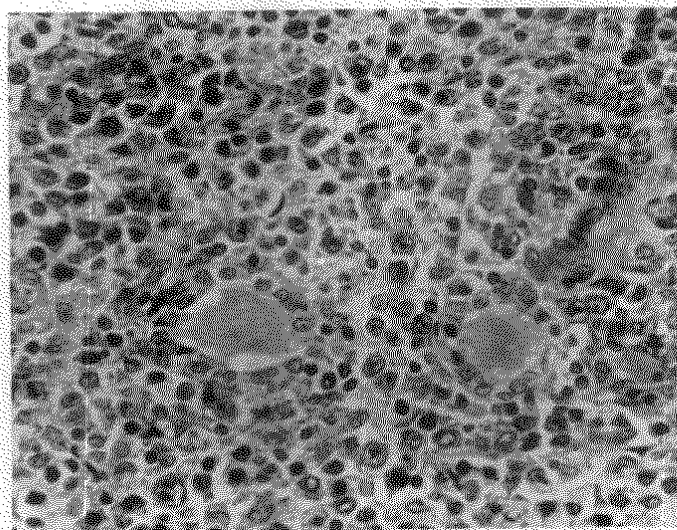


Fig. 6 B. Invasión del tiroides por sarcoma inmunoblástico; se observan 3 pequeños folículos rodeados por el infiltrado difuso de células malignas.

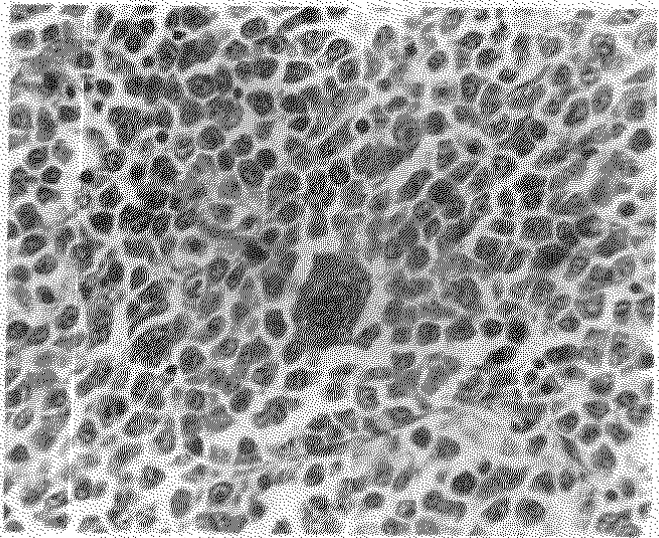


Fig. 7 A. Aspecto microscópico de la neoplasia intestinal extirpada inicialmente; el aspecto plasmocitoide sugirió el diagnóstico de plasmocitoma, a pesar de la presencia de inmunoblastos y de células gigantes de núcleos distintos a los de células plasmáticas.

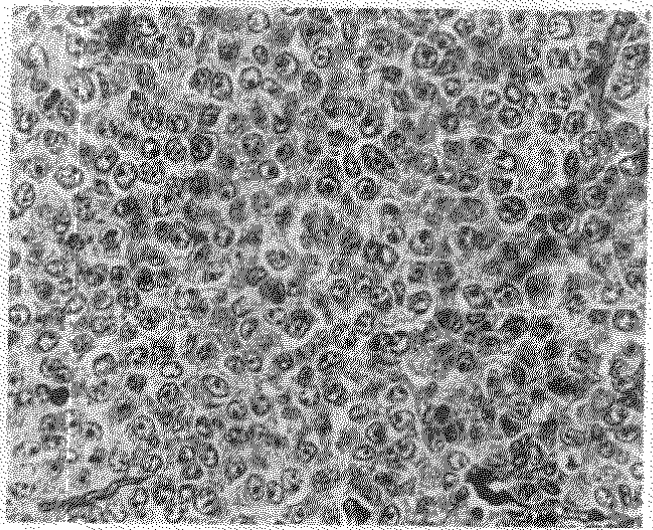


Fig. 7 B Imágen del mismo tumor como se encontró 7 meses después; ha desaparecido el aspecto plasmocitoide y ahora se trata de un sarcoma inmunoblástico característico.

