

La histología de los tumores nerviosos ⁽¹⁾

por el doctor

P. del Río Horteiga

Director del Instituto Nacional de Oculología

INTRODUCCIÓN

Se ha enriquecido mucho en los últimos años la literatura referente a los tumores propios del sistema nervioso, mas el tema dista mucho de hallarse agotado. La aplicación de nuevas técnicas histológicas ha permitido ya evidenciar importantes estructuras y discernir los tipos neoplásicos más característicos; pero hay todavía blastomas abundantes con fisonomía imprecisa, propicios a interpretaciones muy variadas, que, no obstante los múltiples estudios que han suscitado, son fértil motivo de discrepancia entre los histopatólogos. Estos suelen coincidir en lo puramente descriptivo de aquello que se les muestra ostensiblemente, más o menos falsado por la técnica; pero no en lo conceptual, y a menudo enjuician de diverso modo estructuras y formas celulares, planteando problemas, como el de la histogénesis, del mayor interés.

No ofrece duda alguna que para llegar a pleno conocimiento de la estructura variadísima que ofrecen los blastomas dependientes del sistema nervioso, ya de la profundidad, ya de la superficie de sus órganos, se precisa conocer la procedencia y la

evolución morfológica de sus células, pues si estos datos son inseguros y no puede darse interpretación justa a la forma celular y a cada tipo neoplásico, tampoco es posible hacer una sistematización sólidamente fundada.

No existen dudas hoy respecto a la histogénesis de los tumores que tienen origen en el espesor del tejido nervioso a expensas de los elementos propios de su parénquima: células nerviosas y neuróglías; pero si las hay, y de suma importancia, respecto a los tumores que se originan en las cubiertas nerviosas, cuya interpretación histogenética está en litigio. De aceptarse la concepción francesa de que los elementos meníngeos, de igual modo que los endoneúricos, son de estirpe ectodérmica y corresponden a una especie de glia, o mantenerse la concepción clásica, casi universalmente admitida, de la categoría mesodérmica de las envolturas nerviosas, el concepto fundamental de los tumores engendrados en ellas y de los gliomas genuinos ha de cambiar esencialmente.

El problema de la histo y citogénesis de los blastomas del sistema nervioso requiere solución perentoria, pero no es el único que en la hora presente atrae la atención y demanda esclarecimiento. Tanto en lo que respecta a los tumores del parénqui-

(1) Extracto de las notas taquigráficas de la conferencia.

ma nervioso como a los que arraigan en las meninges y en las envolturas de los nervios, hay opiniones discrepantes respecto a la caracterización y definición histológica de cada variedad y subvariedad y a la denominación más adecuada para cada una de ellas.

La sistemática de los blastomas del sistema nervioso dista mucho de estar correctamente orientada en todas sus partes, y la nomenclatura que forzosamente hemos de usar para comprendernos es demasiado prolija, con frecuencia arbitraria o impropia, y a menudo individualista. Por el desdichado concurso de todos, el léxico referente a los tumores del sistema nervioso es de una riqueza y un barroquismo sorprendentes, pero casi incomprensible para muchos. Basado en la histogénesis, en la estructura y en la localización, carece en absoluto de unidad y armonía. Creado a veces por investigadores poco expertos en histopatología general, no se sujeta a las normas que en ella rigen. Aplicado en ocasiones presurosamente, sugerido por apariencias y no por evidencias morfológicas, sufre a menudo rectificaciones. Si a esto se añade la dificultad frecuente de hallar correspondencia precisa entre el tipo neoplásico y el nombre o nombres que se le aplica, se comprenderá la razón de que, pese a las valiosas aportaciones hechas en el último decenio, los blastomas del sistema nervioso no han logrado salir del dominio de los especialistas, por hallarse envueltos en un claroscuro dañoso para su conocimiento. Tipos neoplásicos absolutamente iguales son juzgados de modo diferente y designados de diverso modo. Véase, por ejemplo, en la literatura, de cuántas interpretaciones son objeto los tumores formados por células embrionarias del tipo de los llamados por Bailey y Cushing medulloblastomas.

Tanto va complicándose el asunto, a fuerza de querer esclarecerlo, que quienes tienen hoy la pretensión de adquirir algunas nociones sobre los tumores del sistema nervioso central y periférico han de constreñirse a conocer la doctrina sustentada por una escuela o por un investigador, desdeñando todo lo demás. Y hasta tiene sus riesgos este proceder, por cuanto en el período de ensayos, tanteos y rectificaciones que atravesamos, es frecuente el cambio de criterio, sin que se vea claro muchas veces el porqué de la mudanza.

Resulta, pues, que el momento actual se caracteriza, en lo que atañe a los tumores del sistema nervioso, por un meritorio afán de escudriñarlos mediante el empleo de nuevas técnicas, en especial de las de impregnación metálica; por un propósito de descubrir y relacionar los diversos aspectos celulares y textiles, seguido de un intento más o menos feliz de simplificar conceptos y crear neologismos capaces de evocarlos con exactitud; en fin, por una flexibilidad de criterio unida a un deseo de superación.

Esto no obstante, el problema que nos ocupa no se halla resuelto a gusto de todos ni de ninguno. De aquí que al observar ciertos blastomas se vacile al interpretar su naturaleza, al hacer su diagnóstico histológica y al formar juicio pronóstico; es decir, al resolver tres enigmas fundamentales para el neurocirujano. El asunto tiene por ello el preciso interés para que impulse a reducir a fórmulas simples y concretas el problema de los tumores del sistema nervioso.

Esto no es posible sin mejorar y facilitar, ante todo, la técnica. Dispónese hoy de métodos de teñido a base de sales áuricas y argénticas llenos de posibilidades diagnósticas. Pero estos métodos, no siempre bien manejados, aplicados con frecuencia a material fijado y conservado inadecuadamen-

te, malogrados por ignorancia de las técnicas originales o por el empleo de variantes que las empeoran y suplantán, son, en cierto modo, responsables de muchos errores actuales, principalmente del de creer que lo que con ellos no es visible, no existe. Sin embargo, su empleo sistemático, siempre en igualdad de condiciones, puede suministrar los *tests* característicos de cada tipo neoplásico y hacer posible su definición histológica y resumirla en la voz más significativa. Esta palabra, no obstante, carecerá de valor absoluto, ya que los blastomas aparentemente más distanciados por sus células y por su arquitectura están unidos por transiciones y son frecuentísimos los tipos con estructura mixta en los que, más que el nombre preciso, importa conocer y expresar la tendencia a la madurez, a la atipia, etc., de las células, dato esencial para el pronóstico.

En su reciente estudio sobre los tumores de los centros nerviosos y de los nervios periféricos, Roussy y Oberling expresan la necesidad de llegar a la unificación internacional de la nomenclatura y, en tanto llega, consideran más ventajoso ofrecer imágenes que dar nombres. Suscribimos enteramente las palabras de los sabios citados: "La nomenclature des tumeurs n'est pas fixée. On emploie des termes différents pour désigner les mêmes tumeurs et parfois les mêmes mots pour désigner des tumeurs différents, de telle sorte que le lecteur de certains mémoires, qui ne sont pas illustrés de bonnes figures, n'arrive pas toujours à savoir exactement de quoi il est question."

CONTENIDO Y DIVISIÓN DEL TEMA

El enunciado de este estudio obliga a tratar en él de un conjunto heterogéneo de

tumores primitivos que comprende los siguientes grupos:

I. Los que derivan de los repliegues coroideos, de la glándula pineal y de evaginaciones homólogas del diencéfalo originadas durante el desarrollo embrionario.

Aunque anatómicamente son muy semejantes la epífisis y los plexos coroideos, se asemejan sus neoformaciones en la estructura organoide que adquieren a consecuencia de la participación en ella de parénquima y estroma vasculo-conjuntivo.

Roussy y Oberling (1931) hacen un grupo de los tumores epéndimo-coroideos, dividiéndole en seguida para hacer su descripción. Pero los blastomas dependientes del epéndimo encajan mejor entre los gliomas, puesto que pertenecen al parénquima de los centros nerviosos y están constituidos por un gliopitelio con tendencia a evolucionar en sentido glial. Roussy y Oberling reconocen la categoría neuróglia del revestimiento endimario; pero hallándole parecido con el epitelio de los plexos coroideos, prefieren asociar en un grupo a los blastomas de ambas procedencias.

A juicio nuestro, sin embargo, es más lógica la asociación de los tumores coroideos y epifisarios porque derivan de formaciones extraparenquimatosas del cerebro, se forman de repliegues del neuroepitelio y poseen estructuras netamente epiteliales o con reminiscencias epiteliales de ordinario muy semejantes y a veces con caracteres intermedios.

Bailey y Cushing asocian los pinealomas a los gliomas. La distinción, empero, de ambos géneros de tumores, que teóricamente es fácil, en la práctica no ofrece tampoco grandes dificultades.

II. Los tumores que se desarrollan en el espesor de los órganos encefalo-medulares y en el aparato visual que es prolongación del cerebro. Son los tumores propios

del tejido nervioso y están constituidos por evolución, en sentido ganglionar y neuróglia, de elementos derivados del epitelio neural, que se presentan bajo multitud de formas embrionarias, de transición y adultas. Son los tumores propiamente parenquimatosos, ya que, en rigor, el parénquima del tejido nervioso está representado por neurocitos y gliocitos. La microglia pertenece al estroma como elemento mesodérmico y es incapaz de formar tumores. No existen, pues mesogliomas y el grupo comprende solamente tumores de estirpe neuróglia y de estirpe nerviosa.

III. Los tumores que radican en el gran simpático, pero no todos los posiblemente derivados de simpatogonias, sino aquellos que evolucionan en sentido propiamente nervioso y presentan estructuras más o menos aproximadas a las formaciones simpáticas ganglionares en sus diversas fases de desarrollo y con predominio de elementos indiferenciados o diferenciados.

IV. Los tumores engendrados en las raíces nerviosas y en los nervios periféricos a expensas de células intersticiales o de células parenquimatosas, según la interpretación que se haga de los elementos neoplásicos. De admitirse el carácter neuróglia de las células de Schwann, homologadas por Río-Hortega, a la oligodendroglia, y probarse que de su proliferación resultan neurinomas y neurofibromas de Recklinghausen, estos blastomas serían gliomas periféricos, como admiten Lhermitte y Leroux y apoya la escuela francesa. De comprobarse, por el contrario, que tales tumores se originan a expensas de elementos peri o endonúricos de estirpe mesodérmica, serían fibroblastomas, como piensa Mallory y cree la escuela americana.

En este grupo caben también los disem- briomatosos neuromas plexiformes y los

tumores no blastomatosos formados por crecimientos regenerativos atípicos de fibras nerviosas seccionadas, acompañados de proliferaciones celulares.

V. Los tumores originados en las cubiertas meníngicas por proliferación de sus células propias o por neoformaciones vasculares. Admitida la equivalencia de la leptomeninge y del perineuro, los tumores de ambas formaciones deben ser teóricamente homólogos y ofrecer estructuras más o menos semejantes. También los tumores meníngicos, según las ideas sustentadas por Oberling sobre los meningoblastos, podrían caer en el vastísimo grupo de los gliomas.

VI. Los tumores que proceden de hiperplasias del parénquima glandular de la hipófisis y de gérmenes epidérmicos dislocados e invaginaciones parahipofisarias de la bolsa de Rathke. De estos tumores corresponden solamente a blastomas del sistema nervioso los de la región infundibular y lóbulo posterior de la hipófisis, y de ellos nos ocuparemos dejando aparte los dependientes del conducto hipofisario que se desarrollan a menudo en el espesor del esfenoides.

Son abundantes las monografías publicadas recientemente respecto a cada uno de los grupos enumerados y a sus más importantes variedades neoplásicas, cuyo análisis haremos en los capítulos respectivos. Pero el estudio monográfico completo de los tumores del sistema nervioso no ha sido hecho todavía con la amplitud que precisa. Todas las publicaciones son fragmentarias y no siempre conexas, puesto que las técnicas en que se fundan son a menudo diferentes y el criterio que las informa es también variable. El Congreso Neurológico de Berna (1931) ofreció magnífica oportunidad para que dos sabios franceses, Roussey y Oberling, y otros dos americanos,

Bailey y Penfield, estudiaran, respectivamente, la clasificación de los tumores del sistema nervioso central, su diagnóstico histológico y los tumores de las cubiertas nerviosas. En estos magníficos estudios; en los de Cushing y Bailey; en los de Bailey, Penfield, Kernohan, Verhoeff, Grinker, Bielchowsky, Masson y Bailey, que figuran en el libro de Penfield, "Cytology and cellular pathology of the nervous system"; en la última descripción de Roussy y Oberling del "Atlas du Cancer", y en innumerables monografías y estudios fragmentarios, obtendremos los datos para este informe, en el que la parte crítica irá vinculada estrechamente a nuestras observaciones personales. Estas, recogidas ya en parte en dos extensas monografías sobre "Meningeoxoteliomas" y "Gliomas y paragliomas", han sido considerablemente ampliadas en el copioso material que debemos a

la generosidad del gran neuro-cirujano francés Dr. Clovis Vincent, a quien guardamos el mayor agradecimiento.

CLASIFICACIÓN

Los tumores que afectan al sistema nervioso serán divididos, según lo dicho, en seis grupos:

- I. *Tumores de los órganos anejos al cerebro.*
- II. *Tumores del parénquima nervioso.*
- III. *Tumores del gran simpático.*
- IV. *Tumores de los nervios periféricos.*
- V. *Tumores de las cubiertas encefalo-medulares.*
- VI. *Tumores de la hipófisis y tracto hipofisario.*

I - Tumores de los órganos anejos al cerebro	}	Tumores de los plexos coroides	}	Papiloma	
				Epitelioma	
				Quistes	
	}	Tumores de estirpe epifisaria	}	Pineoblastoma	
				Pineocitoma	
II. - Tumores del parénquima nervioso	}	Tumores de estirpe neuróglia	}	Glioblastoma	
					heteromorfo
					isomorfo
				Oligodendrocitoma	
				Astroblastoma	
	}	Astrocitoma	}	fibroso	
				protoplásmico	
	}	Glioepitelioma	}	Neuroblastoma	
		Tumores de estirpe nerviosa		Neurocitoma	
III. - Tumores de estirpe simpática.	}	Simpatogonioma	}		
		Simpatoblastoma			
		Simpatocitoma			
IV. - Tumores de los nervios	}	Pseudoneuromas	}	Neurinoma	
					Neurofibroma
					Neuroma plexiforme
	}	Neuromas	}	Neuromas fasciculados	

V. - Tumores de las cubiertas encefalo-medulares	Exotelomias	{	Difuso	}	
			Laminar		
	Sarcomas Melanomas	{	Lobular	}	
			Psamomatoso		
Angiomas	{	Hemanglioblastomas	}	Angioma	
		Neoformaciones vasculares del cerebro			Telangiectásico Angioma venoso Angioma arterial
VI. - Tumores hipofisarios	Adenomas	{	cosinófilos	}	
			basófilos		
	Epiteliomas	{	adamantinoma	}	
			carcinoma		
Teratoma	{		}		

Esta ordenación no es caprichosa, puesto que se inicia con los tumores epiteliales de tipo coroideo que enlazan con los epifisarios, como éstos a su vez con los del grupo gliomatoso; sigue con los tumores de estirpe nerviosa propios de los centros y del gran simpático; continúa con los tumores de los nervios y sus envolturas, que se relacionan con los de las membranas meníngicas, y acaba con los tumores más alejados de la serie: los que derivan del tracto hipofisario.

I.—TUMORES DE LOS ORGANOS ANEXOS AL CEREBRO

1.º Los blastomas con estructuras coroideas reconocen dos orígenes: a) hiperplasia de las vellosidades propias de los plexos, que se manifiestan en tumores intraventriculares; b) desarrollo de repliegues epiteliales aberrantes y ectópicos, de origen embrionario, que se manifiesta en tumores de la base y aun de la convexidad del cerebro.

Son blastomas papilomatosos que en el curso de su evolución adoptan formas epi-

teliomatosas y sufren metaplasias en sentido epidérmico y hasta queratinizaciones intensas. Ofrecen aspectos benignos y malignos, consistiendo estos últimos en cancerización difusa de las meninges, propagación al neuroeje y metástasis.

2.º Los tumores de estirpe epifisaria se forman por hiperplasia glandular o por desarrollo de gérmenes paraepifisarios aberrantes y adoptan estructuras organoides semejantes a las de la glándula pineal en estado generalmente embrionario. Una trama conectivo-vascular divide en lóbulos al tejido neoplásico que contiene pineoblastos o pineocitos abundantes y, eventualmente, escasos gliocitos. Las formas histológicas inmadura (*pineoblastoma*) y madura (*pineocitoma*), rara vez puras, muestran fenómenos de evolución lenta, son circuncritas y de atenuada malignidad.

1.º TUMORES DE LOS PLEXOS COROIDEOS

Las formas principales de los tumores coroideos son dos: la papilomatosa, benigna, y la epiteliomatosa, maligna. Según Roussy y Oberling, son superponibles a los tumores de los órganos glandulares.

Los *papilomas*, como hemos dicho, exageran la disposición anatómica de los plexos por hiperplasia papilar exuberante. En los cortes aparecen las vellosidades seccionadas en múltiples sentidos y con aspecto polimorfo, como masas de tejido conjuntivo laxo o denso, arborescentes e irregulares, redondeadas por la sección, revestidas de una sola capa de células cuboides o prismáticas con protoplasma claro, núcleos ovales y raros signos de división. Esta estructura ha sido comparada a los corioepiteliomas. En algunos casos las células aparecen hinchadas, redondeadas, sesiles con aspectos poliestratificados.

Dos formaciones existen paralelas en estos tumores: la epitelial y la vasculo-conjuntiva. La asociación de ambas se reconoce siempre, y hasta en los casos en que la ordenación celular se pierde y los cordones se ramifican prolijamente o forman espesas masas, es visible un estroma de septos conjuntivos separando a los cordones y nidos celulares.

Los *epiteliomas* coroideos se caracterizan por la mayor viveza de la proliferación celular, que se manifiesta en el aumento de planos revistiendo a las papilas y en la formación de cordones macizos irregulares que a veces invaden el tejido cerebral y se infiltran siguiendo a los vasos. Los aspectos histológicos son de cordones y lóbulos o de masas confluentes, más o menos compactas, recorridas por vasos y tractos conjuntivos.

En las masas neoplásicas, las células, que a veces muestran conjuntos que recuerdan a los hipernefomas, pueden ser claras y abultadas, poliédricas por compresión, con escasos indicios de crecimiento activo y con algunos signos de degeneración (picnosis, vacuolización, edema). Estos *epiteliomas* son relativamente ra-

ros habiendo señalado casos Koerner, Bielschowsky, Zand, etc.

La transformación en sentido epidérmico malpighiano, ha sido señalada por Boudet y Clunet, Letterer, Bertrand, Roussy y Oberling, etc. En estos tumores, las células se estratifican, se hacen poliédricas y diferencian en su protoplasma típicas epiteliofibrillas que forman puentes intercelulares. La epidermización es a veces tan completa, que el epitelio llega a queratinizarse en grado variable.

