

aproximadamente un leucocito por cada 300 glóbulos rojos, es muy común en la leucemia encontrar un leucocito por cada 20 ó 30 hematíes. Alguna vez van todavía más lejos, el aumento de los blancos y la disminución de los rojos, alcanzando tales proporciones, que la cifra de los primeros es á la de los segundos, como 1 es á 6 (Mosler), 1 es á 4 (Welcker), 1 es á 2 (Schreiber), 1 es á 1 (Isambert), y hasta como 3 es á 2 (Sticker) y 2 es á 1 (Robin).

Ya sabemos que, en el estado normal, los leucocitos de la sangre se dividen en tres variedades (fig. 10): la primera está representada por los elementos pequeños de 6 á 7,5 μ . de diámetro privados de movimientos amiboideos, compuestos de un núcleo tan voluminoso que casi llena todo el elemento, y de una tenue capa de protoplasma, finamente granuloso, que le rodea; la segunda variedad comprende los elementos ya mayores, con un diámetro de 7,5 μ . á 10 μ , dotados del movimiento amiboideo, compuestos de un protoplasma finamente granuloso, pero más abundante, en cuyo centro hay un núcleo único más ó menos bien modelado, ó núcleos múltiples; la tercera variedad la forman los glóbulos de 8 á 9,5 μ . de diámetro, gozando de contractilidad amiboidea, y provistos ya de un núcleo, ya de dos separados ó también de un doble núcleo en alforja, y que se distingue inmediatamente de los demás, por las gruesas granulaciones refringentes que ocupan su protoplasma. En la leucemia, el número de leucocitos de cada variedad está en aumento, sólo que unas veces afecta especialmente á los de la primera variedad, ó sea á los *globulinos* de Robin, y otras los leucocitos mayores son los que se encuentran multiplicados.

Además de los leucocitos normales, la sangre contiene gran cantidad de otros anormales, respecto á sus dimensiones, á sus reacciones histo-químicas y sus propiedades biológicas.

Hay leucocitos enanos, cuyo diámetro no llega á 6 μ , y sobre todo, los hay gigantes, que pasan de 15 y de 20. Estos, de la mayor talla, contienen un núcleo voluminoso muy pobre en substancia cromática, y carecen de movilidad amiboidea (fig. 15). Neumann y Löwit han llamado, pues, con justicia, la atención acerca de la inercia de los leucocitos de la sangre leucémica, por más que diste de ser ley general. En un caso en que estudiamos (1) especialmente la contractilidad de los leucocitos, notamos que los glóbulos de la primera variedad, que en el estado normal no presentan generalmente movimientos amiboideos, lo mismo que los glóbulos gigantes, seguían también inmóviles, mientras que los de la segunda y tercera variedad, tenían la contractilidad normal. Puestos en contacto de los hematíes, merced á su movimiento de traslación, se apoderaban de éstos, englobándolos en su substancia, mostrando con esto las mismas propiedades *citofágicas* que los leucocitos normales.

También se encuentran en la sangre leucémica, leucocitos infiltrados de hemoglobina, otros llenos de granulaciones grasosas, y los hay, por último, que ofrecen las reacciones colorantes indicadas por Ehrlich. En el estado fisiológico, las granulaciones protoplasmáticas de los leucocitos se colorean bajo la acción de los reactivos neutros. Es muy raro que se encuentren en la sangre normal leucocitos cuyas granulaciones tomen los colores ácidos, como la eosina y los básicos, es decir, que se encuentren leucocitos *eosinófilos* y *basófilos*. No

(1) A. Gilbert in G. Hayem, l. c., p. 836.

sucede lo mismo en la leucemia, pues en ella son bastante comunes los leucocitos de granulaciones basófilas, y sobre todo, muy abundantes los de granulaciones eosinófilas.

Todo aumento considerable en el número de leucocitos no puede pertenecer más que á la leucemia, de modo que siempre que la cifra de estos elementos suba á más de 70.000, es patognomónica de este estado morboso.

Pero aun cuando el número de leucocitos fuera inferior á 70.000, bastaría el solo examen de la sangre para darnos á conocer si el aumento que hay es ó no debido á la leucemia. En las *leucocitosis*, en efecto, es decir, en los aumentos de glóbulos blancos independientes de la leucemia, poseen éstos todos los caracteres de los normales, mientras que en el aumento leucémico ó leucocitémico se apartan de la normalidad, presentando modificaciones químicas demostradas por las reacciones colorantes de Ehrlich.