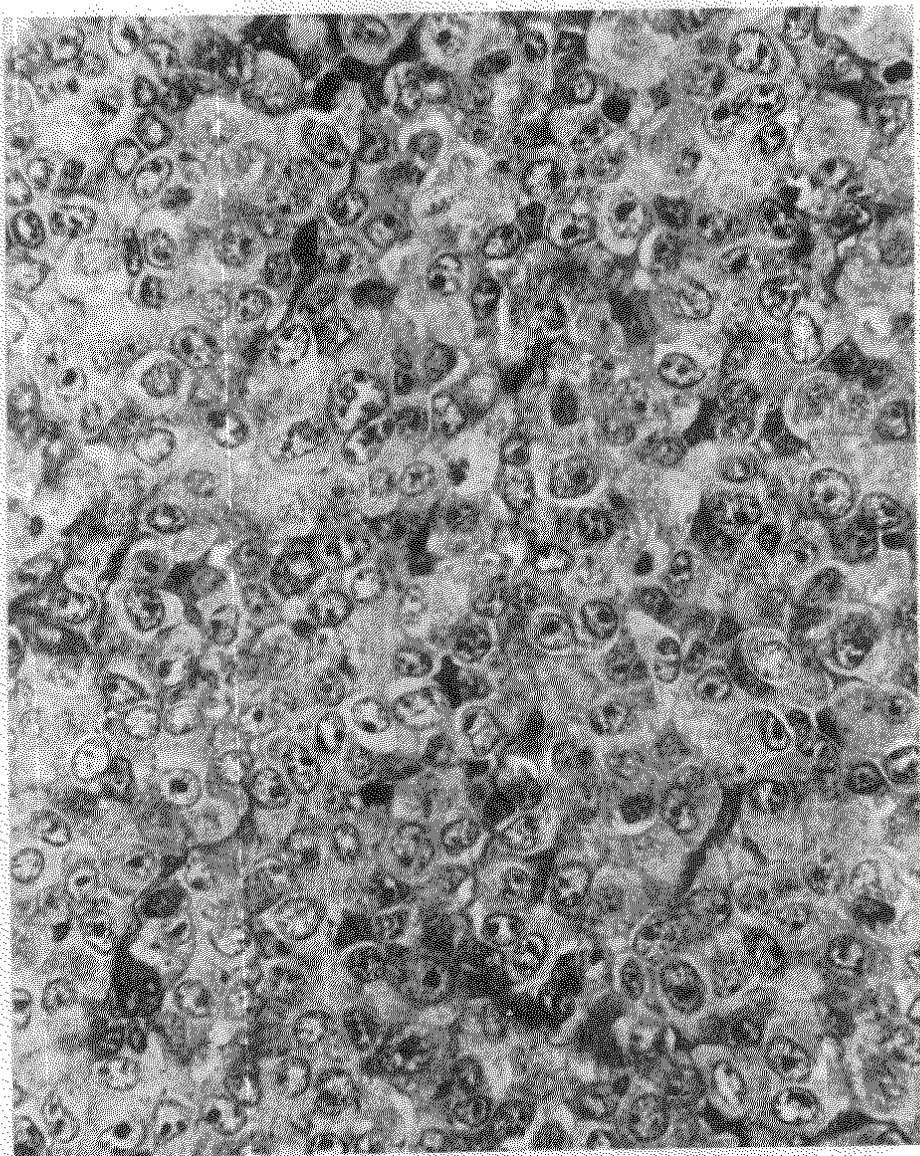


Fig. 8. Sarcoma inmunoblástico primariamente ganglionar

combinada con COPP, además de cefalotina y gentamicina, con lo que se produjo insuficiencia renal aguda que se manejó con hemodiálisis a través de una fistula arteriovenosa; se agregó entonces hipertermia y se drenaron los derrames pleurales que se reprodujeron rápidamente; la cavidad pleural izquierda se infectó con Enterobacter cloacae y el paciente falleció con insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y septicemia.