La interpretación de estas formas, dada por Boudet y Clunet es como un fenómeno de metaplasia y una regresión al tipo ectodérmico primitivo.

Además de los tumores descritos pueden formarse en los plexos coroideos quistes de los que Bass ha hecho un estudio en 1933. Según Bass, los quistes glómicos del plexo venoso no son relativamente raros; sin embargo, cita solamente dos casos conocidos. Entre los pequeños quistes están los edematosos. A veces encierran corpora arenacea; otras, masas coloideas (Wallmann), y otras, colessterina (Stern y Lewy).

2.° TUMORES DE ESTIRPE EPIFISARIA

Las imágenes histológicas que aparecen en diferentes publicaciones corresponden en su mayor parte a tumores en los que dominan elementos muy poco diferenciados, no diseminados uniformemente, sino con tendencia a acumularse en masas redondeadas, alargadas o irregulares, que tienen justa correspondencia con la disposición alveolar del tejido conjuntivo. En bastantes casos alternan áreas provistas de pequeños elementos muy apretados con otras formadas por células mayores, más espaciadas y en estado de semidiferenciación. Esto indica que la tendencia a diferen-

ciarse no se manifiesta de manera uniforme, de lo que resultan diversas apariencias histológicas que en esencia se reducen a dos tipos teóricos rara vez puros: el pineoblastoma y el pineocitoma.

El *pineoblastoma* muestra una arquitectura comparable, según estudios de Globus y Silbert y Río-Hortega, a la pineal del embrión: una masa extensa de células de aspecto linfocitario que forman acúmulos irregulares. Estos elementos tienen núcleos redondos y protoplasma exiguo que esboza tenues expansiones. Para que éstas sean más visibles, se precisa que haya comenzado la diferenciación celular.

En algunos tumores existen partes con arquitectura netamente epitelial, caracterizada por la formación de largas series o alineaciones de células cuboides, que recuerdan la disposición del epitelio originario. Este epitelio pierde poco a poco sus rasgos al formar agrupaciones irregulares o redondeadas, pequeñas y grandes, y al tomar apariencias lobuladas por la interposición de la trama conjuntiva.

La lobulación se acusa muchas veces por los propios acúmulos celulares, sin precisarse la tinción del estroma; pero otras veces la masa celular aparece tan densa, que sólo son apreciables sus lobulillos en las coloraciones selectivas del conectivo que muestran su disposición alveolar.

Los *pineocitomas* corresponden a la estructura más diferenciada y muestran, según las descripciones de Bailey y Kux, células con núcleos relativamente grandes que encierran uno o dos nucleolos y escasa cromatina. El citoplasma voluminoso, en cuyo interior señalan Bailey y Cushing la presencia de centriolos alargados, es finalmente granular y posee algunas prolongaciones puntiagudas o claviformes que se entrelazan en plexo.

Globus y Silbert han visto casos de es-

tructura mixta con zonas provistas de grandes células epitelioideas con núcleos vesiculosos y zonas de elementos linfoides; es decir, disposiciones intermedias en mosaico.

Hemos ya manifestado la existencia de elementos neuróglícos genuinos en los blastomas de estirpe epifisaria.

En los pineocitomas existe idéntica participación del tejido conjuntivo que en los pineoblastomas, y la misma disposición lobulada. En el estroma han sido descritos núcleos alargados pertenecientes a elementos conjuntivos, células linfoides y plasmáticas. Globus y Silbert señalan la presencia de células gigantes multinucleadas, como de cuerpos extraños, y Río-Hortega ha puesto de manifiesto elementos macrofágicos de tipo microglial.

Según lo dicho, los tumores de estirpe epifisaria son de fácil diagnóstico microscópico cuando se comprueba en ellos: a) una disposición más o menos lobulada; b) un armazón conjuntivo formado de fibras finas de precolágena diseñando alvéolos y segmentando al tejido en masas grandes y pequeñas; c) masas celulares linfocitoides o epitelioideas con escaso protoplasma expansional; y d) elementos neuróglícos intersticiales en pequeña cantidad.

II.—TUMORES DEL PARENQUIMA NERVIOSO

Hecho el estudio separado de los tumores coroideos y epifisarios, los blastomas propios de los centros nerviosos quedan reducidos a aquellos que radican en su propio parénquima y que corresponden a los conceptos clásicos de glioblastoma y glioma, neuroblastoma y ganglioneuroma. Hay entre ellos formas histológicas cuya interpretación nerviosa o neuróglíca no presenta dudas; pero las hay también in-

tgradadas por células con rasgos específicos mal acusados, que tan pronto parecen inclinarse del lado nervioso como del neuróglia y que, por ello, son propicios a discrepancias de interpretación.

Los dos géneros, bien definidos, de gliomas y neurocitomas parecen, pues, tener entre sí un grupo indefinido de blastomas con caracteres intermediarios, formados por elementos bipotenciales indiferenciados o por asociación de células de estirpe nerviosa y neuróglia, poco diferenciadas. Este grupo, que podría estar formado por los *meduloblastomas* de Bailey y Cushing, o por los *neuroespongiomas* de Roussy y Oberling, es, sin embargo, artificioso y durará tanto como los investigadores tardan en captar los más sutiles rasgos nerviosos y neuróglia que definan a los elementos neoplásicos.

No hay otros argumentos para describir conjuntamente los tumores de estirpe nerviosa y neuróglia que la dificultad de diferenciarlos en sus formas embrionarias. Por ello, muchos autores, desde Bailey y Cushing, estudian mezclados los neuroepiteliomas, neuroblastomas y ganglioneuromas; los meduloepiteliomas, espongioblastomas, astroblastomas, astrocitomas y oligodendrogliomas y los tumores de estirpe epifisaria y coroidea.

Para asociar en un mismo grupo a todos estos tumores se ha tenido en cuenta la procedencia común de un solo tronco: el epitelio medular primitivo, cuya evolución ha sido seguida minuciosamente, en sus interpretaciones teóricas, por Bailey y Cushing, Schaffer, Globus, Río-Hortega, etc.

Efectivamente, el epitelio neural da origen mediante repliegues especiales a los órganos anejos al cerebro (plexos coroideos y glándula pineal), y mediante evolución de sus células pluripotenciales, a la serie nerviosa y a las tres ramas de la serie neu-

róglia (oligodendroglia, astroglia y gliopitelial endimaria).

Los elementos neuronales y neuróglia asociados en los centros participan muy diversamente en la génesis de neoplasias, como corresponde a su diferente capacidad de división, ya que el neuroblasto la pierde precozmente en tanto que el glioblasto la conserva mucho tiempo.

Los dos componentes fundamentales del parénquima nervioso: el neuroblasto y el glioblasto embrionarios, y el neurocito y el gliocito adultos, aparecen en los tumores de las estirpes nerviosa y neuróglia.

Entre los gliomas, como blastomas formados por células neuróglia en todas sus formas y en todos sus grados de evolución, es preciso reconocer, de menor a mayor diferenciación, glioblastomas, oligodendrocitomas, astroblastomas, astrocitomas y gliopiteliomas, a los que se reducen, en último término, todas las formas histológicas descritas en la literatura.

Entre los tumores de estirpe nerviosa hay también los que corresponden al estado embrionario (neuroblastomas) y los que corresponden al estado adulto (neurocitomas).

1.º TUMORES DE ESTIRPE NEURÓGLIA

Son blastomas constituidos por gliocitos, que reproducen atípicamente los caracteres de la neuroglia bajo diversas formas y en diferentes estados evolutivos. Sólo en algunos de ellos aparecen reproducidos los elementos neuróglia con sus formas específicas en estado de completa diferenciación. La mayor parte están formados por células embrionarias o en trance de metamorfosis, pudiendo encontrarse en ellas todas las fases que median entre el corpúsculo indiferenciado (espongioblasto primitivo) del epitelio medular y los astrocitos y oligoden-

drocitos maduros. Por ello se requiere basar su estudio en la histogénesis, a ejemplo de Bailey y Cushing, Schaffer Carmichael, Globus, Rio-Ortega, etc.

Los gérmenes gliomatosos son, a juicio nuestro, de tres categorías: 1.ª, elementos paralizados inmediatamente por debajo del epitelio neural sin más diferenciación que la pérdida de sus caracteres epiteliales; 2.ª, elementos alejados del neuroepitelio que se desprendieron de él, emigraron y se localizaron en lugares diversos conservando su estado primitivo o su incipiente diferenciación, y 3.ª, invaginaciones anómalas del neuroepitelio que quedaron enclavadas en el espesor del parénquima nervioso.

Todas estas células que interrumpieron la evolución precozmente conservando en latencia su fuerza germinal, pueden salir del letargo, entrar en división copiosa y desordenada y continuar su evolución atípica engendrando gliomas.

Los glioblastomas y oligodendrocitomas en todas sus formas, ricos en células, serían resultado de la proliferación activa o moderada de elementos con nula o pobre capacidad de diferenciación. Los astroblastomas y astrocitomas, relativamente pobres en células, procederían de elementos, tal vez diseminados, con rebajada capacidad de proliferación y paralela tendencia a diferenciarse morfológica y estructuralmente.

En los gliomas destaca sobre todo un polimorfismo (difícil de condensar en unos cuantos tipos histológicos) que depende tanto de las células principales como de las que se asocian a ellas en la trama. Las formaciones conectivovasculares hacen cambiar también la fisonomía de los blastomas, por influir bastante en la evolución de los elementos gliomatosos.

Estos tienen variable tendencia a dividirse y diferenciarse y unas veces conservan en sucesivas generaciones los caracte-

res originarios, otras evolucionan pausadamente hasta la fase glioblástica y astroblástica, y otras llegan al término de la evolución astrocítica.

Por esto, hay tumores con estructura uniforme, y los hay polimorfos, donde se reúnen astroblastos, astrocitos y oligodendrocitos. Unas veces, todas las células llevan idéntico ritmo en la evolución y otras cada una sigue compás diferente.

En estas diferencias parecen jugar papel preponderante los vasos, ya que las primeras diferenciaciones se efectúan alrededor de ellos. Los glioblastos dirigen a las paredes vasculares prolongaciones citoplásmicas, irradiando en forma de corona y formando sistemas o asociaciones gliovasculares.

La relación con el conectivo perivascular parece motivar unas veces el desarrollo protoplásmico de las células, que se hacen astroblastos y astrocitos, y otras veces su madurez por diferenciación fibrilar del citoplasma.

Es de regla que los glioblastos, astroblastos, astrocitos y oligodendrocitos blastomatosos presenten anomalías morfológicas y estructurales; pero hay tumores en que tales atipias se exageran de modo que se esfuman por completo los caracteres específicos de las células. Son los glioblastomas heteromorfos o multiformes donde las células difieren de los glioblastos ordinarios en la forma, volumen, relación nucleoplasmática, estructura y modo de división.

Estas atipias son expresión de una exagerada actividad de crecimiento, que se manifiesta en blastomas con tendencia invasora, singularmente malignos, ya que el concepto de la *malignidad histológica* de los gliomas se basa en el heteromorfismo, las monstruosidades celulares, la falta de diferenciación, las anomalías de división, la tendencia infiltrativa y la facultad

de autodestrucción. Por el contrario, el concepto histológico de *benignidad* se apoya en el isomorfismo, la presencia de células típicas, la tendencia a sistematizarse, la evolución morfológica y la diferenciación estructural que lleva a la madurez.

Clasificación.

En opinión nuestra, la sistematización no es artificial si se basa en la evolución gradual de los elementos neoplásicos, y es necesaria para la doctrina general de los gliomas, puesto que gracias a ella podemos comprender la relación de los tipos histológicos más desemejantes.

Los espongioblastos neuróglícos (glioblastos) del epitelio medular, si se desplazan forman astrocitos y oligodendrocitos, y si permanecen *in situ*, forman el gliopitelio endimario. Hay, pues, una forma inicial y tres tipos finales de elementos neuróglícos como base para la clasificación de los gliomas en *glioblastomas*, *oligodendrogliomas*, *astrocitomas* y *gliopiteliomas*.

Ahora bien: en la fase glioblástica no son visibles diferencias entre los gérmenes de astrocitos y oligodendrocitos, por lo que en los glioblastomas no puede hacerse la distinción. Existe, pues, como principio de la serie, un tipo neoplásico sumamente embrionario, del que por evolución gradual puede pasarse a las formas primitivas de la serie astrocítica y de la serie oligodendrocítica.

Entre los glioblastomas hay unos con elementos *isomorfos* que siguen una evolución típica, y otros con elementos *heteromorfos* que evolucionan de manera extremadamente atípica. Las dos variedades, isomorfa y heteromorfa, aunque con puntos de relación, precisan estudiarse separadamente.

El primer avance en la evolución celular hacia la madurez está representado por

dos tipos neoplásicos: el *oligodendrocitoma* y el *astroblastoma*: aquél constituye una forma final y éste una forma de tránsito. Las células, antes de convertirse en astrocitos se hacen astroblastos y con frecuencia no evolucionan más y perduran en la fase intermedia, por lo que hay *astroblastomas* con fisonomía histológica bien acusada.

El término de la diferenciación celular corresponde a los *astrocitomas*, en los que se reproducen atípicamente los astrocitos protoplásmicos y fibrosos, siendo frecuentes las formas de transición.

Finalmente, el tercer tipo neuróglíco, el endimario, forma tumores con menor frecuencia y aparece en una categoría de *gliopiteliomas* no suficientemente precisa, en parte envuelta en el concepto de endimomas, que más bien corresponden a glioblastomas.

Nuestro análisis recaerá, según lo dicho, sobre estos grupos de gliomas:

- A. Glioblastoma: a) heteromorfo; b) isomorfo.
- B. Oligodendrocitoma.
- C. Astroblastoma.
- D. Astrocitoma: a) protoplásmico; b) fibroso.
- E. Gliopitelioma.

A. Glioblastoma

Caben bajo esta denominación los blastomas formados por células real o aparentemente inmaduras, cuyos caracteres van de la forma propia del espongioblasto primitivo a la del astroblastoma.

Son blastomas bastante frecuentes con arquitectura polimorfa, que justifica múltiples interpretaciones, y que han sido descritos con diversos nombres.

Se presentan los glioblastomas bajo dos formas principales bien definidas: la llamada *polar* o *unipolar*, con elementos iso-

morfos, pequeños, indiferenciados o con incipiente diferenciación y tendencia a sistematizarse tectónicamente, y la llamada *multiforme* con elementos pequeños y grandes, *heteromorfos*, sumamente atípicos, indiferenciados y sin propensión alguna a ordenarse.

a) *Glioblastoma heteromorfo*

Se caracterizan estos tumores por un destacado polimorfismo histo y citológico que se manifiesta por grandes diferencias en la estructura general, en la que son visibles zonas con elementos pequeños poco alejados del tipo espongioblástico y zonas donde éstos se mezclan a células de forma profusamente variada y atípica.

En unos sitios las apariencias son isomorfas por existir exclusivamente glioblastos con núcleos redondeados o más o menos alargados, en relación con el esbozo de expansiones opositopolares. En otros lugares se acusa ya el pleomorfismo celular característico. A estos dos aspectos únense los que dependen de la trama vascular y de la formación de francas necrobióticas.

Puede existir en las pequeñas células un conato de ordenación en derredor de los vasos, pero esto acontece rara vez y de ordinario aparecen diseminadas sin uniformidad, amontonándose en algunos sitios y espaciándose en otros, dispuestas en ocasiones en franjas y seudorrosetas.

La facultad de proliferación de estos glioblastos es considerable y los tumores crecen por expansión e infiltración, siendo propicios a recidivar cuando se les extirpa. De esta eminente malignidad son indicio cierto la infiltración de las adventicias vasculares, las figuras de división mitótica y amitótica irregulares, las atipias de forma, volumen y estructura de las células y los fenómenos de autólisis.

El dato histológico más expresivo en ellos es la aparición de células monstruosas y gigantes, con pérdida a favor del núcleo de la proporción núcleoplásmica, en las que se borró todo vestigio glioblástico. El protoplasma de estas células es con frecuencia poco colorable, apareciendo más o menos anguloso y hasta a veces con prolongaciones que le dan forma estrellada. En este caso se trata de elementos relativamente diferenciados.

En los glioblastomas heteromorfos existe una red vascular, a veces muy desarrollada, pero es frecuente que los vasos muestren importantes alteraciones que consisten en hiperplasia parietal del tejido conjuntivo y progresiva obliteración. Reynolds, Rio-Hortega y otros han señalado la formación de redes conectivas difusas extendidas entre los vasos. No es raro que existan, además, fenómenos inflamatorios con infiltraciones perivasculares de linfocitos, células plasmáticas y hasta polinucleares, e hiperplasia de células adventiciales, interpretada por Bertrand y Medakowitch como metaplasia de fibroblastos en espongioblastos.

b) *Glioblastoma isomorfo*

La característica general de estos tumores es el isomorfismo celular y el polimorfismo arquitectónico. Las células ofrecen los caracteres propios del espongioblasto primitivo, con reminiscencias epiteliales, o del glioblasto secundario que adopta tipo oligodendroblástico, en el que frecuentemente perdura, o esboza la diferenciación astroblástica y a veces la termina. No existe, por ello, un verdadero límite de separación entre los glioblastomas isomorfos, oligodendrocitomas y astroblastomas.

El diferente matiz de los glioblastos en trance de evolución morfológica ha motivado discordantes interpretaciones de los

tumores que representan el principio y el fin de la serie: el más embrionario y el más maduro.

Los autores que más han contribuido a documentar la doctrina de los glioblastomas isomorfos son Bailey y Cushing, Roussey y Oberling, Río-Hortega, Seyler, etc., quienes emplean en sus descripciones los nombres de espongioblastoma polar o unipolar, meduloblastoma, ependimoma, etc.

Las células tienen núcleos redondos u ovales, con finos y abundantes gránulos de cromatina, a veces de apariencia linfocítica, que se rodean de somero protoplasma mal limitado, de contornos irregulares y con prolongaciones apenas perceptibles de ordinario, dispuestas en delicados plexos. Cuando tienden a diferenciarse algo más se acusan notoriamente una o dos prolongaciones, ofreciendo aspectos mono o bipolares que se relacionan a menudo con la orientación celular hacia los vasos.

En los glioblastos pueden existir reminiscencias del epitelio medular que se manifiestan por ordenaciones en series y bandas con múltiples capas de núcleos, a veces amoldadas a la disposición de la trama vascular. Es más frecuente, sin embargo, que aparezcan estructuras difusas con elementos en desorden, siempre desigualmente repartidos, algunos de los cuales exhiben prolongaciones casi imperceptibles o más desarrolladas formando plexos difusos o circunscritos, a veces perivascuales.