Como hemos dicho antes, el número de los hematíes desciende al mismo tiempo que el de los leucocitos aumenta. No es raro que los 4.500.000 ó 5.000.000, cifras normales, bajen de 2.500.000 á 2.000.000 por milímetro cúbico, pudiendo llegar á 500.000 y á menos. Igual que en las anemias crónicas, los glóbulos rojos están deformados, desiguales y más ó menos decolorados. Al principio predominan los hematíes pequeños, y después aparecen los grandes y aun los agigantados.

Generalmente, los hematoblastos disminuyen también en número, presentando dimensiones muy variables, parecen hallarse en vías de evolución y no tardan en experimentar las mismas modificaciones que en las anemias crónicas.

Los elementos figurados normales de la sangre experimentan, pues, alteraciones profundas, y á éstas hay todavía que añadir la presencia de otros elementos figurados anormales.

Se han visto cristales octaédricos, que no difieren de la tirosina más que por su solubilidad en el ácido acético (Charcot), granulaciones refringentes comparables á las vitelinas (1), corpúsculos incoloros considerados por Hayem como hematíes abortados sin hemoglobina, y por último, glóbulos rojos con núcleos (figs. 9 y 15).

Estos son análogos á los glóbulos rojos nucleados del embrión y á los de la médula de los huesos y bazo. Su diámetro es muy variable, ya igual ó menor que el de un glóbulo rojo ordinario, ya mucho mayor que éste, que es lo más regular, llegando á medir de 14 á 16 μ . Su forma es redondeada ú ovoidea; su protoplasma está infiltrado de hemoglobina homogénea de menos coloración que la de los hematíes normales; su núcleo, relativamente voluminoso, puede llegar á 6 y á 7 μ de diámetro, es esférico ó elíptico, desprovisto de nucleolo visible y limitado por un doble contorno. Los hematíes nucleados pueden ser, en la leucemia, más numerosos que en la anemia perniciosa progresiva; pero según el avalúo de Hayem, no pasa de 1000 por milímetro cúbico.

El plasma sanguíneo también se encuentra alterado. Su reacción pronto se vuelve ácida, probablemente porque se forma en él, ácido fosfo-glicérico á expensas de la lecitina que contiene en abundancia (Eichhorst). En estado

(1) Estas granulaciones eran, excepcionalmente, abundantes en un hecho relatado por Giraudeau. Sur un cas de leucocythémie splénique (*Arch. de physiol.*, 1884, 3^e S. t. iv, p. 535).

fresco, debe ser alcalino (Mosler). Contiene además leucina, tirosina, ácido láctico y fórmico, y dos substancias características, la hipoxantina y la glutina. Es rico en peptonas, circunstancia que explica su débil tendencia á la coagulación. La fibrina está aumentada, presentando la alteración particular de que batiéndola, da unos grumos blancos y grasientos al tacto.

El análisis de las modificaciones histológicas y químicas que experimenta la sangre, explica sus alteraciones más visibles: así es que se vuelve violácea, y alguna vez, cuando el número de leucocitos se acerca al de los hematíes, se la ve casi puriforme; su densidad desciende de 1055 á 1040, y aun á menos. Luego que se coagula, forma dos capas, una inferior roja muy delgada, y otra superior grisácea. Si se la desfibrina, se separa en tres: la de arriba el suero, la de abajo los hematíes, y la intermedia los leucocitos.

La mayor cantidad de glóbulos blancos tiene sobre la circulación de la sangre, una acción considerable. A causa de la lentitud y dificultad relativas con que los leucocitos recorren los vasos, se forman éxtasis sanguíneos y se establece la coagulación. Los capilares viscerales tienen tendencias á la dilatación, y, llegada ésta á cierto punto, se rompen los vasos, produciéndose hemorragias, ó más bien, como se ha dicho, *leucorragias*.

II

MODIFICACIONES QUE EXPERIMENTAN LOS TEJIDOS Y LOS ÓRGANOS EN LA LINFADENIA Y LEUCEMIA

La linfadenia escoge por sitio de predilección, los órganos que en estado normal están provistos de tejidos linfoides.

Entre todos, los ganglios linfáticos y el bazo, son los que con más frecuencia se alteran.