En la autopsia se encontró diseminación generalizada del sarcoma inmunoblástico que invadía ganglios abdominales, mediastinales, cervicales y axilares, así como ambas pleuras, pulmones e intestino delgado. La tinción por inmunofluorescencia fue positiva para IgA y negativa para IgG, IgM, IgD e IgE, en las células neoplásicas; no se hicieron tinciones para cadenas ligeras. Las tinciones con inmunoperoxidasa fueron negativas.

Caso 3.: Sarcoma inmunoblástico de localización ganglionar.

S.P.V., masculino de 56 años de edad, diabético desde 2 semanas antes de su ingreso, acudió al hospital por un cuadro de 3 meses de duración caracterizado por dolor pungitivo en vértice de hemitórax derecho, tos productiva de escasa expectoración blanco-grisáceo y ataque al estado general. Un mes antes de su ingreso se agregó dolor lumbar con irradiación a ambos flancos que quince días más tarde se acompañó de debilidad muscular en ambos miembros inferiores y parestesias; estos síntomas evolucionaron rápidamente hasta parálisis flácida. Durante su evolución el paciente perdió 20 kg. de peso; no tuvo fiebre, diaforesis o calosfríos.

En la exploración física se demostró adenopatía cervical, axilar e inguinal bilateral, esplenomegalia, parálisis flácida de ambos miembros inferiores con arreflexia y anestesia, así como vejiga neurogénica.

La telerradiografía de tórax reveló crecimiento mediastinal. Con el diagnóstico presuntivo de compresión medular a nivel de T1 el paciente fue sometido a laminectomía descompresiva, durante la cual se encontró una tumoración extrameningea y se reseco además un ganglio cervical; el exámen histológico de ambas piezas fue diagnosticado como linfoma histiocítico (Fig. 8). Durante el periodo postoperatorio el enfermo presentó un cuadro de tromboembolia pulmonar y falleció en insuficiencia respiratoria; no se autorizó autopsia.

DISCUSION

El sarcoma inmunoblástico es una variedad de linfoma maligno reconocida recientemente, hace apenas 6 a 8 años, que debe su existencia al impacto de los nuevos conocimientos inmunológicos en la histopatología de las neoplasias del tejido linfoide. En la etapa "preinmunológica" de la clasificación de los tumores linfoides prevalecieron dos conceptos citológicos que parecían definitivos: a) el linfocito pequeño era una célula terminal, completamente diferenciada e incapaz de dividirse, y b) los elementos celulares del centro de los folículos linfáticos eran poco diferenciados o inmaduros (linfoblastos) y daban origen a linfocitos pequeños a través de mitosis y transformación morfológica. El carácter precursor, de las células centrales del folículo linfático se indicaba con el nombre de "centro germinal" para esta estructura.

Los conocimientos actuales han cambiado radicalmente el concepto señalado arriba de las interrelaciones entre los distintos elementos morfológicos del tejido linfoide; hoy se acepta que el linfocito pequeño, a pesar de su simple estructura, encierra una gran diversidad de funciones inmunológicas. Bajo la influencia de diversos estímulos antigénicos o de otros tipos, el linfocito pequeño puede generar un amplio número de variedades morfológicas celulares, cada una de ellas dotada de un sorprendente repertorio de distintas (y a veces opuestas) funciones inmunológicas²⁸.

Una de las propiedades reconocidas actualmente del linfocito pequeño es la de responder a sustancias antigénicamente inespecíficas con una transformación morfológica que lo hace idéntico a las células centrales del folículo linfático. Por lo tanto el linfocito pequeño se ha transformado conceptualmente de célula terminal en precursora, mientras que las células linfoides tradicionalmente "poco diferenciadas" hoy se interpretan como expresiones morfológicas de la diferenciación funcional del linfocito²⁹. El "centro germinal" de los folículos linfoides ya no es precursor de los linfocitos pequeños que lo rodean sino área de proliferación y maduración inmunológica de una sub-variedad de ellos; en otras palabras, ha cambiado su carácter de galería de antepasados por el de guardería de sucesores.