En esta fase, que podría llamarse "indiferente", los glioblastos no manifiestan aún el carácter que, de seguir la evolución, habrían de adquirir ulteriormente, o lo manifiestan sólo en algunos lugares de la neoplasia. Se trata de elementos capaces de dar origen tanto a oligodendrocitos como a astroblastos y astrocitos. Si subsiste el equilibrio nucleoplásmico, los núcleos adoptan forma redondeada y el protoplas-

ma no muestra inclinación a contraer relaciones con los vasos, los glioblastos se aproximan cada vez más a oligodendrocitos. Si, por el contrario, los núcleos se hacen ovales y el protoplasma se polariza tendiendo a buscar paredes vasculares, los glioblastos se acercan al tipo astroblastico.

La tendencia a la evolución en astrocitos se manifiesta ya cuando los glioblastos secundarios irradian en torno de los vasos, adquieren relaciones íntimas con ellos y adoptan la variada arquitectura que de ellas dimana. No es raro que los núcleos se dispongan entre dos capilares formando series con caracteres epitélicos que pueden justificar a veces la definición de ependimoma por algunos empleada.

El carácter más digno de nota en los glioblastomas típicos es la sistematización gliovascular consecutiva a la implantación de las células en la pared de los capilares.

Hay, pues, en los glioblastos, a la vez que una desaparición progresiva de sus rasgos embrionarios, una creciente inclinación a insertarse en los vasos. Y estas conexiones no sólo hacen cambiar la arquitectura de los blastomas, sino que notoriamente influyen en la evolución ulterior de las células, en la atenuación de su potencia divisoria y en la malignidad decreciente. Por esto es signo de benignidad relativa la orientación de las células formando sistemas gliovasculares, como lo es de malignidad la desorientación celular que corresponde a estados más embrionarios.

La diferenciación celular permite graduar la malignidad histológica, reconociéndose tres categorías de tumores: 1.ª, con células muy embrionarias, indiferenciadas, en activa división; 2.ª, con esbozo de diferenciación morfológica e iniciación de sistemas gliovasculares; 3.ª, con neta diferenciación estructural y sistematización gliovascular exagerada.

B. *Oligodendrocitoma*

Con el nombre de oligodendrogliomas se conoce hoy un grupo, no muy preciso, de tumores formados por células morfológicamente poco diferenciadas, cuyos caracteres corresponden a las formas más simples de la oligodendroglía descrita por nosotros en 1921. El estado embrionario de las células las hace difícilmente separables de los glioblastos y de los llamados meduloblastos, por lo que los autores hacen una distinción poco segura entre meduloblastomas, glioblastomas y oligodendrogliomas. Debido a ello no puede saberse la frecuencia de estos últimos, aunque seguramente no son raros.

Son tumores generalmente blandos a menudo de apariencia mixomatosa, mal limitados y a veces con partes más densas.

Los elementos neoplásicos típicos son pequeños, tienen núcleos esféricos con bastante cromatina y una envoltura protoplásmica delgada, redondeada o angulosa, que emite a veces algún delicado apéndice.

En un examen de conjunto, hállase formado el tejido por abundantes núcleos en desorden, como una masa difusa, de trecho en trecho interrumpida por capilares o por zonas claras y fibrilares.

A mayor aumento, aparece ya neto el carácter de los núcleos, y en las tinciones adecuadas el de los protoplasmas celulares. Los oligodendrocitos son equivalentes en grado de evolución a los astroblastos, pero manifiestan tendencias diferentes. Así, en la trama formada por abundantes vasos, los oligodendrocitos se sustraen a adquirir relaciones con ellos y a formar sistemas gliovasculares (*angiogliomas*). Sus tenues prolongaciones originan una delicada trama difusa y se asocian en las zonas anucleadas a los plexos formados por astrocitos.

Los oligodendrocitos neoplásicos son ra-

ra vez típicos, faltando en ellos expansiones divididas en T que precisarían fibras nerviosas en que apoyarse. No se forman, pues, *neuroglionas*. Su carácter se manifiesta en especial por el núcleo redondo, de variable tamaño, excéntrico generalmente, y por el protoplasma poligonal o piriforme con expansiones escasas, finas y flexuosas.

Se asocian, pues, en los oligodendrocitomas elementos inmaduros con formas simples y maduros con formas más desarrolladas, susceptibles todos de sufrir cambios citoplásmicos con elaboración de una sustancia mucóide que influye mucho en la fisonomía general del tejido neoplásico.

En éste pueden existir muy diversos tipos histológicos correspondientes a otras tantas fases de evolución de los blastomas, que ofrecen: a) forma *difusa* con vasta red capilar y abundantísimas células; b) forma *pseudoalveolar* con tractos, anastomosados, de astroblastos y astrocitos; c) forma *laxa* con células separadas por sustancia semilíquida interpuesta; d) forma *lacunar* con zonas en que las células están como flotando en algunas irregulares; e) forma *alveolar* con cavidades redondeadas limitadas por tractos fibrocelulares.

En los oligodendrogliomas se asocian, pues, en proporción variable oligodendrocitos, astroblastos y astrocitos, siendo, no obstante, los primeros el elemento dominante que imprime carácter peculiar a los blastomas.

Mientras los oligodendrocitos permanecen inalterados, la fisonomía del tumor no cambia; pero por hinchazón y degeneración de aquéllos se forma y difunde sustancia mucóide, el tejido se enrarece, las células se separan y aparecen entre ellas espacios claros. En estos casos existe una trama fibrilar difusa con astroblastos, pequeños astrocitos y oligodendrocitos y lagunas donde éstos se amontonan.

La mayor densidad del plexo fibrilar se opone a la difusión de la substancia mucoide, que se acumula en alvéolos y aísla a los oligodendrocitos, que fácilmente caen con el manejo de los cortes, dejando alvéolos vacíos, en cuya pared existen oligodendrocitos y astroblastos en una cubierta fibrilar con finísimas gliofibrillas.

C.—Astroblastoma

Estos blastomas están formados por células más tingibles que los glioblastos, de pequeña, mediana o gran talla, cuyo protoplasma, generalmente espeso, a veces abultado y homogéneo, a veces anguloso y con fibras diferenciadas, emite corto número de expansiones.

La interpretación morfológica es cuestión de grado y no ha de apoyarse sólo en el número y calidad de los apéndices, sino en el sello especial de las células elongadas, con núcleo redondeado u oval situado en un extremo del soma; en las expansiones sobriamente divididas y con frecuencia polarizadas, y en el estiramiento somático en un pie vascular inconstante.

Las primeras descripciones del astroblastoma se deben a Bailey y Cushing, que crearon el nombre.

En rigor, si se piensa en tumores exclusivamente formados de típicos astroblastos, el astroblastoma carece de realidad; mas si se piensa en su constitución por elementos atípicos, como todos los neoplásicos, y capaces de ulterior evolución, de perpetuarse y envejecer en la forma semidiferenciada o de degenerar, el astroblastoma existe como variedad histológica con caracteres propios.

Hay astroblastomas de pequeñas células con finos apéndices fibrilares que engen-

dran una estructura laxa a la que se asocian pequeños astrocitos y oligodendrocitos.

En la proximidad de los vasos los astroblastos irradian en forma de corona o se disponen en grupos irregulares que destacan bien por la mayor colorabilidad de los elementos maduros con la plata. No siempre, sin embargo, se establece relación gliovascular íntima; pero existe un tipo neoplásico especialmente caracterizado por ella. Otras veces las células, irregularmente dispersas, forman con sus apéndices plexos perivascuales.

Dentro del tipo astroblástico hay en las células la mayor diversidad de silueta. Desde el tipo monopolar, con gruesa prolongación somática, se pasa al bipolar y al tripolar, cuando las expansiones emergen del contorno del núcleo, o a los tipos comen-tarios y en penacho cuando las expansiones brotan del tallo o de un lado del soma celular. En una y otra dirección se llega a las formas multipolares astrocitarias.

En los tipos neoplásicos con estructura más densa, correspondientes a mayor riqueza celular, y menor número de oligodendrocitos, los astroblastos, desordenados y mal repartidos, ofrecen caracteres de mayor atipia mostrándose piriformes, naviculares o curvilíneos, con protoplasma turbio y toscas prolongaciones, y con uno o dos, rara vez más, núcleos ovalados y excéntricos.

El tercer tipo de astroblastomas está caracterizado por sus grandes células dispuestas apretadamente, que tienen cuerpo redondeado provisto de pocas expansiones fibrosas y frecuentemente en diferenciación fibrilar, a menudo imperceptible a causa de la turbidez del protoplasma. Estas células se disponen con gran frecuencia en típicos sistemas gliovasculares, que constituyen como una fase de evolución morfológica más avanzada de los que aparecen

en los glioblastomas isomorfos, donde se precisa buscar su antecedente. Parece, en efecto, como si se tratara de glioblastomas, cuyas células llegaron en masa a la madurez.

Existe aún otra estructura de astroblastoma que ofrece la particularidad de que sus células, no muy abundantes, bi o tripolares, grandes y turbias, ofrecen larguísima prolongaciones espesas que dan origen a un plexo bastante apretado semejante al de los astrocitomas fibrosos, difiriendo de él, sin embargo, en que no está formado por verdaderas gliofibrillas, sino por gruesas prolongaciones citoplásmicas, sin fibras aparentes, pertenecientes a astrocitos frustrados, en los que la masa somática, en vez de crecer en numerosos apéndices, lo hizo en dos o tres muy largos.

Según lo dicho, los astroblastomas constituyen un grupo de tumores relacionado con los glioblastomas y oligodendrocitomas, por un lado, y con los astrocitomas, por otro, que carece de límites precisos, pero que en ocasiones ofrece fisonomía muy neta. Los glioblasto-astroblastomas, oligodendro-astroblastomas y astroblasto-astrocitomas son eslabones de la cadena que hay que tener presentes al hacer la interpretación de muchos tumores.

D.—Astrocitoma

La evolución normal de los glioblastos acaba en el oligodendrocito y en el astrocito. Respecto a los blastomas, hemos dicho, ya que esa evolución puede terminar muy precozmente en la fase de glioblasto y de astroblasto, que con estas formas alcanzan plena madurez. Es posible también que los elementos neoplásicos lleguen a la fase astrocítica de total diferenciación y

que los tumores ofrezcan caracteres de astrocitoma.

Las dos formas finales de la glia: la protoplásmica y la fibrosa, existen en los tumores, unas veces separadamente, justificando la distinción de astrocitoma protoplásmico y fibrilar hecha desde Bailey y Cushing por la mayoría de los autores.

En los astrocitomas no aparecen los elementos protoplásmicos y fibrosos con caracteres idénticos a los de la glia normal, sino modificados por atipias. Sin embargo, es evidente que existen tumores en que predominan células con expansiones de tipo protoplásmico, indiferenciado estructuralmente, o de tipo fibroso con aspecto fibrilar completo de sus prolongaciones. Tiene justificación por ello el estudio separado de ambas subvariedades.

En general, los astrocitomas son tumores de crecimiento lento y escasa proliferación celular, cualidades más notorias en los de tipo fibroso dominante. Es frecuente que existan en ellos fenómenos que denotan trofismo precario, cuales son la tumefacción celular, la degeneración hialina y la calcificación.

a) *Astrocitoma fibroso*

El tipo histológico más simple (fig. 61) ofrece pequeñas células estrelladas con numerosas prolongaciones lisas, poco divididas, que a veces forman pedículos vasculares y constituyen sistemas isomorfos muy semejantes a los que ofrecen los astrocitos normales. Pueden faltar, sin embargo, los pies vasculares.

En las formas neoplásicas más frecuentes los astrocitos son muy numerosos, de configuración y tamaño múltiples, dispersos en desorden o agrupados en pequeñas

colonias isogénicas. A menudo sufren fenómenos involutivos que consisten en tumefacción protoplásmica y clasmátodendrosis que dan formas hinchadas y globulosas, casi sin prolongaciones, correspondientes a las señales por Lotmar al describir el glioma de células amiboides.

Otro aspecto bien caracterizado consiste en una trama muy laxa y delicada, en la que participan escasas células atípicas con dos o más núcleos, de cuyo contorno emergen copiosísimos apéndices largos, lisos y fibrilares que forman un plexo flojo. Se trata de una estructura enrarecida con la presencia de oligodendrocitos (¿preexistentes o neoformados?) dispersos. Se comprueba, una vez más, la parte principal que toma la oligodendroglia en la estructura y carácter de los blastomas y, tal vez, en la evolución de sus células.

En los tumores, o porciones neoplásicas, más consistentes, la estructura es eminentemente fibrilar, ofreciendo plexos muy tupidos, formados de astrocitos de pequeña o gran talla con múltiples radiaciones entrelazadas. En los espacios claros suelen existir pequeñas células indiferenciadas, en muchas de las cuales se reconocen caracteres de oligodendrocito.

Cuando los astrocitomas alcanzan el máximo desarrollo de fibras, como acontece a menudo en las regiones superficiales de los tumores, hállase formado el tejido por masas apretadas hendidas por vasos que, si son abundantes y forman una red, dan a la trama aspecto reticulado, y si son más escasos originan tipos pseudolobulados. En uno y otro caso pueden existir entrecruzamientos de haces y disposiciones fasciculadas de curso paralelo. En ellas es frecuente que muchas fibras en degeneración hialina se abulten y se conviertan en masas y bloques irregulares.

b) *Astrocitoma protoplásmico*

No es tan frecuente como puede creerse la asociación en una misma trama de astrocitos protoplásmicos y fibrosos cuya presencia corresponde, más bien, a zonas de un mismo blastoma o a blastomas diferentes.

Los astrocitomas protoplásmicos son tumores blandos, hipotróficos, en los que a menudo se forman concreciones y depósitos calcáreos. Su estructura, más o menos laxa, ofrece a veces el contraste de la calcificación.

Observados a pequeño aumento en tinción no muy selectiva para el citoplasma presentan un conjunto de núcleos ovales envueltos por protoplasma incorrectamente limitado, que se continúa en una trama difusa de apariencia sincicial. Algunos núcleos redondos de oligodendrocito y algunos tractos vasculares completan la estructura que unas veces es difusa y uniforme, y otras focos de rarefacción y aspectos lacunarios.

A mayor aumento y con tinción más adecuada, el tejido presenta abundantes astrocitos de silueta irregular, cuyo protoplasma flojo envuelve al núcleo y se prolonga en apéndices laxos flexuosos, ramificados, que se entrecruzan formando un plexo poligénico. Alguno de estos apéndices más condensado, toma apariencia fibrilar. Hay células de bastante talla y otras más pequeñas que suelen mostrar las fases que median entre el astroblasto y el joven astrocito. En ellas, los núcleos son relativamente voluminosos y el protoplasma típicamente asteriforme.

Los elementos expansionalmente más desarrollados tienen prolongaciones gruesas o finas que se adelgazan cada vez más en las dicotomías, y se dirigen con fre-

uencia a los vasos próximos, envolviéndolos en un plexo más apretado. Sin embargo, la atracción vascular es poco marcada.

En los astrocitomas protoplásmicos es frecuente que existan calcificaciones en forma de acervuli. Estas concreciones se desarrollan en las paredes vasculares, previamente en degeneración hiliar, y en los pies neuróglícos. Gruesas prolongaciones astrocitarias aparecen a menudo unidas a calcioferitas rodeándolas de una capa protoplásmica.

Según lo dicho, el polimorfismo neoplásico puede resultar del variable número de células, de su desarrollo expansional y de la aparición de fenómenos regresivos.

E.—*Glioepiteliomas*

Pertenecen a esta variedad los tumores dependientes del glioepitelio endimario formados por células cuyo carácter epitelial domina sobre el glioso.

Estos tumores han sido descritos como epéndimoblastomas, endimomas, epéndimogliomas y neuroepiteliomas, nombres que denotan polimorfismo estructural o interpretación poco segura.

Una gran parte de los blastomas endimarios recogidos en la literatura son glioblastomas isomorfos con elementos más o menos apretados, del tipo estructuralmente maduro y morfológicamente poco diferenciado, con sistemas gliovasculares, disposiciones scudoalveolares o tramas conjuntivas. Por esto, de todas las especies gliomatosas, la glioendimaria es la más confusa y más necesitada de revisión.

Bailey y Cushing diferencian *epéndimoblastomas* y *endimomas*, respectivamente formados por espongioblastos del epéndimo con una prolongación citoplásmica y por células poligonales mitad apéndice.

Roussy y Oberling admiten también dos categorías de blastomas endimarios: *epéndimomas* y *epéndimogliomas*. Los primeros, de estructura papilar y gran vascularización, tienen células de tipo espongioblástico (*epéndimoblastomas*) o cúbicas y poligonales (*epéndimocitomas*). Los segundos tienen cavidades y vesículas múltiples rodeadas por plexos de astrocitos.

En la existencia de cavidades y rosetas revestidas de epitelio se basa la inclusión de algunos tumores glioepiteliales entre los neuroepiteliomas. Importa, pues, hoy separar del concepto de endimoma a todos los tumores que han perdido el tipo epitelial trocándole en neuróglíco, los cuales radican en la superficie endimaria y son generalmente glioblastomas isomorfos. En cambio, debe incorporarse al glioepitelioma a algunos tumores clasificados en la literatura como neuroepiteliales.

En todo caso, conviene prescindir de la palabra endimoma, que puede corresponder a muchos tumores de la superficie ventricular de tipo estructural glio y astroblástico y oligodendrocítico.

Urban ha hecho ya (1932) el análisis de los tumores del grupo endimario descritos por los autores, discerniendo tres grupos: a) atávicos o inclusiones con astrocitos (epéndimoglioma de Roussy y Oberling, endimoma de Penfield, endimoma neuroepiteliomatoso de Kernohan); b) con predominio de espongioblastos endimarios (epéndimoblastoma de Roussy y Oberling, endimoma con tipo celular denso de Kernohan); c) con predominio de células endimarias maduras (epéndimocitoma de Roussy y Oberling, endimoma de Bailey).

Para interpretar a los glioepiteliomas precisa tenerse en cuenta la estructura y posibilidades de evolución del glioepitelio endimario, formado por células cuboides

o prismáticas con blefaroplastos ciliados, núcleos ovales y prolongación radicular, que al dislocarse aisladamente adoptan tipos astrocíticos y al proliferar en sentido blastomatoso modifican sus caracteres hasta perder por completo el tipo primitivo. Merced a esto pueden existir formas neoplásicas que tengan analogías más o menos evidentes con el gliopitelio endimario del embrión (epéndimoblastomas) o del adulto (epéndimogliomas) o, por el contrario, grandes diferencias por haberse borrado los rasgos gliales alterándose a la vez el carácter epitelial (epéndimoepitelomas).

El epitelio endimario puede crecer en superficie, replegándose en forma más o menos papilar y apretada, o en profundidad, hundiéndose en el tejido en forma tubulosa, funicular o vesicular.

La forma más sencilla de crecimiento del gliopitelio endimario tiene caracteres de hiperplasia. Puede haber blastomas en que acontezca lo mismo; pero las formas histológicas resultantes no serían gliopiteliomas. Existen a veces también *inercencias* blastomatosas del epéndimo donde las células no tienen tendencia alguna a adoptar forma estrellada.