En los ganglios, la linfadenia puede ser típica ó metatípica. Cuando es típica, ocasiona la exuberancia de la substancia cortical á expensas de la substancia medular, sin modificaciones de la cápsula y de sus prolongaciones. Cuando es metatípica, además del espesamiento del reticulum, con ó sin aumento en las dimensiones de las células linfáticas, determina el engrosamiento de las prolongaciones capsulares y de la misma cápsula; á veces existe también una verdadera peri-adenitis, que produce adherencia de los ganglios entre sí y con los órganos vecinos.

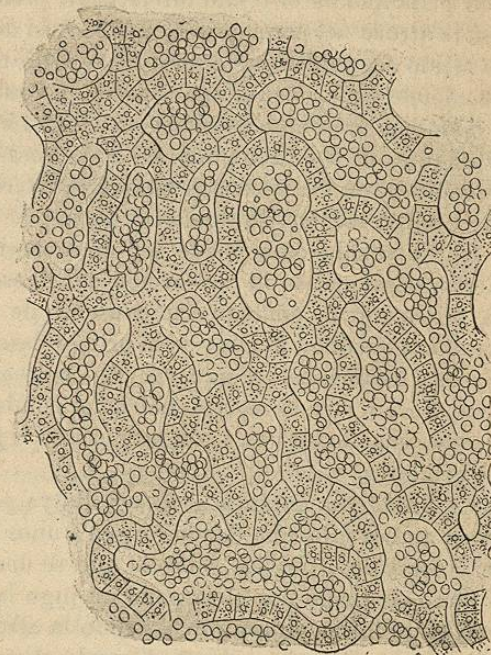
En la primera modalidad, los ganglios están blandos y dan abundante jugo por el raspado; en la segunda, se vuelven más duros y menos ricos en jugo. Su color varía, desde el blanco rosado al rojo. Su volumen y su peso aumentan; adquieren las dimensiones de una nuez, de un huevo y hasta de una cabeza de feto (Trousseau); en conjunto pesan de 2 á 4 kilogramos (Leudet).

En el bazo, así como en los ganglios, la linfadenia se presenta también bajo las dos formas histológicas. Cuando es típica, se extiende á todo el tejido linfoideo del órgano, acentuándose por lo regular en los glomérulos de Malpighi, que llegan á adquirir el volumen de una avellana y hasta de una nuez. Cuando es metatípica, determina, por el contrario, la atrofia de los glomérulos, esclerosando las arterias glomerulares y engrosando los grandes trac-

tus fibrosos y cápsula del bazo. Ya sea la linfadenia pura, ó ya forme la esclerosis parte importante del proceso, el bazo presenta siempre dimensiones exageradas: su longitud de 12 centímetros sube á 20, á 30 y hasta 50; su ancho regular de 5 llega á 10 y á 15; el peso, que en el estado normal es de 195 gramos, oscila entre 1 y 3 kilogramos, y en algún caso ha pasado de 7; la forma suele conservarse; su consistencia está aumentada; su color se vuelve rojo violáceo; con bastante frecuencia se encuentra rodeado por los engrosamientos y adherencias de la periesplenitis.

El intestino delgado, el grueso, el estómago, la faringe, el istmo de las fauces, la lengua y la laringe, que contienen tejido adenoideo, pero que no están compuestos esencialmente de él, como el bazo y los ganglios, son, con menos frecuencia que éstos, el sitio de lesiones linfadenicas.

En el intestino delgado, la linfadenia se presenta bajo tres formas macroscópicas (Gilly): la *foliculo-hipertrófica* está caracterizada por el aumento de volumen exclusivo de los folículos solitarios y de los que se reúnen formando las placas de Peyer; en esta forma ó tipo, las neoplasias no se ulceran, sin más excepción de esta regla hasta el presente, que un solo caso observado por nosotros (1); las formas *hiperplásica*, *difusa* y *neoplásica*, están caracterizadas: la primera, por la producción de placas múltiples y densas, diseminadas á todo lo largo del intestino; y la segunda, por la producción de una sola placa situada casi siempre en el adulto en



Eig. 16. — Hígado leucémico.
Los capilares sanguíneos dilatados contienen, casi exclusivamente, leucocitos.

el duodeno, y en el niño en la última porción del íleon; estas placas, únicas ó múltiples, se desarrollan en la capa linfoidea, del intestino, y tienden rápidamente á ulcerarse. La linfadenia del intestino delgado, cualquiera que sea su forma, no determina nunca la estrechez de este conducto.

Quando el intestino grueso toma parte en las lesiones, los folículos cerrados que le pertenecen, se hipertrofian de un modo notable.