Tanto los linfocitos B como los linfocitos T, cuando son estimulados de manera apropiada (sea específica o inespecífica) responden con una serie de cambios metabólicos y morfológicos que culminan frecuentemente en la división mitótica; a partir de la multiplicación celular el camino que siguen los linfocitos B ya no es el mismo que el de los linfocitos T, pues mientras aquellos pueden continuar su diferenciación hasta transformarse en células plasmáticas, estos mantienen una morfología transformada o regresan a la estructura inicial de linfocitos pequeños. Todo el conjunto de cambios metabólicos y morfológicos que resulta de la estimulación de linfocitos T y B hasta antes de la división mitótica se conoce como transformación blastoide, y la célula transformada se denomina inmunoblasto¹⁶. El mérito de Lukes et al^{8, 15, 16} consiste en haber identificado estos mismos cambios en cortes histológicos de ganglios y otros tejidos linfoides y en haber insistido en que algunas variedades de linfomas malignos considerados hasta entonces como formados por histiocitos o células reticulares, en realidad están constituidos por linfocitos transformados³⁰.

Uno de los problemas que han surgido para la aceptación de las ideas de Lukes y Collins es la dificultad para distinguir en cortes histológicos a los inmunoblastos de otras células linfoides grandes, como las foliculares centrales sin pliegues nucleares²⁵. Cuando los inmunoblastos provienen de linfocitos B y muestran carácter plasmocitoide, la diferenciación citológica es relativamente sencilla, pero si el origen de los inmunoblastos son linfocitos T o si, a pesar de ser B, no tienen aspecto plasmocitoide, el diagnóstico diferencial puede ser muy difícil o imposible. La situación no debe extrañar pues, de acuerdo con muchos autores, entre los que figuran prominentemente Lukes y Collins¹⁶, las células foliculares centrales grandes y sin pliegues nucleares son las precursoras inmediatas de los inmunoblastos y con frecuencia no solo coexisten estos dos tipos celulares sino que además pueden encontrarse

formas intermedias entre ellas. Lukes y Collins han señalado algunas diferencias sutiles en la morfología nuclear y en el carácter del citoplasma, pero éstas solo ocurren en casos extremos y no resuelven satisfactoriamente la mayor parte de los problemas habituales de diagnóstico histológico.

Otra dificultad es la diferenciación puramente morfológica de los inmunoblastos derivados de linfocitos B (sin carácter plasmocitoide) de los provenientes de linfocitos T; Lukes y Collins¹⁵, Waldron et al³¹, y otros investigadores sugieren que esto puede hacerse gracias al aspecto vacío del citoplasma y al carácter acidófilico de los bordes celulares. La distinción puede tener interés más que académico, pues se ha sugerido que la respuesta al tratamiento y el pronóstico de estos dos tipos de sarcoma inmunoblástico son distintos.

Los problemas mencionados para el diagnóstico diferencial del sarcoma inmunoblástico con otros linfomas de células grandes se resuelven solo en parte con el uso de técnicas inmunohistoquímicas, citoenzimáticas o de ultraestructura. El entusiasmo inicial que acompañó a la introducción de métodos basados en inmunoperoxidasa para la detección de Ig intracelulares en distintas neoplasias del tejido linfoide³² está siendo reemplazado por una actitud más crítica; aunque algunos autores sugieren que las células del sarcoma inmunoblástico contienen Ig monoclonal en el citoplasma, esto sólo es cierto para los derivados de linfocitos B que muestran diferenciación plasmocitoide y que habitualmente no constituyen problema diagnóstico. Otros autores han observado que sólo una minoría de los casos de sarcoma inmunoblástico da tinción positiva para Ig intracelular con inmunoperoxidasa, aún cuando las células plasmáticas no neoplásicas presentes en el mismo tejido sean intensamente positivas³³, situación que se confirmó en la serie de casos estudiada en el presente trabajo. Finalmente, existen varios autores que recomiendan el uso de fluorocromos (isotiocianato de fluoresceína) como superior a los métodos de peroxidasa, ya que casos negativos con este último procedimiento fueron positivos con el primero mencionado³³; en nuestra serie sólo uno de los 13 casos se tiñó con reactantes de inmunoperoxidasa²³ mientras que 3 casos fueron positivos con inmunofluorescencia.