En las *inercencias* e invaginaciones del epéndimo hay tipos adenomatoïdes, a base de tubos y vesículas que ofrecen un revestimiento gliopitelial ciliado de una sola capa de células, sin que éstas tiendan a rellenar las cavidades, pero sí a dislocarse y esparcirse por la trama glial mezcladas a astrocitos y a veces transformándose en ellos. Es posible igualmente que la proliferación del epitelio se haga hacia la luz de las cavidades rellenando a éstas de células y dándoles aspecto de cordones irregulares formados por elementos poligonales con núcleo oval, en los que pue-

den ser visibles blefaroplastos como vestigio de su procedencia.

Cuando la proliferación celular es más copiosa llegan a formarse estructuras tectónicamente equiparables a los epiteliomas de las mucosas, con la diferencia de que entre las masas epiteliales existen septos neuróglícos en vez de tejido conjuntivo. En esta variedad de gliopitelioma no es visible en las células carácter glial; solamente algunas recuerdan su procedencia por los blefaroplastos persistentes en el citoplasma.

La segunda variedad anatómica de glioblastomas corresponde a los *excrecentes* que forman relieve en la superficie ventricular y están formados por una densa trama que muestra túbulos y vesículas separados por estrechos septos vásculoconjuntivo, mostrando en sus paredes una fila irregular de células cuboides o prismáticas, pálidas o imprecisas, con núcleos redondeados sin indicios de división activa. Las estrechas cavidades pueden aparecer ocluidas tanto por la superposición de planos celulares como por las presiones de la trama en la que a veces existe una disposición desordenada.

Resulta de nuestras observaciones que es segura la existencia de tumores de procedencia endimaria (frecuentemente inclusiones aberrantes de origen embrionario) que adoptan formas adenomatosas, quísticas y epiteliomatosas, así como de tumores excrecentes y papilomatosos.

No puede negarse, ya que todos los autores lo admiten, la existencia de epéndimoblastomas reproduciendo los caracteres del epéndimo embrionario. En cambio, es discutible el concepto de epéndimoglioma cuando por la evolución celular se han borrado los caracteres endimarios de las células sobresaliendo el aspecto glial. Lo evidente es que las células blastomatosas

de procedencia endimaria, originariamente glioepiteliales, pueden evolucionar exagerando los caracteres neuróglícos o los epiteliales. En el primer caso dan origen a gliomas de diferentes tipos. Sólo en el segundo constituyen glioblastomas.

2.º—TUMORES DE ESTIRPE NERVIOSA

Reproducen estos blastomas estructuras correspondientes a los elementos nerviosos desde su primera diferenciación en el epitelio neural hasta su completa madurez. Bien definidas sus formas adultas, no lo están igualmente aquellas en que, por la escasa diferencia morfológica que separa a los elementos de las series nerviosa y neuróglíca, tienen algunos caracteres comunes los neuroepiteliomas y epéndimoblastomas.

La proliferación del epitelio neural embrionario engendra espongioblastos que aparecen asociados en una sutil trama, el *neurospongium*. Los espongioblastos primitivos son capaces de transformarse en neuroblastos y glioblastos y, de igual modo, en los neuroespongiomas podría haber formas glioblásticas y neuroblásticas.

Al proseguir la evolución de los neuroblastos surgen neurofibrillas, emerge el cilindro-eje, destaca el grueso nucléolo en el núcleo claro y el protoplasma se hace dendrítico. Así se llega a la forma adulta en que las células presentan caracteres ganglionares.

En los blastomas aparecen también formas histológicas correspondientes a esos momentos evolutivos de las células, destacando la embrionaria (neuroblastoma) y la adulta (neurocitoma), que pueden relacionarse con tipos intermedios.

La inclinación a evolucionar los cor-

púsculos nerviosos varía mucho; pero, en general, es escasa, por lo que son frecuentes los neuroblastomas y escasos los ganglioneuromas del parénquima de los centros. Muchas veces todos los elementos permanecen indiferenciados y algunas se diferencia sólo una parte de ellos. De aquí las variaciones histológicas dentro de los tres tipos neoplásicos principales a que se reducen los blastomas.

El primero de ellos, *neuroepitelioma* o *neuroblastoma primario*, corresponde a elementos con vestigios epiteliales; el segundo *neuroblastoma secundario*, a neuroblastos en vías de diferenciación estructural (neurofibrillas, núcleo vesiculoso) y morfológica (apéndices citoplásmicos, a veces neurita); el tercero, *ganglioneuroma* o *neurocitoma*, a células ganglionares con núcleo claro y gran nucléolo, neurofibrillas, grumos de Nissl, algunas dendritas y prolongación axónica. Los neuroblastomas son amielínicos y los neurocitomas tienen neuritas ameduladas generalmente y a veces meduladas.

La facultad de multiplicación es grande en los tumores del grupo primero (promorfos), reducida en los del segundo (metamorfos) y nula en los del último (telomorfos). De aquí que los neuroblastomas sean proliferantes e invasores con todos los atributos de la malignidad.

En el último decenio se ha intensificado su estudio, girando la literatura actual alrededor de las monografías de Bailey y Cushing y Roussy y Oberling, especialmente.

Bailey y Cushing forman tres grupos de tumores nerviosos: 1.º, *neuroepitelioma*, constituido de espongioblastos primitivos con característica ordenación en rosetas; 2.º, *neuroblastoma*, constituido por células unipolares; 3.º, *ganglioneuroma*, integrado por neurocitos completamente desarrolla-

dos. A ellos añaden el *meduloblastoma* con elementos bipotenciales.

Roussy y Oberling hacen también tres grupos de tumores nerviosos: 1.º, *neuroespongioma*, con neuroblastos apolares, uni y multipolares; 2.º, *neuroepitelioma*, con células neuroepiteliales primitivas y estafanocitos; 3.º, *ganglioneuroma*, con sus dos tipos mielínico y amielínico.

Por ello, Kernohan, Learmonth y Doyle (1932), como Río-Hortega (1932), reducen la descripción a dos tipos neoplásicos: neuroblastoma o neuroepitelioma y neurocitoma o ganglioneuroma.

A.—*Neuroblastoma*

Los neuroblastomas están formados por elementos de tipo embrionario que unas veces adoptan disposiciones que recuerdan mucho al epitelio de origen y pueden confundirse con los epéndimoblastomas, otras conservan sólo reminiscencias epiteliales y otras, en fin, han perdido todo vestigio epitelial por el avance de la diferenciación neurocitaria, enlazando con los neurocitomas a través de una gama de formas intermedias.

Existen tumores con asociación de neuroblastos y neurocitos, pero abundan más los neuroblastomas puros, cuyos elementos ofrecen igualdad de caracteres. Los neuroblastos son, en general, de pequeña talla, con núcleos ovales provistos de finos granos de cromatina y nucléolo, poco ostensible y con protoplasma sumamente pálido, de contornos imprecisos, en el que a veces apunta el tipo prismático y a veces el bipolar fusiforme.

Un carácter especial de estos elementos es la manera de partición, que si se hace siguiendo la dirección mayor del protoplasma, como en los epitelios simples que se extienden en superficie, da lugar a la for-

mación de series y bandas onduladas de células paralelas o, como último vestigio epitelial, a bellas figuras en roseta.

En todo caso, es forzoso admitir un tipo neoplástico promorfo, que tiene genuina representación en el neuroblastoma o neuroepitelioma retiniano, y otro metamorfo que tiene representación en ciertos tumores de los centros en que se asocian neuroblastos sin diseños rosetoides y neurocitos jóvenes, que muestran ya en algunos sitios, aspectos acusadamente nerviosos.

Los neuroblastomas promorfos, son tumores bastante frecuentes, sobre todo en la retina, a los que se ha interpretado muchas veces como gliomas, conociéndose bastantes casos de situación cerebelosa y melular, relacionados en su génesis con las células bipolares de la retina, con los granos del cerebelo o con el epitelio ependimario.

En el tipo más frecuente en la retina (del que poseemos varias observaciones, además de una cerebelosa), la masa celular, que forma trabéculas y lóbulos separados por áreas claras, carece de uniformidad y ofrece escasas o abundantes disposiciones típicas en roseta con sus núcleos ovales, alineados en torno, a cavidades virtuales sin lumen aparente o con pequeños espacios abiertos. Las células diseminadas y las ordenadas en corona son muy semejantes, pero éstas tienen a veces un tipo prismático, viéndose en ellas la parte centripeta, pero rara vez la parte centrífuga del protoplasma alargado, que se pierde en la masa celular.

Dos formaciones más, dan carácter a estos tumores: la disposición de los vasos (no muy abundantes, pero de bastante calibre, entre las masas neuroblásticas y la formación de áreas necróticas).

Precisamente en torno de los vasos, y siguiendo su curso y ramificación, las cé-

lulas neoplásicas se presentan más vivaces y con mayor tendencia a formar rosetas. Más lejos de ellos y fuera de sus "zonas de influencia" el tejido ofrece caracteres de autodestrucción, apareciendo con zonas claras franjeadas, llenas de fragmentos de núcleos y grumos resultantes de la cariolisis.

La tendencia a la división, mitótica generalmente, va unida a los signos de autodestrucción y la contrarrestan de modo que los neuroblastomas tienen gran fuerza infiltrativa y son invasores del nervio óptico, órbita y cerebro y producen graves metástasis.

El tipo descrito es el más característico de los neuroblastomas primarios, que difiere del que presentan los que podrían ser designados neuroblastomas en evolución o secundarios.

Cuando en éstos se inicia una diferenciación atípica y frustrada y las células no tienen carácter neuroespongioblástico, el tejido ofrece fisonomía variable. La disposición irregularmente lobulada y funicular persiste, estando determinada por el curso de los vasos y trabéculas conjuntivas escasas que les siguen. Las células, agrandadas, con mayor desarrollo citoplásmico y más espaciadas que en el tipo precedente, no forman rosetas por haber cambiado en ellas el eje de partición. Sus núcleos son ovales, claros y con grueso nucléolo muy ostensible, como corresponde al neuroblasto en evolución.

Si la evolución celular tiende a dar un avance, establécese ya en los blastomas la relación de continuidad morfológica con los neurocitomas. En estos casos es muchas veces notorio un polimorfismo celular que va de las formas más simples mono y bipolares a las poligonales con incipientes prolongaciones citoplásmicas, pero rara vez con cilindroeje. La diferenciación co-

mienza por el núcleo que se aclara y redondea, por el nucléolo que se agranda y por el citoplasma que esboza neurofibrillas y adquiere basofilia, pero rara vez la evolución celular va más lejos.

En estos tumores es frecuente que haya un ciclo formativo y otro destructivo, y que alternen en su estructura áreas riquísimas en células vivaces y zonas necrobióticas, de igual modo que en los glioblastomas heteromorfos, a los que también aconsejan los neuroblastomas en malignidad.

La descripción precedente tiende a probar que en los neuroblastomas hay diversos tipos histológicos que corresponden a dos formas esenciales, que se enlazan por estructuras intermedias: el neuroblastoma primario con reminiscencias epiteliales, que justifican la denominación de neuroepitelioma, y el neuroblastoma secundario o en evolución. Las células de éste más diferenciadas pueden considerarse como jóvenes neurocitos.

B.—*Neurocitoma*

Los tumores del parénquima nervioso formados por células con caracteres ganglionares, es decir, completamente desarrolladas morfológica y estructuralmente, han sido descritos con los nombres de ganglioneuroma, ganglioma, ganglioglioma, etc.

Son estos blastomas sumamente raros. Bailey y Cushing no señalan ninguno entre 412 tumores encefálicos. Roussy y Oberling, tampoco entre 251.

Existen varios problemas en relación con los neurocitomas, y entre ellos, el de la posible asociación de estructuras gliomatosas y neurinomatosis, y el de su relación con la esclerosis tuberosa.

Si son raros los neurocitomas, lo son más los constituídos sólo por elementos maduros. En su trama se asocian células ganglionares y células pequeñas con caracteres poco definidos que pueden ser neuroblastos y neurocitos jóvenes o elementos neurológicos embrionarios. En un campo neoplásico de un neurocitoma del puente, son visibles grandes células neuronales con largas prolongaciones fibrilares y un conjunto de pequeñas células dispersas en la trama de fibras amielínicas. Entre estas células hay unas con exiguo protoplasma provisto de finos apéndices y núcleo pequeño y redondeado, y otras con protoplasma más abundante tri o pluripolar y núcleo oval claro con grueso nucleólo. Las primeras pueden ser neuroblastos o glioblastos; las segundas son jóvenes neurocitos.

El aspecto de las células ganglionares, a pequeño y gran aumento, en tinción con el método de Nissl, que evidencia la forma celular angulosa, el protoplasma denso con cromófilos y el núcleo claro, excéntrico, con grueso y destacado nucleólo. Muchas células encierran dos o más núcleos que ofrecen deformidades (lobulaciones, arrugas, inclusiones), evidenciadas por Achúcarro. El aumento de núcleos corresponde a divisiones frustradas por carecer las células maduras de capacidad proliferativa.

Los métodos selectivos para las neurofibrillas evidencian la estructura fibrilar de las células ganglionares y la neurita que muchas poseen, mostrando el tejido un plexo de fibras en parte constituido por neuritas amielínicas y en parte por expansiones celulares largas y divididas con apariencias fibrilares.

El desarrollo neuróglia es, a veces, bastante importante, existiendo astrocitos, de tipo fibroso especialmente, de dimensio-

nes ordinarias o exageradas en grado diverso, como corresponde a un fenómeno reaccional.

En suma, el neurocitoma se caracteriza por poseer células ganglionares maduras e inmaduras dispersas en una trama laxa de fibras nerviosas con elementos jóvenes de tipo neuroblástico y neuróglia.

III.—TUMORES DE ESTIRPE SIMPÁTICA

A los tumores de tronco nervioso desarrollados en los centros, hay que añadir los que se desenvuelven en el sistema simpático. Aunque ambos grupos de blastomas son relativamente raros, lo son menos los segundos y constituyen un importante capítulo, cuya extensión puede variar según que comprenda a todos los tumores que descienden de gérmenes simpáticos, en sus dos ramas ganglionar y cromafínica, o se limite a los que adoptan características nerviosas.

Estos últimos reproducen atípicamente a los elementos nerviosos simpáticos con sus formas específicas en variable estado de diferenciación y con fisonomía múltiple que dimana, especialmente de la asociación, en proporciones variables, de elementos completamente indiferenciados, en vía de diferenciación y diferenciados morfológicamente.

Los elementos que han de formar los sistemas simpático y parasimpático se desprenden de la cresta gangliónica del tubo medular y emigran en series para constituir la cadena ganglionar que se extiende desde la base del cráneo a la región sacra, a lo largo de la columna vertebral; los de tipo glandular pertenecientes al grupo cromafínico o paragangliónico (suprarrenal, glándulas carótidea, glándula coxígea).

La migración de los gérmenes simpáticos va seguida de una evolución progresiva que pasa por diversos estadios. En el primero tiene caracteres linfocitoides por su núcleo redondo y rico en cromatina, rodeado de exiguo protoplasma, apenas perceptible (*simpatogonia*). Este elemento se dicotomiza, y cuando evoluciona en sentido ganglionar adopta formas y estructuras típicas. En el segundo estadio, los núcleos se hacen mayores y con nucléolo visible y el protoplasma esboza la diferenciación de neurofibrillas (*simpatoblasto*). En el tercer estadio, los núcleos son claros y vesiculosos, se acentúa el crecimiento somático y es visible el axon (*simpatocito*). El último estadio, de plena madurez, corresponde a neurocitos gangliónicos multipolares con expansiones ramificadas, provistos de uno o más núcleos, de neurofibrillas y grumos de Nissl. La disposición ganglionar se completa al aparecer una envoltura celular de naturaleza conjuntiva que en su interior contiene elementos capsulares.

Entre ellos, los hay *simpáticos* genuinos y *parasimpáticos*, cromafines, phaeochromes o paragangliomas. La distinción entre ellos no siempre sería posible, según Bielschowsky, ya que pueden asociarse células de ambas categorías. Los tumores simpáticos tienen especialmente tres fisonomías: la de *simpatogonioma*, que corresponde al estado más embrionario de las células, todavía indiferentes; la de *simpatoblastoma*, en que se inicia la diferenciación nerviosa, y la de *simpatocitoma* o *ganglioneuroma*, que corresponde a la completa madurez de los elementos simpáticos.

Aceptando el conjunto de las ideas expuestas, resultan como hechos notorios: 1.º, la existencia de blastomas con células en las que apenas se inicia parcialmente

la diferenciación nerviosa, predominando los elementos con caracteres de simpatogonias; 2.º, de blastomas en que se generaliza la diferenciación nerviosa, adoptando las células rasgos de simpatoblasto y reconociéndose ya entre ellas fibras nerviosas; 3.º, de blastomas en que predominan las células altamente diferenciadas con todos los atributos de las células ganglionares adultas.

Simpatogonioma

Se trata de tumores congénitos que se manifiestan en los recién nacidos o en los primeros años de la vida, rara vez en adultos, localizándose con gran frecuencia en la medular de la suprarrenal o en el hígado, creciendo vivamente hasta adquirir a veces gran volumen y produciendo metástasis de la suprarrenal al hígado y de éstos a otros órganos, en especial del esqueleto. Puede aparecer, además, este tipo de blastomas a lo largo de la región prevertebral.

En las descripciones histológicas efectuadas por los autores, es muy difícil hallar una definición precisa de los neuroblastomas simpáticos en sus dos formas de simpatogonioma y simpatoblastoma, por lo que la separación de ambas responde a una conveniencia teórica más que a una necesidad práctica.

El concepto de simpatogonioma se refiere a las estructuras indiferenciadas sin fibras nerviosas o con esbozo de ellas. En el primer caso, la disposición del tejido recuerda a la de un linfosarcoma por las células diseminadas y en acúmulos que posee; en el segundo caso, cuando el simpatoblasto se diferencia, el tejido recuerda a un esbozo ganglionar por la aparición de fibrillas numerosas que for-

man plexos entre los nidos celulares y por la tendencia a constituir agrupaciones en roseta.

Cuando una neoplasia o una porción de ella están constituidas por simpatogonias, pueden ofrecer múltiples aspectos histológicos, según se difundan las células o formen acúmulos; según se manifieste en ellas más o menos tendencia a la evolución y ésta se efectúe de una manera típica o atípica.

Vistas las células a gran aumento, aparecen redondeadas con núcleo obscuro, grande en relación con el protoplasma. Si en ellas se ha iniciado la diferenciación, el protoplasma aumenta, haciéndose mono y bipolar con tenues prolongaciones, una de ellas neurítica. Y cuando la evolución se acentúa puede acontecer que alarguen mucho el protoplasma y formen haces paralelos o plexos o que adopten poco a poco caracteres ganglionares.

Cuando la evolución simpatogonial acontece de manera en cierto modo típica, el blastoma muestra como elemento predominante simpatogonias, pero en algunas zonas encierra ya simpatoblastos y hasta simpatocitos. Pueden existir simpatogonionomas puros, pero es muy frecuente que las partes jóvenes y en crecimiento estén representadas por simpatogonias y las antiguas por elementos en avanzada evolución y en madurez. Por esto es posible ver campos de simpatogonias recorridos por fibras nerviosas pertenecientes a lejanos simpatocitos maduros. A veces junto a estos mismos existen focos de elementos embrionarios en proliferación activa.