La linfadenia estomacal, acarrea un engrosamiento considerable de la mucosa del órgano, cuya membrana se pliega y arruga tomando el aspecto de las circunvoluciones cerebrales y no tarda en ulcerarse.

La tumefacción, seguida á veces de ulceración, es también efecto de la lin-

(1) A. Gilbert, in Th. Gilly, *l. c.*, p. 403.

fadenia cuando ataca las amígdalas del istmo de las fáuces, la lingual y la faríngea y la mucosa laríngea.

Para que en un órgano se desarrolle la linfadenia, no es condición precisa que el tejido forme parte de su composición normal. Así es que las grandes vísceras, el hígado, los riñones y el pulmón, sin abundar en tal tejido, son con frecuencia asiento de este proceso morboso, presentándose en su parénquima, á manera de nudosidades blanquecinas de consistencia blanda, verdaderos *linfomas*, en cuyo alrededor los elementos anatómicos comprimidos no tardan en atrofiarse y luego desaparecen.

Los testículos, los ovarios, las mamas, se alteran del mismo modo. La lesión principia en el tejido intersticial, produciendo en los testículos, por ejemplo, la atrofia del parénquima, es decir, la de los conductos seminíferos. El nuevo tejido adenoideo suele ser en este sitio típico, salvo en los tubos seminíferos, donde experimenta una especie de condensación (Malassez).

También presentan producciones linfadenicas en las mucosas de la nariz, de la tráquea, de los bronquios; en las serosas, pleuras, pericardio, peritoneo y aracnóides; en los músculos estriados, útero y miocardio; en las aponeurosis, en el tejido celular, los huesos y la piel.

La linfadenia ósea puede ser circunscrita, simulando un osteosarcoma, y difusa, ocasionando la rarefacción del hueso, cuyas areolas se llenan, bien de un tejido rojizo, análogo á la conserva de frambuesa, ó bien de una substancia opaca análoga al pus; en el primer caso, se llama *linfoides* y en el segundo *pioides* (Neumann). Tanto en uno como en otro, los elementos de la médula desaparecen, siendo reemplazados por células embrionarias; la médula entonces es roja, cuando los vasos son numerosos, y gris cuando predominan los elementos celulares.

La linfadenia cutánea se desarrolla ya en el dermis, ya en el hipodermis ó ya en ambos á la vez, dando origen á unos tumores más ó menos voluminosos, de coloración grisácea, sobre la que se destacan unos puntitos rojos, blandos al tacto, y dando por el raspado un jugo lactescente. El tejido linfoideo de la piel, es de forma típica, produciendo la atrofia y la desaparición de las glándulas y de los folículos pilosos. Cuando el proceso es superficial, la epidermis se altera y sus depresiones interpapilares se prolongan y ramifican.

En la leucemia, los vasos capilares se encuentran dilatados y rellenos de glóbulos de la sangre, entre los que figuran en cantidad anómala los leucocitos, tanto que es posible diagnosticar *a posteriori* una leucemia (que no lo fué durante la vida del enfermo) por el simple examen histológico de un tejido vascular cualquiera.

Los órganos abundantemente provistos de vasos, ya se comprende que deben ser, los que más profundamente modifican la leucocitemia. En este caso se encuentran el hígado, el bazo, los riñones y los pulmones.

Los capilares radiados del hígado, más especialmente en su porción periférica, se hallan distendidos y completamente atascados de leucocitos (fig. 16); las células hepáticas están aplastadas en todos sentidos, atrofiadas y englobadas en una masa amorfa y granulosa (Variot) (1). Esta alteración histológica

(1) Variot, Th. Doct., Paris, 1882.—Se ha señalado la posibilidad de lesiones esclerósicas del hígado en la leucemia. En un caso nosotros hemos comprobado las lesiones de la hepatitis nodular.

general de la glándula hepática, entraña desde luego modificaciones físicas fácilmente apreciables; el hígado está hipertrofiado, llegando á pesar 6 y 8 kilogramos y su color se vuelve agrisado ó violáceo.

En los riñones la dilatación y repleción de los vasos por los glóbulos blancos, produce, como en el hígado, la compresión y atrofia de los elementos parenquimatosos (Ollivier y Ranvier) (1).

El obstáculo que á la circulación opone el desmedido aumento de leucocitos, suele llegar hasta el éxtasis completo y á la coagulación.