Las técnicas citoenzimáticas se han usado en algunas series para eliminar los casos que den reacción positiva, ya que las enzimas (fosfatasa ácida, lisozima, esterases) sirven para identificar a histiocitos y macrófagos; el número de verdaderos linfomas "histiocíticos" es muy reducido en la experiencia de todos los autores que han realizado este tipo de estudios. La microscopía electrónica reitera la imagen característica del inmunoblasto, conocida desde hace tiempo⁴, pero su utilidad real para distinguir entre linfomas de células grandes que no pueden separarse por histología o histoquímica aún no ha sido establecida.

Aunque no todos los casos de sarcoma inmunoblástico puedan identificarse morfológicamente en forma categórica, la combinación de la imagen microscópica (sugestiva o definitiva) con el cuadro clínico define una entidad característica, cuyos aspectos sobresalientes son:

1) Neoplasia ganglionar o extraganglionar difusa constituida por inmunoblastos, con o sin diferenciación plasmocitoide.

2) Se asocia a padecimientos inmunológicos (enfermedades autoinmunes, otras neoplasias linfoides) linfadenopatía angioinmunoblástica, hipergamaglobulinemia policlonal y, menos frecuentemente, inmunodepresión iatrógena en pacientes transplantados de riñón.

3) Ocurre en cualquier edad, pero más del 46 por ciento de los casos se encuentran en sujetos mayores de 50 años.

4) Tres cuartas partes de los casos tienen anemia y casi la mitad tienen linfopenia.

5) Con elevada frecuencia los enfermos tienen síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, crecimiento ganglionar y hepatoesplenomegalia; la mayor parte de los pacientes muestran estadios clínicos avanzados cuando se ven por primera vez; el pronóstico es malo, aunque más de la mitad de los enfermos sobreviven 12 meses al diagnóstico.

Comparando el material estudiado en este trabajo con un resumen derivado de la literatura, observamos que se ajusta muy bien (Tabla 3). Llama la atención que mientras el sarcoma inmunoblástico constituyó el 7 por ciento de los 425 linfomas unicelulares examinados por Lukes et al¹⁶, en los 77 linfomas unicelulares estudiados en el Instituto Nacional de la Nutrición en los últimos 10 años nosotros encontramos el 16.8 por ciento. Esta diferencia quizá se deba por lo menos a tres factores: a) Lukes et al¹⁶, distinguen entre el linfoma difuso de células grandes no hendidas del centro del folículo y el sarcoma inmunoblástico, mientras que nosotros no hemos hecho esa separación, aunque sí hemos distinguido al linfoma difuso de linfocitos poco diferenciados, con o sin hendidura nuclear, lo que probablemente excluye la mayor parte de los casos que Lukes et al hubieran identificado con otra nomenclatura; b) el sarcoma inmunoblástico afecta estructuras extraganglionares en la mitad de los casos y se asocia a padecimientos inmunológicos en la tercera parte de los casos, por lo que su frecuencia relativa dentro de los linfomas será mayor en las instituciones hospitalarias especializadas o con mayor afluencia de este tipo de enfermos, como ocurre en el Instituto Nacional de la Nutrición; c) nuestro material se refiere a linfomas de adultos, lo que seguramente no excluye ningún caso de sarcoma inmunoblástico pero en cambio sí elimina numeros variables de otros tipos de neoplasias del tejido linfoide que ocurren en niños, lo que tiende a aumentar la proporción relativa de sarcomas inmunoblásticos en esta serie.

En poco más de la tercera parte (5 de 13, o sea el 37.8 por ciento) de los casos el sarcoma inmunoblástico se asoció a algún padecimiento inmunológico; en 3 casos la asociación ocurrió con entidades bien definidas, como la tiroiditis de Hashimoto, el síndrome de Sjögren con linfadenopatía angioinmunoblástica y la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. En cambio, los otros dos casos se asociaron uno con una gammopatía monoclonal no bien caracterizada y el otro con una gastritis atrófica en una mujer de 29 años, lo que permite suponer que la lesión gástrica pudiera haber sido el resultado de fenómenos de autoinmunidad, aunque no se hicieron estudios al respecto; debe agregarse que desconocemos datos publicados sobre la asociación de gastritis autoinmune y sarcoma inmunoblástico.