B. — *Simpatoblastoma*

Iniciado este tipo neoplásico bajo la forma de simpatogonioma y siendo, por ello

débito a un pequeño avance en la evolución celular, su aparición precoz, su localización y sus caracteres generales son análogos a los indicados precedentemente.

Son estos los tumores simpáticos más frecuentes en los recién nacidos y niños. En el adulto son excepcionales (observación de Capaldi).

A partir de las observaciones de Herxheimer, los autores coinciden en señalar la presencia en los simpatoblastomas de pequeñas células muy próximas entre sí o más espaciadas y dispuestas en sistemas irregulares en torno a plexos fibrilares formados por prolongaciones convergentes de las células. A estas formaciones se les llama inadecuadamente rosetas, ya que éstas tienen los caracteres que hemos señalado en los neuroblastomas centrales.

Según nuestras observaciones, un simpatoblastoma típico está caracterizado por tener células pequeñas con núcleo redondeado u ovoideo y poco visible protoplasma, dispuestas de una manera difusa repartiéndose en desorden, formando masas lobuladas o diseñando pequeños acúmulos en una trama poco densa finamente fibrilar con tractos divididos y anastomosados en relación con sus agrupaciones.

La evolución normal de estos tumores los llevaría paulatinamente al tipo de simpatocitoma. En algún caso, sin embargo, la metamorfosis celular se efectúa de manera anómala, perdiéndose los caracteres del simpatoblasto sin evidenciarse los del neurocito ganglionar. Las células se alargan progresivamente a partir de formas mono y bipolares y llegan a adoptar caracteres de fibras. Unos elementos son pequeños y otros grandes, recordando a veces a grandes células de Schwann, de las que difieren por el gran estiramiento del citoplasma con caracteres neuríticos. Las prolongaciones celulares forman fascículos y

plexos y en algunos sitios se asocian en gruesos haces iguales a los que aparecen en los neurocitomas.

Sobre la significación de estas células no tenemos aún juicio definitivo. Hallamos notoria diferencia entre ellas y las schwánicas que existen en los simpatoblastomas típicos y en los simpatocitomas. En cambio nos parecen evidentes sus analogías morfológicas con los neuroblastos, no sólo por la prolongación citoplásmica de apariencia axónica, sino también por la estructura fibrilar de las más diferenciadas y por la comprobación de formas de transición entre ellas y las ganglionares.

Cuando la evolución de las simpatogonias sigue normas ordinarias, la fisonomía de los blastomas recuerda mucho a la de los ganglios simpáticos durante el desarrollo embrionario.

C. — *Simpatocitoma*

Corresponde a los blastomas con células maduras, designados anteriormente ganglioneuromas, y es menos frecuente que los simpatoblastomas. A veces es consecuencia de la evolución tardía de gérmenes simpáticos o de la lenta diferenciación de simpatoblastomas, apareciendo después de la infancia.

Histológicamente no tienen sólo células adultas, pero sí una asociación de ellas con elementos indiferenciados y en diversas fases de la diferenciación. Las formas de ganglioneuroma imperfecto y proliferante de Fischer corresponden a esa asociación de células maduras e inmaduras que también se menciona en las observaciones de Busch y otros.

Aunque con relación a los simpatoblastomas son poco malignos, pueden producir metástasis en el hígado, pulmón, gan-

glios linfáticos, huesos y cráneo, infiltrándose por vía vascular. En general, están bien limitados y tienen crecimiento expansivo.

La disposición histológica de los neurocitomas es, según los autores, más o menos alveolar, existiendo en los alvéolos abundantes o escasas células ganglionares con uno o varios núcleos vesiculosos, de gran nucléolo, y protoplasma prolongado en uno o más apéndices. Los caracteres nerviosos se completan con las neurofibrillas y grumos de Nissl del citoplasma y con la existencia de una expansión axónica. Las fibras nerviosas, que se disponen en haces entrecruzados, son generalmente amielínicas, pero se han señalado a veces mielinizaciones. De ahí la diferenciación del ganglioneuroma en mielínico y amielínico.

La estructura de estos blastomas ofrece aspectos múltiples que dependen de la calidad y predominio de los elementos que en ella participan. Según las regiones, ora existen células diseminadas, ora reunidas en grupos abundantes; todas las células presentan igual estado de madurez o se asocian elementos maduros e inmaduros; existen fibras nerviosas escasas o haces abundantes y apretados; escasean las células periganglionares o interfasciculares, o abundan considerablemente; se interpone, o no, conectivo en trama reticular envolviendo a las células y formándose cápsulas, etc. La variedad morfológica es considerable.

Hay campos microscópicos y en que aparecen elementos simpáticos en múltiples fases de evolución, viéndose junto a células ganglionares en completa madurez neurocitos jóvenes, neuroblastos y simpatogonias dispersas o en acúmulos (zonas de proliferación).

Las células ganglionares maduras son

de talla desigual y forma irregularmente redondeada, aparentemente apolares o con escasas prolongaciones visibles. Su protoplasma grumoso contiene uno o más núcleos claros, con neto nucléolo. A veces el protoplasma está tumefacto y granujiento y los núcleos nicotínicos, como corresponde a un estado regresivo. No faltan neurocitos con carga de pigmento. La coloración selectiva muestra a veces las neurofibrillas intracelulares y el arranque del axon, y siempre fibras nerviosas de grosor variable, a menudo con ensanchamientos fusiformes.

Las fibras nerviosas marchan a veces aisladas formando plexos difusos, pero con gran frecuencia se reúnen en haces que siguen una dirección preferente o se entrecruzan en diferentes sentidos, formando un tejido denso. En nuestras observaciones, todas las fibras son ameduladas.

Además de los elementos fundamentales de los simpatocitomas, es de notar en ellos la presencia de células con núcleo redondeado u oval o alargado y curvilíneo, que en parte corresponden a simpatoblastos y en parte a elementos homólogos a los del endoneuro. Estas células se disponen en torno de las ganglionares y acompañan a las fibras y haces nerviosos, dando al tejido, si son abundantes, aspecto neurinomatoso o neurofibromatoso.

En las partes del tumor organizadas existe una arquitectura conectiva en forma de plexos de fibras finas de precolágena, situados entre las células y formando a muchas de ellas cápsulas bien limitadas.

Hay en los simpatocitomas, según lo dicho por los autores y corroborado por nosotros, una estructura principal con células parcial o totalmente diferenciadas en una trama de fibras nerviosas a la que se añaden células schwannoides y tractos conjuntivos.

IV. TUMORES DE LOS NERVIOS

Comprendemos en este capítulo al conjunto de blastomas localizados en los nervios del sistema cerebrospinal, desde sus raíces a sus últimas ramificaciones, y en los nervios del sistema simpático con sus plexos viscerales. Se trata de un grupo extenso en el que hasta ahora no ha podido delimitarse lo que pertenece a cada uno de los sistemas referidos.

Se hallan estos tumores bien diferenciados en sus formas clínicas y anatómicas groseras, incompletamente esclarecidos en su fina textura y casi ignorados en su histogénesis. El conocimiento de las formas celulares a que se ha llegado no es satisfactorio, por cuanto subsiste el equívoco de la naturaleza fibroblástica genuina o glial, mesodérmica o ectodérmica, de los elementos neoplásicos.

El grupo de tumores de los nervios comprende a los que Virchow dividió en *neuromas verdaderos* y *falsos*, que estarían, respectivamente, formados por tejido nervioso o conjuntivo. Pero excluidos los primeros por pertenecer al parénquima de los centros y al gran simpático, hemos de tratar solamente en este capítulo de los neuromas falsos, cuyos tipos más representativos son el neurinoma de Verocay y el neurofibroma de Recklinghausen.

Neuromas solitarios y múltiples; asociación de tumores de diferente naturaleza; neurofibromatosis periférica y central, son puntos nodales de la red que asocia estrechamente a los tumores de los nervios en sus múltiples formas. Estas son tres desde el punto de vista anatómico: a) tumores circunscritos, nodulares con estructura difusa, unas veces de indudable carácter neurológico (tumores del nervio óptico) y otras

de discutida significación glial (neurinomas, neuro-fibromas); b) tumores glómicos o plexiformes resultantes de anomalías de desarrollo de los nervios (neuromas plexiformes); c) tumores difusos viscerales (neurinomatosos) acompañados de gigantismos locales.

Todas estas neoplasias corresponden a falsos neuromas, careciendo en absoluto de fibras nerviosas neoformadas. La neoformación de éstas sólo acontece en los tumores que se desarrollan a consecuencia de la sección de nervios y como resultado de las dificultades que se oponen a la expansión y curso libre de las fibras en regeneración. En estas condiciones se forman nódulos tumorales que carecen de significación blastomatosas y sólo pueden ser descritos aquí en contraste con los aneuríticos.

El origen y estructura de los tumores de los nervios podrán ser bien comprendidos cuando se conozca mejor que hoy: a) la procedencia, fases de evolución y atipias eventuales de las células de Schwann; b) el posible yacimiento entre los tubos nerviosos de células poco diferenciadas de igual origen que las de Schwann, pero sin relación íntima con las fibras; c) las diferencias específicas que separan a estas células de los fibroblastos peri y endoneúricos.

De la cresta ganglionar se desprenden en el embrión células indiferentes que en parte evolucionan en sentido simpático y parasimpático, y en parte se transforman en células de Schwann. Existe ya, por tanto, entre los simpatoblastos y las células satélites que se asocian a ellos en los ganglios una relación genética que precisa recordarse en cuanto a la posible coincidencia de ciertos blastomas con desórdenes generales del simpático y a la asociación eventual en ellos de elementos nerviosos y células de Schwann.

Para que surjan blastomas en los ner-

vios (igual que en los centros) se requiere la intervención de elementos con caracteres juveniles yacentes en el endoneuro, cuya presencia se relaciona con perturbaciones ontogénicas. Estas explican la formación de yacimientos de células indiferentes en posible relación genética con otros tantos tumores periféricos. El carácter de la enfermedad de Recklinghausen: perturbación general del organismo en forma de diátesis neuromatosa, se aviene con la teoría expresada.

Mediante ésta puede explicarse la formación de los tumores de los nervios, no por proliferación de verdaderas células de Schwann ni de fibroblastos endoneúricos, pero sí por gérmenes indiferenciados retenidos durante el desarrollo embrionario entre las fibras nerviosas meduladas y ameduladas. Estos gérmenes (schwannoblastos excedentes) podrían adquirir en su evolución caracteres especiales y adoptar un tipo de glia interfascicular con formas celulares simples, muy alargadas, de núcleo oblongo y protoplasma homogéneo o finamente fibrilar. En los blastomas entrarían en división estas células intersticiales y las nuevas generaciones seguirían poco diferenciadas, adoptarían aspectos gliosos protoplásmicos o desarrollarían fibras intraprotoplásmicas semejantes a gliofibrillas.

Al plantear esta hipótesis, que se basa en hechos de reciente observación y es un avance de ideas que habremos de mantener o desechar al término de nuestros estudios, ha evolucionado nuestro concepto sobre los tumores de que tratamos. En efecto, al estudiar en 1932 los gliomas excluimos de ellos a los tumores de los nervios "que no estuviesen constituidos por células de Schwann", y equiparábamos a éstos con los oligodendrogliomas. Hoy nos aventuramos a negar la posibilidad de que las verdaderas células de Schwann engendren

blastomas (aunque haya blastomas con células schwannoides), y atribuímos la formación de éstos a gérmenes indiferenciados de estirpe schwánica. En 1930 homologamos, bajo la calificación de exoteliomas, a los tumores de los nervios y de las meninges. Al comprobar hoy que cuando sufren modificaciones los caracteres propios de las células blastomatosas no van hacia formas conocidas de los elementos conectivos peri y endoneúricos, dudamos que éstos intervengan en su formación.

Neurinomas

Son tumores bastante frecuentes que se desarrollan en épocas diversas de la vida, radican en los nervios periféricos o en sus raíces craneales y espinales y están formados por la proliferación de células intersticiales que envuelven, disocian y destruyen a las fibras nerviosas. Su volumen es variable, pudiendo alcanzar al de una manzana. Son, generalmente, tumores encapsulados, nodulares o redondeados, de consistencia variable, a veces fibrosa y a veces mixosarcomatosa, y en ocasiones quísticos. Su color es grisáceo, amarillento o pardo. Crecen por expansión sin dar origen, generalmente, a metástasis. A menudo dobles; no rara vez simultáneos con otros tumores de estructura diferente, los neurinomas se relacionan a veces con la diátesis neuromatosa de Recklinghausen, motivando por ello descripciones conjuntas.

La localización de los neurinomas se encuentra en los nervios cerebrospinales desde su raíz a su terminación, comprendiendo en ésta las ramificaciones viscerales.

En el estudio histológico de los neurinomas hecho por nosotros destaca un polimorfismo arquitectónico que se basa en la manera de agrupación de las células, en

sus variaciones estructurales, en la interposición de vasos y elementos conjuntivos, etc. Las células típicas son muy alargadas, pero pueden tener tres o más prolongaciones y adoptar aspecto asteriforme. En unos casos están muy apretadas, sin poder discernirse sus contornos y ofreciendo las falsas apariencias de sincicio que han señalado algunos autores. En otros casos aparecen disociadas por la presencia entre ellas de una sustancia semilíquida. Se trata de células con tendencia más o menos acusada a la diferenciación y cuyo protoplasma inicialmente laxo y sumamente delicado se convierte en fibrilar, adquiriendo nuevas reacciones colorantes.

Difícilmente se encuentra un tumor con uniformidad histológica y es frecuente ver partes periféricas condensadas y centrales enrarecidas, y en ambas cambios de orientación de las células. El aspecto más simple del tejido, que pudiera considerarse tipo, corresponde a una asociación en líneas paralelas de células estiradas, con bordes generalmente inapreciables y núcleos alargados, de espesor desigual y con cabos romos.

Un detalle que destaca inmediatamente en los neurinomas es la desigual repartición de los núcleos que en unos sitios se diseminan de modo difuso y en otros forman apretados grupos, dejando entre ellos espacios claros correspondientes al protoplasma de las células. Estas pléyades nucleares adoptan forma irregular o nodular y, más frecuentemente, arqueada y en bandas ondulosas, sumamente características.

Desde Verocay se considera patognómico de los neurinomas la disposición de los núcleos en forma de empalizadas, es decir, en series paralelas que alternan con franjas anucleadas. Se desconoce el mecanismo de formación de estas empali-

zadas, que ha sido explicado de muchos modos, pero es lo más probable que sean consecuencia de un proceso de división celular incompleta.

El aspecto fibroso que ofrece la mayor parte de los neurinomas es motivo de discrepancias en torno de la interpretación de las fibras como colágenas o gliales.

Los hechos, a juicio nuestro, son éstos: el neurinoma está constituido por células que tienden decididamente a la diferenciación fibrilar, pero que en ningún caso adoptan tipos semejantes a los que ofrecen las células conjuntivas. En el supuesto, que aceptamos, de la categoría gliomatosa de los blastomas, esta diferenciación fibrilar es equiparable a la que acontece en los astrocitos fibrosos, sin tener equivalencia en las células de Schwann, y cuando llega al máximo se forman densos haces protoplásmicos. Se trata siempre de fibras intraprotoplásmicas equivalentes morfológicamente a las gliofibrillas.

Hay, pues, en los *neurinomas fibrosos* un proceso de progresiva diferenciación celular en fibrillas citoplásmicas. Sin embargo, esta forma de evolución no existe en todos los casos, viéndose *neurinomas protoplásmicos* que corresponden a estructuras laxas en las que las células conservan protoplasma afibrilar, esponjoso o finamente vacuolado y tienden a adoptar formas cortas con algunas prolongaciones, que les dan aspecto más o menos estelar. En algunos casos alternan zonas fibrilares y afibrilares.

Se han descrito casos de malignización de los neurinomas en los que no existe tendencia a la madurez fibrosa ni protoplásmica de las células, pero sí a conservarse éstas indiferenciadas, a proliferar vivamente, a adoptar polimorfismo nuclear y a asumir propiedades semejantes a los sarcomas invasores.

En los neurinomas genuinos existen raras fibras nerviosas miélicas, con frecuencia degeneradas, que corresponden a filetes nerviosos invadidos por tejido neoplásico.

Este se halla, pues, formado por elementos que tienden a adoptar aspectos glioides como corresponde a su origen supuesto de células análogas a las de Schwann.

Neurofibromas

No se ha determinado todavía si los neurinomas, generalmente solitarios, corresponden a un proceso localizado en los nervios cerebroespinales, y los neurofibromas múltiples son expresión de un proceso análogo propio de los nervios simpáticos. Tampoco han sido apreciados los caracteres histológicos que diferencian a ambas variedades de tumores.

La neurofibromatosis múltiple, vista por Scheselden en 1740, fué descrita en 1882 por Recklinghausen como una enfermedad sistematizada. Bien definida clínicamente, se manifiesta por la aparición de múltiples tumores subcutáneos en diversas regiones del cuerpo, junto con trastornos de muy diversa índole: naevi pigmentarios y vasculares, manchas epidérmicas, melanodermia, gigantismos locales, alteraciones óseas, pseudoartrosis, tumores de estructura diferente (fibromas, gliomas, neurinomas, meningiomas, neuromas plexiformes) y perturbaciones tróficas y psíquicas.

La extensión del concepto de neurofibromatosis en sus diversas formas anatómicas parece ilimitada, a juzgar por los estudios de Cailliau y otros autores. El proceso blastomatoso adopta tres formas: la *periférica*, con generalización de los tumores cutáneos; la *central*, descrita por Phi-

lippe, Cestan y Oberthur, con dos o más tumores polimorfos en las raíces nerviosas craneales y espinales, meninges y parénquima nervioso, y la *mixta*, con asociación de tumores centrales y periféricos.

Los tumores que caracterizan a la neurofibromatosis periférica múltiple (que son los únicos a que hemos de referirnos ahora), son de volumen variable, consistencia fibro, mixo o sarcomatosa y color rojizo o amarillento. Generalmente encapsulados y benignos, pueden trocarse malignos a consecuencia, a veces, de la extirpación incompleta.

Según las observaciones publicadas, los neurofibromas constan de células redondeadas una veces, alargadas otras, dispuestas en desorden o en forma de haces y plexos, tanto más evidentes cuanto menor es la densidad de la trama. Estas células, cuyo protoplasma sería finamente estriado, podrían estar aisladas o tener límites imprecisos (Bielchowsky y Rose) o formarían un verdadero sincicio con tipos fusiformes y estrellados (Lestocquoy). Su carácter más expresivo reside en los núcleos, que son largos, a veces prolongadísimos, rectos o encorvados en S o U, en general fusiformes y a menudo con arrugas y signos de división amitótica. Aunque las células se disponen frecuentemente en haces paralelos, sus núcleos no forman empalizadas, siendo éste el principal detalle que diferencia a los neurinomas de los neurofibromas.