Además, puede la sangre salir de los vasos, ya sea por la rotura de los capilares, demasiado dilatados, ya sea por la rotura también de los vasos que son asiento de intensa fluxión, compensadora, provocada por la dificultad ó por el éxtasis de la sangre en los contiguos. Así se explican las hemorragias cerebrales (Ollivier y Ranvier) y la existencia tan frecuente de infartos leucocíticos, de verdaderas apoplejías blancas, en el hígado, bazo, riñones y pulmones. Así se explica también la patogenia de la retinitis leucémica (Liebreich), en la que se ven juxtapuestos los focos apopléticos á la repleción y distensión de los vasos retinianos por los leucocitos. Por último, así resultan también las hemorragias intra-pericardíacas, intra-pleurales, las hemorragias intersticiales, las intramusculares y las externas (epistáxis, etc.).

III

DIVERSOS TIPOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DE LA LINFADENIA Y LEUCEMIA

La existencia ó no de la leucemia en el curso de las neoplasias adenóideas, justifica, desde el punto de vista anatomo-patológico, la descripción por separado de una linfadenia simple, que llamaremos *aleucémica*, y de una linfadenia *leucémica*.

LINFADENIA ALEUCÉMICA

Según el sitio inicial de su desarrollo, la *linfadenia aleucémica* presenta diferentes tipos anatómicos, entre los que deben distinguirse el *ganglionar*, el *esplénico*, *intestinal*, *amigdalino*, *óseo*, *cutáneo* y *testicular*.

La *linfadenia ganglionar* es, ó bien *parcial*, no interesando más que un solo grupo ganglionar, por ejemplo, el cervical, el mesentérico ó el mediastínico, ó bien es *generalizada*, comprendiendo á todos los ganglios en conjunto, ó al menos á los principales grupos ganglionares, los del cuello, de la axila, del mediastino, del mesenterio y del ano.

En la tercera parte de casos tarda más ó menos, pero concluyè por determinar la linfadenia esplénica, pudiendo también interesar el intestino, el estómago, el hígado, el peritoneo, los riñones, testículos, mamas, pulmones, pericardio, huesos, músculos, centros nerviosos y la piel.

(1) Ollivier et Ranvier, Nouvelles observations pour servir à l'histoire de la leucocythémie, *Archiv. de physiologie*, 1869, p. 407.—Des mêmes: De l'hémorrhagie cérébrale dans la leucocythémie, *Archiv. de physiologie*, 1870, p. 102.

Histológicamente, la linfadenia ganglionar pertenece con más frecuencia á la variedad metatípica, que á la típica.

La linfadenia esplénica presenta á nuestra consideración dos tipos anatómo-patológicos: el primero, llamado *anemia esplénica* (Strümpell), *esplenomegalia primitiva* (Debove), merece el nombre de *linfadenia esplénica común*, en el sentido de que pertenece á todas las edades; el segundo, al que von Jacksch llama *anemia infantil pseudo-leucémica*, podría titularse *linfadenia esplénica de los niños*.

La *linfadenia esplénica común*, pertenece á la variedad metatípica; en ella el reticulum es más denso, el número de células linfoides menor, las arterias glomerulares están esclerosadas, los glomérulos atrofiados, los tabiques fibrosos y la cápsula más gruesos; en una palabra, hay una verdadera *fibro-adenia* (Banti). Puede ir acompañada de la tumefacción de los folículos intestinales, de la de los ganglios mesentéricos, de la regresión al estado fetal de la médula ósea, y con alguna frecuencia, de la esclerosis hepática.

En la *linfadenia esplénica de los niños*, el bazo adquiere un volumen enorme, conservándose los caracteres normales de su pulpa. Histológicamente, no hay más que una hipertrofia simple de sus elementos, de modo que las grandes células hematopoyéticas que se observan en el bazo fetal, no se encuentran en él multiplicadas. No sucede lo mismo en el hígado, pues Luzet lo ha visto conteniendo, aunque en corto número, elementos enteramente comparables á los del hígado fetal hematopoyético, es decir, grandes células nucleadas polimorfas, destinadas, por la división de los núcleos y protoplasma, á transformarse en glóbulos rojos. La médula de los huesos experimenta, al máximo, las lesiones regresivas del estado fetal.

La *linfadenia intestinal* se presenta en el intestino delgado, bajo los tres aspectos que hemos indicado. La alteración de los ganglios mesentéricos es constante, de modo que se la podía titular *linfadenia mesentérico-intestinal* (Gilly). El intestino grueso y el estómago toman parte, con frecuencia, en el proceso. En la tercera parte de casos, se generaliza la lesión consecutivamente á los ganglios, al bazo y á las demás vísceras.