La frecuencia de la hipergamaglobulinemia policlonal ha sido señalada como del 44 por ciento en casos de sarcoma inmunoblástico¹⁰; sin embargo, cuando el tumor se asocia a

adenopatía angioinmunoblástica, que tiene una frecuencia mucho más elevada de disproteinemia, el resultado es que en la mitad de los casos lo que se observa es hipogammaglobulinemia ²⁴. En nuestro material la hipergammaglobulinemia se observó en el 55 por ciento de los 9 casos en que se practicó este estudio.

También llama la atención que la anemia sólo haya estado presente en menos de la tercera parte de los casos ⁴⁻¹⁴ y que la linfopenia sólo se haya encontrado en menos de la cuarta parte ³⁻¹³, en vista de que ambos datos ocurrieron con mucha mayor frecuencia en la serie de Lukes et al ¹⁶ y de que 9 de los 13 pacientes tenían estadios clínicos avanzados de su enfermedad cuando fueron vistos por primera vez.

Finalmente, debe señalarse que el sarcoma inmunoblástico es uno de los linfomas difusos de peor pronóstico ¹⁹, lo que probablemente se debe en parte a que cuando se diagnostica con frecuencia se encuentra en estadios clínicos avanzados, como ocurrió en 9 de los 13 casos, y en parte a que por lo menos la mitad son de localización extraganglionar, lo que seguramente retrasa el diagnóstico correcta del padecimiento.

REFERENCIAS

1. Dameshek, W.: Immunoblasts and immunocytes; An attempt at a functional nomenclature. *Blood* 21: 243, 1963.
2. Rich, A.R., and Lewis, M.R.: The nature of allergy in tuberculosis as revealed by tissue culture studies. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 50: 115-132, 1932.
3. Harris, T.N., and Harris, S.: Histochemical changes in lymphocytes during the production of antibodies in lymph nodes of rabbit. *J. Exp. Med.* 90:169, 1948.
4. Movat, H.Z., and Fernando, N.V.P.: The fine structure of the lymphoid tissue during antibody formation. *Exp. Mol. Path.* 4: 155, 1965.
5. Craddock, C.G., Longmire, R., and McMillan, R.: Lymphocytes and the immune response. *New Eng. J. Med.* 285: 324, 1971.
6. Florentin, I.: The immunoblast. *Biomedicine* 22: 457, 1975.
7. Lennert, K.: Classification of malignant lymphomas (European concept). In *Progress in Lymphology* (A. Ruttiman, ed), G. Thieme, Stuttgart, 1967, pp. 103-109.
8. Lukes, R.J., and Collins, R.D.: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 34: 1488, 1974.
9. Schaeffer, A., Lejonc, J.L., Reyes, F., Kalifat, S., Tulliez, M., Sultan, C., and Portos, J.: Immunoblastic sarcoma with autoimmune manifestations. *Ann. Int. Med.* 126: 355, 1975.
10. Matas, A.J., Hertel, B., Rosai, J., Simmons, R.L., and Najarian, J.S.: Post-transplant malignant lymphoma. *Am. J. Med.* 61: 761, 1976.
11. Fisher, R., Jaffé, E.S., Braylan, R.C., Andersen, J.C., and Tan, H.K.: Immunoblastic lymphadenopathy: evolution into a malignant lymphoma with plasmacytoid features. *Am. J. Med.* 61: 553, 1976.