En la estructura fibrilar del protoplasma y en la existencia de un estroma más o menos filamentoso se han hallado argumentos en pro del carácter glial o fibroblástico de las células neoplásicas.

El nombre de neurofibromatosis prejuzga el carácter conjuntivo que Recklinghausen atribuyó a los blastomas, pero existen muchas dudas respecto a la existencia de verdaderas estructuras mesenquimatosas.

El argumento principal estriba en la presencia de fibras y haces colágenos y en las reacciones colágenas que ofrece el tejido neoplásico, las cuales, según Lestocquoy, sólo indican que la formación de colágena no es específica del tejido conjuntivo. Gray niega que exista relación entre las células neoplásicas y las de la vaina de Schwann, y afirma su procedencia del perineuro. Opinión análoga sostienen Penfield y Young.

Respecto a la naturaleza gliomatosa, schwánnica, o fibroblástica de los tumores de Recklinghausen, han sido hechas observaciones análogas a las expuestas al tratar de los neurinomas, cuya homología se considera por todos indudable.

No es difícil encontrar analogías y diferencias entre una y otra suerte de tumores, como lo demuestra la comparación de sus estructuras. Los neurofibromas de Recklinghausen, como los neurinomas ofrecen dos tipos histológicos principales, el denso, rico en células y muy fibrilar, y el laxo, con células escasas y proporcionalmente fibrilado.

Ambas formas representan fases de evolución del tejido, en el que unas veces las células permanecen próximas y otras se disocian por la interposición de una materia hialina cuyo origen se relaciona estrechamente con la presencia de una variedad especial de células.

Cuando se aprecia en coloración de conjunto un tumor de Recklinghausen, aparece constituido por una asociación de células con núcleos largos sumamente desordenados, por lo general, como corresponde a un entrecruzamiento de planos y con desigual tendencia a adoptar orientaciones preferentes: son las células específicas. Si se trata de la parte periférica, densa y encapsulada, es frecuente ver la presencia de células con núcleos anchos, irregularen-

te redondeados u ovals y de aspecto aplanado: son células conjuntivas.

En las coloraciones plasmáticas, las células propias del neurofibroma aparecen más o menos alargadas por las incidencias del corte, pero es difícil ver su terminación verdadera, y en las buenas tinciones se muestran larguísimas como bandas onduladas de protoplasma que encierran uno, dos o más núcleos, situados a variable distancia unos de otros. Estos núcleos son largos también, fusiformes y curvilíneos. A veces aparecen con una estrangulación como signo de división directa, pero ésta no se completa y los núcleos se separan por el crecimiento en longitud del protoplasma. Este es generalmente bipolar, bifurcado a veces, y se caracteriza por presentar una estriación longitudinal continua determinada por finísimas fibrillas que le recorren en forma de haz, produciendo a veces la impresión de fascículos conjuntivos, tanto por su forma como por la coloración roja pálida que toman con la picrofucsina.

Las células neoplásicas tienen perfil más preciso, son más largas y ofrecen más neta diferenciación que las neurinomas, cuyas fibras intrapoplásmicas se tiñen de diferente modo con la plata. Por estos caracteres son de fácil distinción y puede afirmarse que, aunque pertenecen, verosímilmente, a la misma estirpe, tienen diversa significación morfológica.

Podría pensarse que las células neurinomas remedan a la glia fibrosa y las neurofibromas a los larguísimos elementos de oligodendroglia schwannoide atípica propios de los tumores ópticos; pero no ofrece duda, a juicio nuestro, de que se trata de formas celulares especiales, cuyo precedente normal nos es desconocido por la tendencia simplista a adscribir las a células de Schwann o conjuntivas.

Cabe pensar que entre el glioma óptico

y el neurinoma está, como neoplasia intermedia, el neurofibroma de Recklinghausen, y es de notar el hecho sumamente expresivo de que en los tres tipos de blastomas la aparición de formas laxas, mixoides y con substancia hialina intersticial se relaciona con la presencia de células que poseen núcleo redondeado u oval y protoplasma provisto de escasas y delicadas expansiones. Es un hecho constantemente repetido que estas células faltan o escasean mucho en las regiones apretadas, abundando bastante en las regiones flojas.

Vista la estructura fundamental y tendencia evolutiva de los neurofibromas, se comprende la esencia de sus variaciones texturales. Unas veces se agrupan las células en una trama densa de haces entrecruzados y otras se individualizan y separan en una trama plexiforme, viéndose predominio o exclusividad de uno u otro tipo histológico.

Al interponerse substancia hialina en las zonas fasciculadas el tejido pierde densidad y ofrece espacios claros, en los que se esparcen células redondeadas, cuya silueta vaga se define mejor cuando la materia intersticial es más copiosa. Entonces puede verse que el protoplasma flojo se prolonga en tres o más apéndices delicados, tendiendo a adoptar forma estrellada. Han hablado algunos autores de estructuras sincitiales, pero en nuestras observaciones no se comprueban ni siquiera anastomosis entre las células con prolongaciones, ni entre las bipolares y alargadas. Estas, cuando están teñidas *ad hoc*, aparecen sueltas, con protoplasma tanto más ostensible cuanto mayor es su diferenciación fibrilar.

Entre estos elementos existen otros más difícilmente colorables cuyo protoplasma afibrilar está provisto de múltiples prolongaciones largas y flexuosas que siguen el

curso de las células fasciculares. Estos gliocitos protoplásmicos son polimorfos, de variable tamaño, y existen en proporciones diversas. Se diferencian de los elementos conjuntivos en que éstos son aplanados y están unidos por evidentes anastomosis.

Son hechos de interés respecto a los neurofibromas, su origen en relación con los nervios, la existencia o no de fibras nerviosas, la forma de crecimiento y encapsulación, la participación en la estructura de elementos conectivos, y otros muchos que harían este estudio interminable.

En nuestras observaciones es constante la relación de los tumores con filetes nerviosos, que unas veces aparecen conservados en el seno del tejido, otras tienen aumento de células endoneúricas y otras están enteramente poblados de células con núcleos oblongos y alargados. Así se convierten en cordones densos, cuyos contornos se van esfumando a consecuencia del aumento de células, a la vez que sus fibras nerviosas degeneran y desaparecen. En algunos sitios es visible un fascículo de fibras nerviosas ameduladas y mielínicas, bastante bien conservadas. Es frecuente, sin embargo, que aparezcan en estado degenerativo con fragmentación y disgregación de la mielina, y que junto a ellas existan células neoplásicas de forma irregular cargadas de sustancia meloide. No existe en nuestras observaciones neoformación de fibras nerviosas.

Según lo dicho, los neurofibromas de Recklinghausen están formados por dos clases: unas, largas, "macroplásmicas", que son específicas y tienen tendencia a alargarse cada vez más y a diferenciarse fibrillarmente, reduciendo al mismo tiempo su divisibilidad, y otras, redondeadas, "microplásmicas", que son análogas, si no idénticas, a las que existen en los neurinomas y gliomas ópticos y parecidas a oligoden-

drocitos, y tienden a adoptar forma estrellada. Estas células son visibles especialmente cuando en el tejido existe la materia hialina que le da caracteres mixoides y puede pensarse que la formación de esta sustancia depende de ellas.

Ambos tipos de células corresponden, verosímilmente, a formas evolutivas de las células germinales yacentes en el endoneuro desde la época embrionaria y procedentes, al menos en hipótesis, de células neuroectodérmicas con reminiscencias de oligodendrocitos y de células de Schwann.

Neuroma plexiforme

Es un género de tumores que se presenta aisladamente o como una manifestación de la enfermedad de Recklinghausen.

Las descripciones clásicas diéronle a conocer como una formación neuromatosa desarrollada en el trayecto de los nervios periféricos y caracterizada por hiperplasia de tejido conjuntivo entre los filetes nerviosos y sus fibras. Al aumentar los elementos intersticiales, los cordones nerviosos engruesan conservando su forma cilíndrica. Para unos existiría solamente aumento de las células endoneúricas, y para otros aumentarían los componentes fundamentales del nervio.

Son tumores subcutáneos de volumen variable, a veces muy grande, circunscritos, formados a veces de un solo convoluto de nervios y otras de varios de ellos asociados entre sí y unidos al nervio de origen, que atraviesa la masa tumoral disociándose o la cruza tangencialmente. Con frecuencia la tumoración se agranda por la concomitancia de fenómenos de elefantiasis local, en los que se hipertrofia notablemente el tejido dermoepidérmico. No es raro que existan, además, lesiones múltiples corres-

pendientes a la enfermedad de Recklinghausen, a la que ha sido adscrito el neuroma plexiforme como una forma abortiva (Vancea).

En nuestras observaciones hemos podido ver algunos aspectos histológicos aludidos. El tejido más simple muestra a pequeño aumento el conjunto de cordones nerviosos de grosor diversos, seccionados transversal y oblicuamente y rodeados por tejido conjuntivo laxo. Cada cordón visto en detalle ofrece una cubierta correspondiente al neurilema engrosado y un haz de fascículos constituidos de células alargadas y con núcleo en bastón, a las que rara vez va acompañada alguna fibra nerviosa medulada. El aspecto que ofrecen corresponde a nervios que han perdido sus fibras, conservando hiperplásicos los elementos que las rodeaban. Estos elementos corresponden por sus caracteres a los del endoneuro o a células de Schwann modificadas.

La estructura tipo cambia de aspecto cuando a las células endoneúricas se añaden otras más pequeñas, glioides, no alargadas, sino globulosas y con prolongaciones, provistas de núcleo redondeado o deforme, cuya presencia va unida a la disociación de los haces y a la interposición de una sustancia hialina. Los cordones nerviosos han adoptado caracteres mixoides a consecuencia de la evolución regresiva de sus células y a la interposición de una materia verosímilmente derivada de ellas.

Existe, pues, en los neuromas plexiformes un tipo histológico, en el que primero desaparecieron las fibras nerviosas por proliferación de las células de Schwann u otras yacentes en el endoneuro y después éstas regresaron a los tipos estelares existentes también en los neurinomas y neurofibromas, y homologables, por algunos caracte-

res, según hemos dicho ya, con los oligodendrocitos de los gliomas centrales.

En contraste, puede acontecer que las células neurinomas constituyan el elemento predominante y que el tumor adopte una fisonomía definible con la denominación de *neurinoma plexiforme* o *neuroma plexiforme neurinomatoso*.

Por el análisis y descripción que precede dedúcese que el neuroma plexiforme, tumor disembrionálico, se aproxima mucho a la manera de evolucionar los neurinomas a base de la participación combinada de elementos largos schwannoides y células más o menos estelares que corresponden, respectivamente, a tramas fibrosas y mixomatosas.

Neuroma fasciculado

Los tumores hasta aquí descritos se caracterizan por la desaparición progresiva de las fibras nerviosas en contraste con el exuberante desarrollo de las células endoneúricas. En ellos no existen nuevas fibras nerviosas, o, al menos, no han sido suficientemente comprobadas por los que creyeron verlas. Los neuromas fasciculados, al contrario, tienen como singularidad el estar esencialmente constituidos por neuritas neoformadas.

Para que esta neoformación tenga efecto en un tejido tumoral ha de tratarse de blastomas neurocíticos, no de células de Schwann que, contra lo que algunos creyeron, son incapaces de originar fibras nerviosas. Se ha supuesto, en efecto, teóricamente, que ciertos neuroblastos nacidos de células de Schwann juegan papel importante en la regeneración autógena del cilindro-eje y de la mielina. Sólo con nuevas células nerviosas se forman nuevos axones, pero los viejos tienen la propiedad de retoñar cuando se les secciona o estrangula.

Nuestros estudios han recaído tanto en neuromas experimentales por sección y ligadura de nervios, como en los neuromas de amputación. Según los resultados obtenidos, los fenómenos acontecen de acuerdo con los hechos expuestos. Rejuvenecidas las fibras nerviosas en el estado que Cajal llamó de turgencia formativa, inician su reparación extendiéndose por el tejido cicatricial a favor de las mazas de crecimiento y formando pequeños plexos que cada vez se hacen más complicados y ricos en fibras por el aumento de retoños colaterales en cada una de ellas. En su crecimiento tropiezan con obstáculos que se oponen a su libre expansión, y ora engendran en torno a las viejas vainas de Schwann las formaciones espiroides de Perroncito, ora se apilotonan en el espesor del tejido conjuntivo. Así se origina un neuroma experimental con abundantísimos haces de fibras amielínicas entrecruzadas, arqueadas y retrógradas, constituyendo un plexo complicado. La proliferación de células de Schwann hace que las fibras al principio desnudas adquieran su correspondiente vaina.

En el neuroma de amputación las cosas suceden de igual modo, y una vez constituido se presenta como una trama con haces nerviosos muy abundantes asociados por tejido conjuntivo-vascular. En la proximidad del nervio obsérvase la disposición en gruesos haces con numerosas células de Schwann. En las partes más alejadas del cabo nervioso los haces se deshilaclan cada vez más, apareciendo seccionados en diversos sentidos, como nervicillos cada vez más delgados con sus neuritas y sus células endonéuricas.

Un problema de gran interés se refiere a la proliferación de las células de Schwann y a su adosamiento a las fibras retoñadas. Según Marinenco, las nuevas células de

Schwann derivan de las del cabo central del nervio que emigran a la cicatriz. Cajal piensa análogamente y admite que los nuevos corpúsculos de Schwann se aplican a los brotes nerviosos, siguiéndolos a través de las formaciones mesodérmicas.

Desde la experiencia de Harrison, es cada vez menos dudosa la procedencia neuroectodérmica de las células de Schwann, que en nuestros estudios hemos equiparado a la oligodendrogliá.

De células homólogas de oligodendrocitos se forman normalmente, y en el neuroma de amputación proceden de proliferación de elementos rejuvenecidos o, tal vez, de corpúsculos endonéuricos indiferenciados que posiblemente existen normalmente, a los que hemos atribuido el origen de los neurinomas y neurofibromas.

Cuando el tumor nervioso se organiza poblándose de células de Schwann, las fibras neoformadas, primeramente amielínicas, comienzan a mielinizarse. La formación de envolturas conectivas a los fascículos nerviosos completa la organización.

El desarrollo, pues, del neuroma de amputación pasa por tres fases principales: 1.ª, de brote de fibras nerviosas; 2.ª, de neoformación de células de Schwann a expensas de las preexistentes o de elementos endonéuricos de su misma estirpe, pero no diferenciados; 3.ª, de formación de vainas de mielina.

V.—TUMORES DE LAS CUBIERTAS ENCEFALO-MEDULARES

Comprende este grupo los blastomas desarrollados en las meninges a expensas de los elementos que toman parte en su estructura.

Para el conocimiento de estos tumores es esencial la posesión de datos precisos sobre



Fig. 1. — Papiloma coróideo. Las vellosidades tienen una sola capa de células claras, prismáticas, con núcleos basales, sobre un eje conjuntivo-vascular.

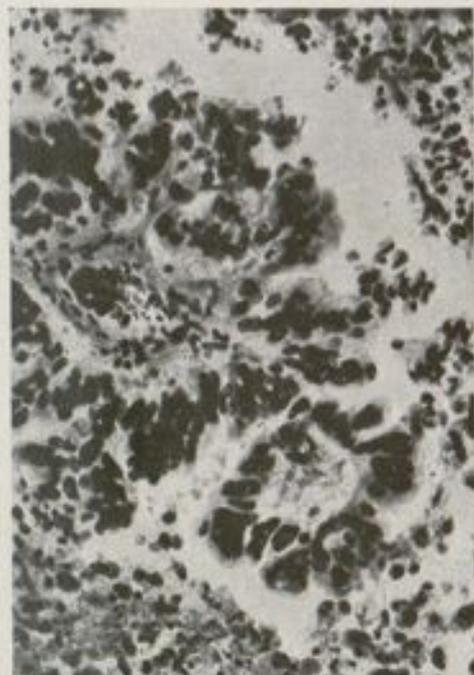


Fig. 2. — Epitelioma coróideo con vellosidades penetrantes en el tejido nervioso. Células atípicas con tendencia a estratificarse.



Fig. 3. — Pineoblastoma. Disposición lobular del tejido neoplásico.



Fig. 4. — Pineocitoma de células poco diferenciadas. Las lobulillos neoplásicos contienen células pineales y neuroglia.

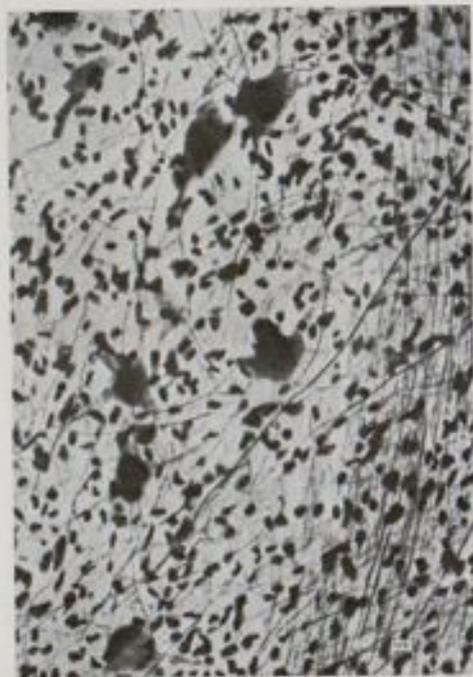


Fig. 13. — Neurocitoma (ganglioneuroma) protuberant. Las células ganglionares se asocian a neuroblastos y glía.

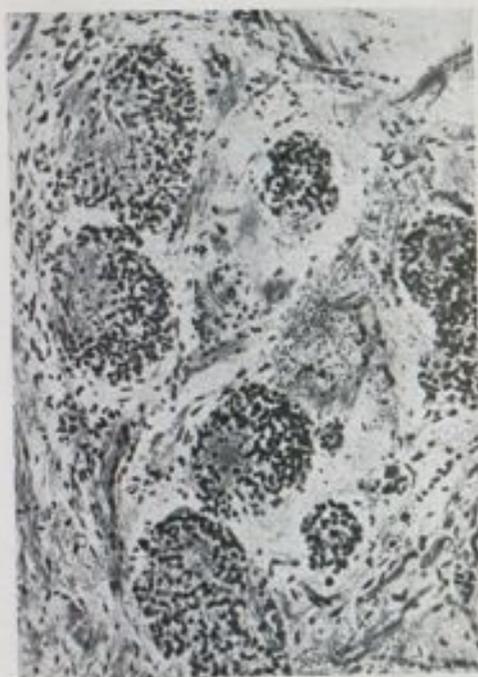


Fig. 15. — Simpatoblastoma típico. Disposición gangliiforme en masas redondeadas con células marginales.