La *linfadenia amigdalina* tiene marcada tendencia á invadir sucesivamente los tejidos contiguos, comprendiendo pronto, no solo los ganglios vecinos, sino también los apartados, como igualmente el bazo y otros órganos diversos.

La *linfadenia ósea* permanece ó pura, ó aislada hasta la muerte; cítanse en apoyo de este aserto las observaciones de Fede, Pepper, Cohnheim y Zenker.

En algunos otros casos, ha coexistido con la lesión principal una ligera hipertrofia del bazo y algunas producciones neoplásicas de poca importancia (Wood).

Tampoco falta algún hecho de *linfadenia ósea*, determinando desde el principio alteraciones múltiples ganglionares, esplénicas y viscerales.

La *linfadenia cutánea* ó *micosis fungoide* se manifiesta bajo la forma de tumores, más ó menos numerosos, precedidos ó no de eczema seco ó de ampollas liquenoides. En esta variedad, los ganglios, por lo regular, se hipertrofian, pero eso suele ser pasajero (Gillot). Los demás órganos, en particular el bazo, quedan inmunes (?).

La *linfadenia testicular* ataca á los dos testículos, transformándolos en ma-

sas ovóideas, de consistencia elástica, y presentando al corte una superficie uniformemente grisácea y muy pobre en jugo. Suele respetar el epidídimo, ó si le comprende, es secundariamente. Se generaliza con rapidez á los ganglios, al bazo, á las vísceras, á los huesos, al tejido celular y á la piel.

LINFADENIA LEUCÉMICA

A los varios tipos anatómo-patológicos de la linfadenia simple, corresponden otros tantos de linfadenia leucémica.

Solo se exceptúa la linfadenia testicular, que hasta el presente no se ha observado más que en estado aleucémico. La cifra mayor de leucocitos, observada en esta forma morbosa, es la señalada por Du Castel en un enfermo de Monod y Terrillon: ascendía á 19,350. En el mismo enfermo el número de glóbulos rojos bajó á 2.967.090, de modo que la proporción de los leucocitos era á la de los hematíes, como 1 es á 153. Relativamente, pues, la cifra de los leucocitos era casi el doble.

Pero se sabe, después de los trabajos de Hayem y de su alumno Alexandre, que las neoplasias carcinomatosas y sarcomatosas son susceptibles de determinar una leucocitosis más ó menos notable, que puede elevar el número de los leucocitos hasta 70.000; de modo que, como no pasen los leucocitos esta cifra ó presenten las reacciones de Ehrlich, no podrá tomarse el caso como leucemia.

Entre los tipos de linfadenia leucémica, hay tres que son sumamente raros. Tales son la *intestinal*, la *amigdalina* y la *cutánea*.

La historia de la *linfadenia intestinal leucémica* no posee más que dos observaciones, una ya antigua, de Behier, y la otra más moderna, de Rendu. En la primera, la lesión del intestino se refería al tipo folículo-hipertrófico, y en la segunda, al tipo neoplásico. En la una, se pudo reconocer la leucemia en el vivo, mientras que, en la otra, solo se pudo determinar en el cadáver. Hase reprochado á estas observaciones, el silencio que guardan acerca del estado de la médula ósea. El mismo reproche debe dirigirse á los contados casos que se citan en apoyo de una *linfadenia amigdalina leucémica*.

Con respecto á la *linfadenia cutánea leucémica*, no se le atribuyen más que tres hechos debidos á Philippart, Nachter y Kaposi. El último publicado con el título de *linfodermia perniciosa*, es muy concluyente. La dolencia principió por las lesiones cutáneas, después se interesaron los ganglios y el bazo, y por último, apareció la leucemia. La autopsia puso de manifiesto que los neoplasmas cutáneos se habían desarrollado en el hipodermis, que los ganglios llegaron á ser bastante voluminosos y que el peso del bazo era cuatro veces superior á la cifra normal; que la médula de los huesos de un color grisáceo, había retrocedido al estado embrionario, y, por último, que las pleuras y los pulmones se encontraban plagados de nudosidades linfadenicas.

Las formas más comunes de la linfadenia leucémica son: la *mielógena*, la *esplénica* y la *ganglionar*.

Según Neumann, en la mayor parte de los casos, si no en todos, las lesiones de la linfadenia leucémica, comienzan siempre por la médula de los huesos. De este modo, la *linfadenia ósea leucémica* sería el tipo más frecuente de