12. Kurtz, D.M.: Immunoblastic sarcoma. *Am. J. Clin. Path.* 67: 227, 1977.
13. Gebbers, J.O., Otto, H.F., and Mueller-Wieland, K.: Immunoblastic sarcoma (reticulum cell sarcoma) of the gastrointestinal tract in a case of dermatitis herpetiformis Dühring. *Dtsch. Med. Wchnschr.* 102: 242, 1977.
14. Michel, R.P., Case, B.W. and Moinuddin, M.: Immunoblastic lymphosarcoma. A light, immunofluorescence, and electron microscopic study. *Cancer* 43: 224, 1979.
15. Lukes, R.J., and Collins, R.D.: New approaches to the classification of the lymphomata. *Brit. J. Cancer (Suppl. 2)* 31: 1, 1975.
16. Lukes, R.J., Parker, J.W., Taylor, C.R., Tindle, B.H., Cramer, A.D. and Lincoln, T.L.: Immunologic approach to non-Hodgkin's lymphomas and related leukemias: Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. *Sem. Hematol.* 15: 322, 1978.
17. Hoerni, B., Meugé, C., de Mascarel, A., et al.: Les lymphosarcomas immunoblastiques. *Nouv. Presse Med.* 7: 627, 1978.
18. Mathé, G., Belpomme, D., Dantchev, D., Khalil, A., Afifi, A.M., Taleb, N., Pouillart, P., Schwarzenberg, L., Hayat, M., Devassal, F., Jasmin, C., Missset, J.L. and Musset, M.: Immunoblastic lymphosarcoma: A cytological and clinical entity. *Bio-medicine* 22: 473, 1975.
19. Lichtenstein, A., Levine, A.M., Lukes, R.J., Cramer, A.D., Taylor, C.M., Lincoln, T.M. and Feinstein, D.I.: Immunoblastic sarcoma: A clinical description. *Cancer* 43: 343, 1979.
20. Kraus Weissman, A., Ruiz-Arguelles, G., De León Vega, O., y Pérez Tamayo, R.: Estudios sobre linfomas. I. Frecuencia relativa de los linfomas en México, *Rev. Inv. Clin. (Méx.)* 32: 179, 1980.
21. Sternberger, L.A.: *Immunocytochemistry*. John Wiley & Sons, New York, 2a. ed. 1979, pp 104-169.
22. Huang, S.N., Minassian, H., and More, J.D.: Application of immunofluorescence staining on paraffin sections improved by trypsin digestion. *Lab. Invest.* 35: 383, 1976.
23. Díaz-Jouanen, E., Ruiz-Argüelles, G.J., Vega-Ortiz, J.M., Villarreal, G., and Alarcón-Segovia, D.: From benign polyclonal to malignant monoclonal lymphoproliferation in a patient with primary Sjögren's syndrome. Enviado a Publicación.
24. Nathwani, B.N., Kim, H., Rappaport, H., Solomon, J., and Fox, M.: Non-Hodgkin's lymphomas: A clinicopathologic study comparing two classifications. *Cancer* 41: 303, 1978.
25. Mann, R.B., Jaffe, E.S., and Berard, C.W.: Malignant lymphomas - A conceptual understanding of morphological diversity. *Am. J. Path.* 94: 105, 1979.
26. Nathwani, B.N.: A critical analysis of the classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 44: 347, 1979.
27. Strauchen, J.A., Young, R.C., DeVita, V.T., Jr. Anderson, T., Fantone, J.C., and Berard, C.W.: Clinical relevance of the histopathological subclassification of diffuse "histiocytic" lymphoma. *New Engl. J. Med.* 299: 1382, 1978.

28. Weissman, I.L., Warnke, R., Butcher, E.C., Rouse, R., and Levy, R.: The lymphoid system. Its normal architecture and the potential for understanding the system through the study of lymphoproliferative diseases. *Human Path.* 9: 25-45, 1978.
29. Weiss, L.: The cells and tissues of the immune system. Prentice-Hall, New Jersey, 1972, pp. 133-170.
30. Stein, H., Kaiserling, E., and Lennert, K.: Evidence for B cell origin of reticulum cell sarcoma. *Virchow's Arch. Path. Anat.* 364: 51, 1974.
31. Waldron, J.A., Leech, J.H., Glick, A., Flexner, J.M. and Collins, R.D.: Malignant lymphoma of peripheral T-lymphocyte origin: Immunologic, pathologic and clinical features in six patients. *Cancer* 40: 1604, 1977.
32. Garvin, A.J., Spicer, S.S, and McKeever, P.E.: The cytochemical demonstration of intracellular immunoglobulin in neoplasms of lymphoreticular tissue. *Am. J. Path.* 82: 457, 1976.
33. Warnke, R., Pederson, M., Williams, C., Levy, R.: A study of lymphoproliferative diseases comparing immunofluorescence with immunohistochemistry. *Am. J. Clin. Path.* 70:867, 1979.