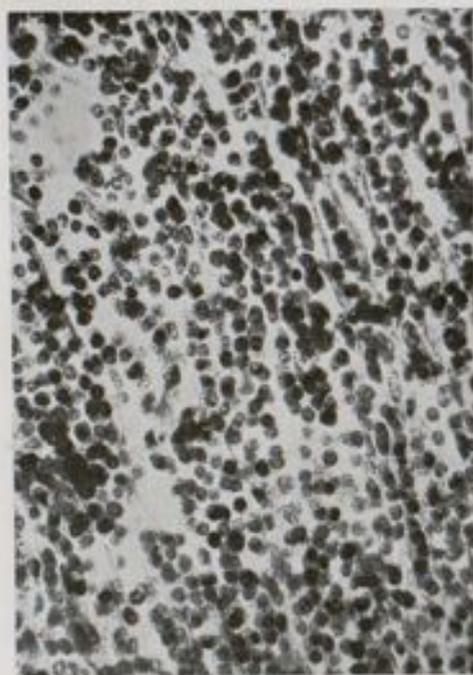


Fig. 14. — Simpatogonioma. Las células se diseminan formando series en el tejido fibrilar.

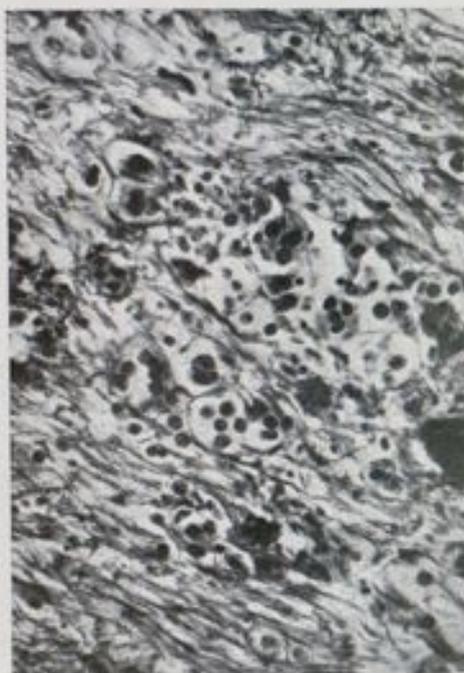


Fig. 16. — Simpatocitoma. Evolución de los simpatoblastos en simpatocitos.



Fig. 17. — Neurinoma nodular con abundantes vasos cuyas paredes están esclerosadas.



Fig. 19. — Neurofibroma de Recklinghausen. Células con largos núcleos asociados en plexo.

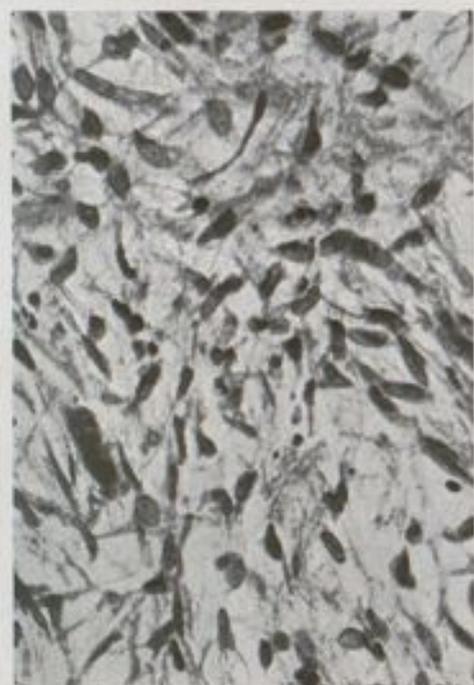


Fig. 18. — Neurinoma mixolde con células estelares y redondeadas.

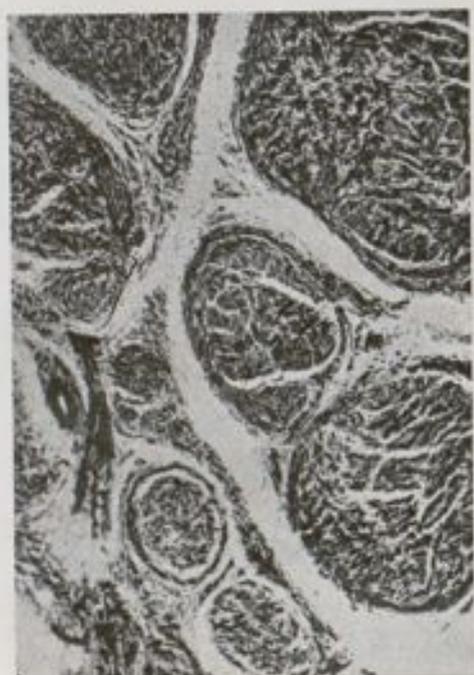


Fig. 20. — Neurofibroma plexiforme. Cordones nerviosos en sección transversal.

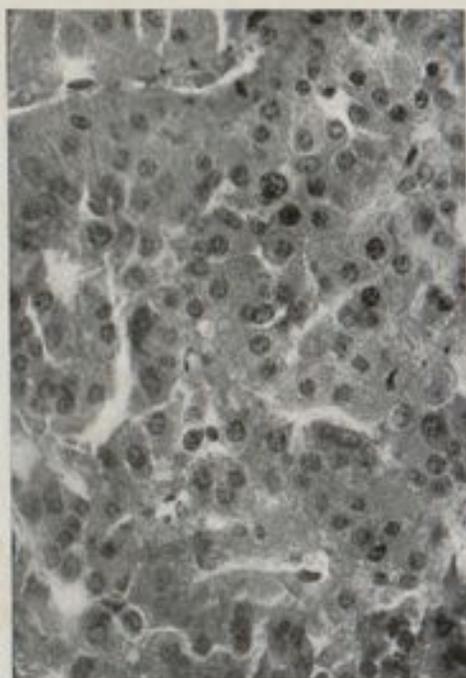


Fig. 29 — Adenoma hipofisario de células eosinófilas. Masas celulares separadas por espacios vasculo-conectivos.



Fig. 31 — Epitelioma de la región hipofisaria. Zona de metaplasia cartilaginosa del tejido conjuntivo.



Fig. 30 — Adenoma de células cromóforas. A, detalle de las células claras. B, las mismas células en coloración protoplásmica con plata.

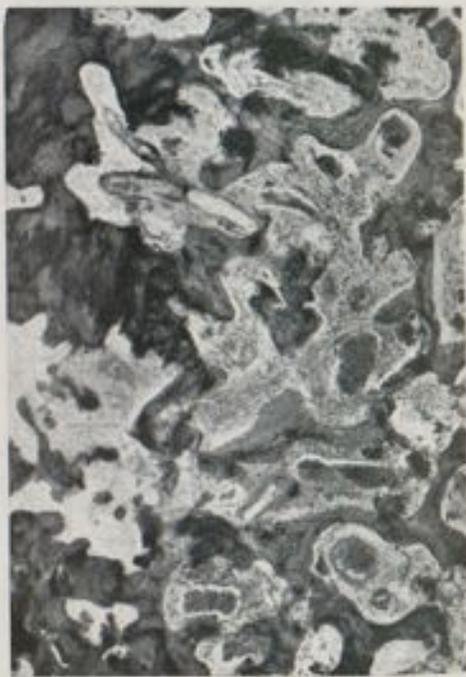


Fig. 32 — Adimantoma. Zona con trabéculas óseas en forma de trama esponjosa.

la composición anatómica de las meninges. De la idea clásica (Bichat) que admitía duramáter, aracnoides y piamáter, se ha pasado a la moderna (Strasser), que sólo reconoce paquimeninge dural y leptomeninge pialaracnoidea. Antes se creía que la capa de células existente entre la dura y la aracnoides pertenecía a la primera como un endotelio, y ahora se cree que forma parte principal de la aracnoides. Antes se daba por seguro el origen mesodérmico de todos los componentes histológicos de las meninges, y ahora se discute si entre ellos los hay derivados del neuroectodermo. De estas discrepancias históricas deriva una serie de problemas que atañen a la procedencia y localización de los tumores y a su interpretación morfológica.

Tienen frecuentemente origen embrionario y no rara vez coinciden con tumores radicados en el parénquima nervioso, constituyendo el tipo central de la enfermedad de Recklinghausen, o con la esclerosis múltiple. Se relacionan, según todas las señales, con una diátesis blastomatosa, pero en su desarrollo o en su despertar se ha creído ver a veces, como en el de los gliomas, influencias traumáticas (Beckmann, Dammer).

Según el estudio topográfico hecho por Cushing, cabe dividirlos en 10 grupos: 1.º, espinal; 2.º, foraminal; 3.º, supraecllar; 4.º, de la fosa olfativa y etmoidal; 5.º de las fosas esfenoidales; 6.º, de la cisura de Sylvio; 7.º, de la convexidad; 8.º, suprasagital; 9.º, de la hoz del cerebro; 10.º, del seno transversal y sigmoideo. Tal vez algunos tumores de estas localizaciones no sean meningiomas, pues en los grupos 1.º y 2.º, correspondientes al arranque y salida craneal de los nervios, es posible incluir neurinomas que por muchos conceptos se prestan a confusión.

La variable extensión que los autores

dan al grupo de los tumores menígeos depende de que se tenga o no minuciosamente en cuenta la estructura normal de la leptomeninge. En ésta hay cuatro gérmenes posibles de blastomas: las células de revestimiento externo (endotelio dural según los clásicos, exotelio aracnoideo según Río-Hortega), la red vascular, los histiocitos del substrato conectivo y los cromatóforos. Hay, pues, otros tantos grupos de tumores: 1.º, exotelomas; 2.º, angiomas; 3.º sarcomas, y 4.º, melanomas.

A. — *Exoteloma*

La leptomeninge está revestida de una capa continua de células en forma de sincicio aplanado que limita el espacio dural.

La íntima conexión que los blastomas menígeos presentan a menudo con esta membrana hizo creer mucho tiempo que procedían de células pertenecientes a su superficie interna. En la actualidad se piensa, desde Key y Retzius, que tales células y sus blastomas corresponden a la leptomeninge, pero se duda respecto a su carácter mesotelial o fibroblástico (Mallory) o neuroepitelial (Oberling, Lear y Edwards).

En el momento actual, más que la diversidad de formas histológicas, interesa el problema de concepto: ¿dónde situar a estos tumores? Reconozcamos a Oberling el mérito de haberlo planteado situándose enfrente de las ideas mantenidas por Kollmann, Koelliker, Salvi, Brachet, Brockbank, etc., acerca de la procedencia mesenquimatosa de las meninges y sosteniendo que las células superficiales de la leptomeninge no son endoteliales ni conjuntivas sino específicas y procedentes de elementos emigrados del neuroectodermo (*meningoblastos*).

No obstante el valor de estas sugerencias

embriológicas, que todavía precisan comprobación, sigue mantenida la idea clásica por gran número de autores que, como Mallory, estiman mesodérmicos a los elementos superficiales de la aracnoides, ora con categoría fibroblástica, ora con otra de más alta diferenciación. Para Penfield, el tipo celular que produce colágena, tejido elástico y *fibroglia fibrils* debe ser considerado fibroblástico.

Son tumores de volumen variable, desde el de un guisante al de una mandarina; más o menos esferoidales, lisos o lobulados, de diversa consistencia, que se adhieren a la duramáter (encapsulados por tejido conjuntivo) y se hunden en el espesor del parénquima nervioso.

Generalmente existe un solo tumor, pero se conocen casos de tumores múltiples que anatómicamente pueden corresponder a numerosas granulaciones de Pacchioni (Ernst). Hay casos de endotelio en placa y difusos (Lobeck, Nonne, Haeger, Kron, Wail), que Río-Hortega relaciona con hiperplasias extensas del exotelio aracnoideo.

En nuestra descripción de los exotelomas meníngeos hicimos una división ateniéndonos al estado de la estructura celular, a la arquitectura, a la participación de estroma conectivo y vasos y a la tendencia a la calcificación. Estudiamos los tipos *sinciciales* formados por una trama difusa reticular o anastomosada y los *inoblásticos* formados por células más o menos independientes con fibrillas protoplásmicas.

El examen de todas estas formas histológicas revela la existencia entre ellas de transiciones que denotan un proceso de evolución de las células siguiendo tres tendencias principales: a) permaneciendo escasamente diferenciadas en forma de sincicio continuo en el que se exagera a veces la estructura reticulada o se esboza la indi-

vidualización de algunos elementos; b) iniciándose una diferenciación fibrilar del citoplasma con tendencia del tejido a adoptar disposiciones laminares y fasciculares y de las células a romper sus conexiones; c) efectuándose una diferenciación morfológica adquiriendo las células caracteres epitelioides y el tejido arquitectura funicular o lobulada.

La gran variedad histológica de los exotelomas depende de que a los sincicios difusos o laminares y a los haces y nódulos de células anastomosadas o libres se asocien una red vascular más o menos vasta y un sistema de fibras conectivas, y de que se depositen en el tejido sales de cal en forma de concreciones arenáceas.

La forma histológica fundamental, punto de partida de todas las otras, es la más parecida a la estructura del exotelio aracnoideo originario, en el que una lámina de protoplasma finamente reticulado o vagamente fibrilar está sembrada de núcleos ovals. En los exotelomas menos diferenciados es de regla una disposición semejante, con la diferencia de que en lugar de un sincicio extendido en lámina delgada existe una trama tridimensional sembrada de núcleos que se diseminan irregularmente o forman acúmulos irregulares.

Excepcionalmente existe uniformidad estructural y el tejido suele aparecer apretado en unos sitios y flojo en otros como consecuencia de cambios celulares que consisten en rotura de conexiones y pérdida del carácter netamente sincicial, para esbozarse un tejido con elementos anastomosados. Al romperse la continuidad del sincicio las células se individualizan adoptando formas aplanadas, de perfil irregularmente estrellado y ligadas aún por expansiones citoplásmicas, o formas abultadas con protoplasma reticular o vacuolizado.

Estos cambios se acompañan a veces de un desarrollo de fibrillas intracelulares que en la mayor parte de los casos apenas se inicia, pero que puede hacerse muy marcado.

Los tumores de estructura difusa, sea cualquiera el carácter de sus células, están casi siempre bastante vascularizados y poseen una red de capilares de vario calibre, a veces con dilataciones.

Las células perivasculares se disponen en capas concéntricas sin perder sus rasgos sinciciales. En cuanto a las partes sin contacto con capilares, son unas veces laxas y otras condensadas en forma de franjas en las que las células se aprietan.

Varía considerablemente la formación de tramas conjuntivas en el tejido neoplásico, y así como hay casos en que sólo existen algunas trabéculas de precolágena que van de unos a otros capilares, los hay también en que la red vascular se acompaña de gran desarrollo de fibras conectivas. Cuando es considerable la formación vasculoconjuntiva puede acontecer que el tejido neoplásico quede dividido en masas irregulares a modo de islotes en los que las células se acumulan y aprietan.

Dentro de los tumores con estructura sincicial y difusa existen otros tipos histológicos que se caracterizan por la tendencia de las células a adoptar disposiciones nodulares o laminares homólogas de las que existen ordinariamente en el exotelio aracnoideo.

En el tipo *nodular* las células en vez de repartirse con equidad forman acúmulos o sistemas irregulares o con capas concéntricas en torno de un eje que unas veces es un montoncito de núcleos y otras una fibra conjuntiva apelonada. Las células se imbrican y a veces forman láminas delgadas de perfil fusiforme.

El *psammoma* de Virchow, estudiado

también por Lebert, Cruveilhier, Mueller, Cornil y Ranvier, etc., está caracterizado por un tejido provisto de abundantes formaciones esféricas hialinizadas y calcificadas envueltas por una trama sincicial rica en pequeños núcleos ovales. En cada nódulo las células se imbrican y aprietan convirtiéndose en finas hojuelas que sucesivamente sufren degeneración hialina, pierden sus núcleos y se calcifican de manera difusa o en forma de bloques cristalinos y esféricos.

La formación de estas concreciones, atribuida a elementos necrosados (Virchow), a obliteraciones vasculares (sarcomas angiolíticos de Cornil y Ranvier) y a la hialinización y calciosis de formaciones conjuntivas (Bilroth), tiene lugar con participación evidente de fibras colágenas en forma de glomérulos, que se calcifican previa degeneración hialina, pero también con precipitación de partículas cálcicas sobre las células hialinizadas.

El tipo *laminar* de los exoteliomas tiene de común con los precedentes la categoría de las células y la disposición sincicial del tejido, diferenciándose de ellos en que este sincicio no es difuso ni tiende a formar capas concéntricas como en los tipos nodulares, sino que se dispone en planos sumamente irregulares, replegados y superpuestos, unidos a veces tan débilmente que no resisten sin relajarse las manipulaciones de la técnica.

Vistas las láminas de plano presentan una constitución eminentemente sincicial, con "placoides" de protoplasma homogéneo o con fino retículo, provistos de abundantes núcleos ovales, alternando con zonas más laxas y retiformes, en las que los núcleos están más espaciados y a veces tienden a individualizarse células aplanadas.

En los tumores de tipo laminar existen,

además, zonas con células que tienden a la vez a aislarse y a disponerse paralelamente en haces; pero esta disposición que en ellos se inicia es casi general en el tipo *fascicular*. Este se halla formado por haces de células orientados de modos diversos y constituyendo tramas que a veces hacen pensar en neurinomas, precisándose diferenciárlas de ellos cuando se trata de tumores próximos a las raíces de los nervios. Las células en el tipo fascicular son fusiformes, muy prolongadas, y tienen núcleos ovales u oblongos dispersos, sin formar empalizadas. Respecto al protoplasma, puede ser delicado, apenas reticular, pero a veces con estructura filar. En este caso la trama fasciculada aparece recorrida por fibrillas entrecruzadas en diferentes haces y planos.

La forma más alejada histológicamente de este exotelio es aquella en que, mediante un fenómeno de condensación citoplásmica y limitación celular, aparecen estructuras epitelioides. Tiene particular interés este tipo *epiteloide*, que unas veces se presenta puro y otras asociado a las formas precedentes y con claras transiciones de estructura.

Para llegar al tipo epiteloide puede partirse de las estructuras difusas o de las nodulares, pues en todas es posible que las células se individualicen y aparezcan con débil trabazón, mostrando protoplasma cada vez más espeso y silueta cada vez más precisa.

Según lo dicho, los exoteliomas ofrecen numerosas variedades que parten de una estructura sincicial y una forma difusa y adoptan arquitecturas lobulada, psammomatosa, laminar, fascicular y pseudoepiteliomatosa, en las que existe a veces una diferenciación fibrilar del citoretículo o una condensación protoplasmática con limitación de campos celulares.

B. — *Angioma*

Los exoteliomas ofrecen en ocasiones, como queda dicho, formas con abundantes vasos tortuosos y dilatados que producen la impresión de angiomas. Son, sin embargo, tumores en los que la parte fundamental no pertenece a los vasos.

Se trata frecuentemente de producciones de origen embrionario vinculadas a trastornos del desarrollo de los vasos meníngeos, pero han sido descritas también neoformaciones de carácter angioblástico desarrolladas tardíamente y sin origen disembrionológico seguro. Cushing y Bailey (1928), que han efectuado un documentado estudio de los angiomas, piensan que el hemangioblastoma se relaciona con perturbaciones del desarrollo mesodérmico en el tercer mes de la vida fetal, lo que explicaría su predominio, y tal vez su única localización, en la fosa posterior que en ese período posee la abundante red capilar que forma los plexos coroideos del IV ventrículo.

Los angiomas son poco frecuentes y representan, según Cushing y Bailey, escasamente el 2 % de los tumores intracraneales. Estos sabios hacen en ellos dos grupos: *malformaciones vasculares* del cerebro y *hemangioblastomas* o verdaderos tumores vasculares. Los del primero se distinguen por la presencia entre los vasos de glia normal, y son de tres categorías: a) *telangiectásicos*, b) *angioma venoso*, simple, tortuoso y racemoso, y c) *angioma arterial* o, más bien, arteriovenoso. Los del segundo se distinguen por la presencia de células endoteliales entre los vasos, además de un retículo específico, y son por su arquitectura capilares, celulares y cavernosos.

C. — *Sarcoma*

Además de los tumores mesenquimatosos ya descritos, son conocidos en los centros nerviosos otros de igual stirpe que ofrecen la estructura de sarcomas, melanomas, osteomas y lipomas. Muchas de estas neoplasias tienen interés clínico, pero no histológico, ya que sus caracteres apenas difieren de los que presentan las de igual denominación de otros órganos. Sin embargo, constituyen procesos que han motivado copiosa literatura, en especial los llamados *sarcomatosis difusa* o múltiple y *carcinomatosis primitiva* de las meninges, no bien diferenciados entre sí ni de los exoteliomas.

Según nuestras escasas observaciones, los tumores de tipo sarcomatoso están formados por un tejido que consta de un soporte de fibras conectivas finas y de vasos abundantes entre los que se expanden numerosas células redondeadas, correctamente limitadas unas y con aparentes uniones otras, cuyo protoplasma es finamente reticular y cuyo núcleo es más o menos esférico. Por sus caracteres morfológicos hacen pensar estas células en una posible relación con elementos exoteliales modificados.

Se trata, en general, de tumores de crecimiento lento y con escasa tendencia infiltrativa que se desarrollan a expensas de elementos propios de las meninges, verosímilmente de meningoblastos mesenquimatosos.

Melanosarcoma. Con este nombre y con los de cromatofroma, melanosarcomatosis, melanoblastosis y melanocitoblastosis primaria de la pia o nevus pigmentosum del cerebro, ha sido descrita una forma neoplásica caracterizada por la presencia de

células melánicas derivadas de los cromatóforos que normalmente existen en la pia-máter, con preferencia en la región de la médula oblongada.

Anatómicamente adoptan la forma de manchas pigmentarias, de placas más o menos extensas y de nódulos, de situación superficial generalmente.

Se considera a las manchas pigmentarias como naevi de origen embrionario capaces de producir blastomas.

Histológicamente la melanosarcomatosis meníngea se caracteriza por poseer abundantes células polimorfas: redondeadas, poligonales y fusiformes, unas exentas de pigmento y otras muy pigmentadas. Estos melanóforos infiltran la leptomeninge y secundariamente invaden los vasos y el cerebro, formando nódulos dispersos (Hassin y Bassoe, Dickmann).

Osteoma. Aunque raros, constan en la literatura referencias de osteomas desarrollados en las meninges.

Son más frecuentes las formaciones óseas relacionadas con los meningiomas que han sido descritas con el nombre de *hiperostosis* y cuya primera observación se debe a Spiller.

En relación con traumatismos (Virchow, Spiller, Fuchs, Penfield) o por efecto del crecimiento expansivo de los tumores subdurales, acontecen por encima de estos engrosamientos óseos cuyos caracteres histológicos y mecanismo de producción han motivado ya rica literatura.

En las hiperostosis se ha visto una formación ósea en forma masiva o esponjosa, y entre ella, con cierta frecuencia, masas neoplásicas con caracteres análogos a los del tumor primario (Penfield), que penetrarían en el hueso siguiendo las vainas vasculares (Barling y Leith). Según Cus-

hing, el proceso sería debido a la invasión de los canales óseos por las células tumorales con subsiguiente estímulo de los osteoblastos y producción de nuevo hueso.

VI.—TUMORES HIPOFISARIOS

La hipófisis y la región sellar son con frecuencia asiento de blastomas muy diferentes de los descritos en capítulos anteriores, que constituyen un grupo de gran interés clínico, histológico y patogénico.

En rigor, no se trata, en su mayoría, de tumores pertenecientes al sistema nervioso, ya que de las dos partes fundamentales de la hipófisis, la nerviosa y la epitelial, es ésta la que de ordinario da origen a blastomas.

El mecanismo del desarrollo embrionario de la glándula pituitaria es propicio a la formación de tumores a expensas de gérmenes epiteliales o de divertículos aberrantes de la bolsa de Rathke. Al reunirse y asociarse íntimamente y evolucionar en sentido específico la prolongación diencefálica y la invaginación faringocranial que forman en la hipófisis el lóbulo posterior (derivado del epitelio neural) y el lóbulo anterior (derivado del epidermis bucal), pueden acontecer varios casos: a) que todos los elementos de ambas procedencias lleguen normalmente al final de su evolución; b) que del lado nervioso persistan epitelios indiferenciados; c) que del lado glandular queden islotes de células con caracteres epidérmicos incluídos ectópicamente en el lóbulo posterior, en la porción intermedia o en el tallo pituitario; d) que un grupo de elementos del lóbulo anterior se estacione antes de completar su diferenciación glandular; e) que la bolsa de Rathke origine divertículos parahipofisarios.

Todas estas formaciones dependientes de

anomalías embriogénicas de los lóbulos hipofisarios, al evolucionar tardíamente, son gérmenes posibles de blastomas. Así son imputables: al caso b), los quistes ependimarios de la región infundibular; al caso c), los epiteliomas malpighianos; al caso d), los adenomas, y al caso e), los adamantinomas, quistes epidérmicos y teratomas.

Podría hacerse la división natural de todos estos blastomas en tres grupos: 1, del lóbulo posterior; 2, del lóbulo anterior; 3, de la bolsa de Rathke y (por extensión) del conducto craniofaringeo.

Los pertenecientes al lóbulo posterior, que pueden afectar desde la parte intermedia al suelo del tercer ventrículo, corresponden por su estructura eminentemente neuróglia a los del parénquima nervioso, de los que difieren a veces por la tendencia a presentarse bajo formas quísticas. Los derivados del lóbulo anterior pertenecen al grupo adenomatoso y reproducen de manera atípica los caracteres del parénquima glandular. Los procedentes de la bolsa de Rathke presentan, en general, diversas formas epiteliomatosas que no difieren de las que ofrecen en otras regiones los blastomas de origen epidérmico.

Cada uno de estos grupos merece, por lo dicho, trato diferente; así, del primero, de escasisima importancia, no haremos nueva descripción; el segundo será estudiado con relativa minuciosidad, y del tercero nos ocuparemos someramente.

Según nuestras observaciones, hay una gradación de estructuras cuyo centro es un blastoma de tipo embrionario que por un lado evoluciona hacia formas glandulares y por otro hacia formas epiteliales cada vez más diferenciadas. Nos referimos, naturalmente, al conjunto de la serie, pues cada tumor en sí ofrece una composición poco mudable por evolución y algo más por involución de sus componentes.

A.—ADENOMAS

Las formaciones adenomatosas constan de células cromóforas, identificables con las principales, o de células cromófilas con granulaciones α o β , iguales a las acidófilas y basófilas de la glándula normal, por lo que es difícil asignarles significación neoplásica. Esta la adquieren en especial las estructuras eminentemente formadas por células cromóforas poco diferenciadas y más aptas para dividirse. Por la proliferación atípica de las células pueden originarse tumores malignos con tendencia infiltrativa y metastásica (observaciones de Cagnetto, Vasiliu, Fahr y Budde).

Si se trata, lo que es frecuente, de nódulos microscópicos o de algunos milímetros de espesor, no imprimen variaciones anatómicas a la hipófisis. Si son mayores, la glándula presenta un ostensible aumento de volumen. Los blastomas más voluminosos pueden crecer dentro de la silla turca, rebasándola a veces y destruyendo el hueso, o fuera de ella comprimiendo el quiasma, nervios ópticos y tuber cinereum y hundiéndose en el tercer ventrículo.

En la literatura, según lo dicho, han sido registradas las siguientes variedades de adenoma: a) cromóforos; b) con células fetales; c) con células de embarazo; d) eosinófilos; e) basófilos; f) mixtos, y g) de transición (1).

a) *Adenoma de células basófilas.* Se trata de tumores pequeños, de algunos mi-

límetros, y a menudo de nódulos microscópicos correspondientes a hiperplasias glandulares isocíticas, mejor que a blastomas. Clínicamente ocasionan síndromes adiposogenitales, bien estudiados por Cushing (1928-1932) en numerosas observaciones.

Estructuralmente están formados por masas lobuladas de células más o menos poligonales, facetadas por mutua compresión, que si están aisladas aparecen globulosas y de gran relieve. En unas existe un solo núcleo redondeado, de variable volumen; en otras hay dos o más núcleos que indican una escasa tendencia a la división, pues ésta se frustra por la alta diferenciación de los elementos secretores. La característica esencial de éstos reside en el protoplasma provisto de granulaciones B azurófilas o basófilas, que unas veces son finísimas y otras gruesas y llenan todo el cuerpo celular o se sitúan periféricamente. A veces faltan y el citoplasma agranular es basófilo.

Los adenomas basófilos suelen ser periféricos, estando limitados por tejido conjuntivo con trabéculas que llevan algunos vasos en continuación, como el propio tumor a veces, con el parénquima hipofisario.

b) *Adenoma de células eosinófilas.*— Los tumores con células eosinófilas son relativamente frecuentes, pero no lo son tanto los formados sólo por ellas. De igual modo que los adenomas basófilos, son neoformaciones con frecuencia de pequeño volumen que a veces no pasan de nódulos invisibles a simple vista. Su interés grande se halla en el síndrome de acromegalia o gigantismo que los acompaña.

Están caracterizados histológicamente por poseer masas celulares más o menos lobuladas separadas por un estroma conec-

(1) Al correr las pruebas de esta Memoria tenemos a la vista un importante estudio de Roussy y Oberling: *Contributions à l'étude des tumeurs hypophysiales* ("La Presse Médicale" n.º 92, 18 nov. 1933), en el que se hace mención de 41 casos de adenoma entre los cuales hay 32 cromóforos (20 de células claras, 5 de células de embarazo, 3 de pequeñas células principales, 1 de tipo fetal y 3 de tipo indeterminado), 2 cromófilo-eosinófilo, 1 cromófilo-basófilo y 6 de tipo intermedio.

tivo-vascular poco desarrollado. Las células suelen ser grandes, poligonales si forman asociaciones compactas, redondeadas y globulosas si están más libres, provistas de uno, dos o más núcleos esféricos y vesiculares y con protoplasma totalmente lleno de granulaciones o acidófilas, que en la coloración con eosina adquieren un tono anaranjado. Hay células menos cargadas de granulaciones y hasta agranulares con protoplasma cromófilo, a menudo alterado por pequeñas vacuolas.

c) *Adenomas mixtos y de transición.*—Corresponden a los tipos respectivamente descritos por Dott y Bailey y por Kraus, y están definidos como una asociación de células cromófilas y cromófobas, a veces con transiciones de unas a otras. En los tipos mixtos, las células claras (correspondientes a las principales del parénquima hipofisario) y las eosinófilas se mezclan en proporción variable, abundando más unas u otras en los diferentes lugares. En los tipos intermedios muchos elementos cromófobos adquieren caracteres de colorabilidad que les aproximan a los eosinófilos. Dott y Bailey vieron tres tipos celulares de paso: cromófilo con escasas granulaciones, cromóforo con pocas granulaciones o en situación periférica y cromófobos con granulaciones débilmente eosinófilas. Las células varían de forma, volumen y caracteres nucleares, siendo tanto más irregulares cuanto más se alejan del tipo cromóforo.

La disposición del tejido en estos tumores recuerda mucho a la hipofisaria por sus cordones y pseudoacini limitados por conectivo y vasos sinusoides.

Es conocida una forma psammomatosa caracterizada por las concreciones calcáreas existentes en el tejido, unas veces en pequeño número y otras en abundancia.

d) *Adenoma de células cromófobas.*—Así como los adenomas cromófilos son generalmente pequeños, los cromófobos suelen dar a la hipófisis gran volumen. Esta variedad es la más frecuente y, según Dott y Bailey, corresponde al 68, % de los casos.

Está constituida histológicamente por una arquitectura trabecular con masas irregulares, alargadas o redondeadas entre vasos y septos conjuntivos. Las células tienen tamaño generalmente pequeño, son cuboides o poligonales y a menudo angulosas por su disposición en mosaico apretado. Poseen núcleos redondeados, de talla uniforme o con variaciones de número, forma y volumen, siendo algunos, a veces, grandes y lobulados y otros muy pequeños. El protoplasma es claro y refractario a las anilinas o débilmente eosinófilo, pero exento de gránula. El carbonato de plata puede teñirsele de manera difusa.

Dott y Bailey han distinguido una estructura alveolar con células pequeñas y linfoides y otra trabecular.

e) *Adenoma de células de embarazo.*—Es un tipo formado por células cromófobas cuyo protoplasma transparente es completamente incolorable o tiende a hacerse acidófilo, pero desprovisto de granulaciones específicas. En las células claras, bastante voluminosas, poligonales o cuboides, más o menos apretadas, se ha hallado analogía con las principales de la hipófisis modificadas por el embarazo.

f) *Adenoma de células fetales.*—Podría llamarsele mejor *adenoeptelioma*, por constituir un tipo intermedio en el que son visibles algunos caracteres propios del epitelio de la bolsa de Rathke durante el período de formación de la glándula pituitaria. Es una variedad poco frecuente y se presenta como una parte no diferenciada

del lóbulo anterior de la hipófisis o como un tumor de bastante volumen. Su carácter esencial, según descripciones de Kraus, Bergonni y Pelagatti, es la constitución del tejido por células epiteliales poco diferenciadas dispuestas en series y cordones.

Pueden presentarse en forma de masas lobulares separadas por tractos conjuntivos, bastante próximos por sus caracteres a los adenomas de células cromófolas, o bien de cordones irregulares y de series de células cuboides o prismáticas.

B.—EPITELIOMAS

Todos los que, desde Luschka (1860), han investigado sistemáticamente la existencia en la hipófisis de grupos celulares de tipo epidérmico han tenido ocasión de evidenciar la frecuencia con que aparecen. Se trata de restos epiteliales del conducto faringohipofisario, incluidos en el parénquima, que en vez de evolucionar en sentido glandular conservan el tipo tegumentario.

Estas inclusiones son únicas o múltiples y se localizan en la región infundibular, en su unión con la hipófisis y en la periferia del lóbulo anterior. Poco desarrolladas generalmente, pueden ser gérmenes de tumores.

Los blastomas del tracto hipofisario adoptan diversas formas histológicas, y unas veces se presentan como quistes revestidos de epitelio análogo al de la bolsa de Rathke, otras como epiteliomas macizos con abundantes cordones celulares y otras como adamantinomas. A estos tipos se añade el grupo de los teratomas. Las discrepancias de los autores en la apreciación de estos tumores se refieren casi exclusivamente a la nomenclatura. Duffy, Cornil, Bailey, Frazier y Alpers, etc., admiten:

1.º tumores quísticos, 2.º epiteliomas pavimentosos, 3.º adamantinomas, 4.º teratomas.

a) *Tumores quísticos*.—En los tumores adenomatosos de carácter embrionario es frecuente que existan microquistes, unos revestidos de epitelio cúbico y otros de epitelio prismático ciliado en una sola capa. Ambos tipos morfológicos pueden adquirir grandes dimensiones y presentarse como verdaderos quistes, lo más frecuentemente en relación con el infundíbulo o con el tercer ventrículo.

Presentan varios aspectos histológicos dentro de dos formas fundamentales, una a base de epitelio cilíndrico, ciliado o no, y contenido mucoso o coloide, con detritus celulares, y otra de epitelio epidérmico poliestratificado y contenido de células de descamación.

Verisísimamente, el epitelio prismático tiene procedencia endimaria. Respecto al epitelio pavimentoso deriva, sin duda, de la bolsa de Rathke (1).

b) *Epiteliomas*.—El crecimiento de los gérmenes incluidos en la hipófisis e infundíbulo y de los restos extrahipofisarios de la bolsa de Rathke suele dar origen a epiteliomas formados por múltiples cordones irregulares separados por tejido conjuntivo.

Tienen, en general, el carácter de epiteloma aninocítico u oligoinocítico (de células basales) y adoptan un tipo en cordones macizos más o menos voluminosos, envueltos por tejido conjuntivo si crecen extracerebralmente y por neuroglía si invaden el parénquima nervioso.

(1) Es de suponer que los casos de quiste epidérmico alijados de la región hipofisaria (lóbulo temporal, línea media de la fosa posterior y región frontal) descrito por Leermomth y Kernohan, deriven también de la bolsa de Rathke.

El estroma conectivo de estos tumores se encuentra bastante desarrollado, constituyendo un plexo de fibrillas finas que crecen penetrando en las masas epiteliales envolviéndolas en un red tupida y segmentándolas en grupos (Vara y Ortiz Picón). Este desarrollo conectivo es indicio del crecimiento lento de esta clase de blastomas. En ellos puede haber, además, fenómenos metaplásicos del conectivo que conducen a estructuras cartilaginosas u óseas en forma de tractos irregulares.

c) *Adamantinomas*.—Entre los tumores epiteliales de la bolsa de Rathke existe una variedad con los caracteres correspondientes a los llamados adamantinomas.

Se caracterizan histológicamente por poseer masa epiteliales lobuladas y cordones ramificados y anastomosados, constituidos por células estelares y claramente anastomosadas en la parte central laxa y poligonales en la parte media, densa, y prismáticas, formando una capa regular con núcleos paralelos, en el borde de los lóbulos.

El estroma está formado por tejido con-

juntivo que a menudo es asiento de fenómenos metaplásicos, formándose trabéculas cartilaginosas y especialmente osteoides, en las que con frecuencia se incrustan masas estratificadas de apariencia córnea. Cuando los cordones epiteliales crecen en el espesor del parénquima nervioso se rodean de glia fibrosa que presenta fenómenos de degeneración hialina.

c) *Teratomas*.—De los tumores epináticos de Kraus, dependientes del canal craniofaringeo abierto; de los tumores teratoides observados en la región hipofisaria por numerosos autores (Beck, Kon, Sarvaas, Chasan) y dependientes de malformaciones de la bolsa de Rathke y del diencéfalo, juzgamos suficiente hacer una mención, ya que, conocido su emplazamiento, interesa poco su estructura polimorfa, fundamentalmente igual a la de otros teratomas de localización extracranial. Baste decir que en ellos han sido observados neuroepitelios, glia y plexos coroideos; piel y mucosas; quistes y masas glandulares; tejidos óseo y cartilaginoso, etc.