

CITOLOGÍA DE LOS DERRAMES

1. Introducción

Siempre que hay derrames, existe patología. El objetivo principal de ese estudio es diagnosticar su benignidad o malignidad, y en este último caso especificar si se trata de una metástasis o de un mesotelioma.

Para conseguirlo, se necesita una buena recogida y procesamiento de las muestras, así como conocer su citología normal, reactiva y tumoral.

En un breve recuerdo sobre la histología y citología del área, se mencionará que los mesotelios recubren las cavidades pleurales, peritoneales y pericárdicas, con una parte visceral y otra parietal. Cada una de estas membranas tiene, a su vez, un recubrimiento mesotelial y, por fuera, conectivo laxo. Entre las membranas mesoteliales existe una cavidad virtual.

2. Citología normal

En los mesotelios, existen células mesoteliales y no mesoteliales, con leucocitos, linfocitos, hematíes, plasmáticas, histiocitos, etc.

Célula mesotelial

La célula mesotelial tiene aspecto epitelial y aparece aislada o en agrupamientos. Los límites citoplasmáticos, en general, son netos, con un borde nuclear marcado. Los citoplasmas son densos, con frecuencia exo y endoplasmas, y a veces vacuolas. Los núcleos son redondos, arriñonados y ovales. La cromatina aparece sin atipia. En ocasiones, hay figuras de mitosis.

3. Mesotelio reactivo

Frecuentemente, en los derrames aparece un aumento del número de células, constituyendo imágenes tridimensionales. En ocasiones, entre los citoplasmas hay hendiduras o ventanas, que están ausentes en grupos glandulares neoformativos. Son frecuentes las células multinucleadas. Se observa un aumento de la proporción núcleo-citoplasma y la cromatina es densa y con grumos groseros. Los nucléolos son notables. Son muy frecuentes las vacuolizaciones en los citoplasmas, que ofrecen imágenes, a veces, del tipo en anillo de sello.

Los derrames deben diagnosticarse siguiendo el siguiente algoritmo:

- Benignos, de tipo inespecíficos o específicos.
- Malignos metastáticos (de estirpe epitelial, linfomatosa o mesenquimatosa, fundamentalmente) o mesoteliomas.

Son derrames benignos específicos los que presentan una etiopatogenia clara o una citología característica.

Como ejemplos, se pueden mencionar los debidos a tuberculosis, eosinofílicos, enfermedades del colágeno, endometriosis, parasitosis por filarias, quistes hidatídicos, hongos, etc.

Los derrames tuberculosos suelen ser pleurales. Si no existe invasión pleural, se identifican extendidos con muy pocas células mesoteliales y muchos linfocitos, lo que plantea el diagnóstico diferencial con los linfomas. Estos, en general, no son de tipo Hodgkin en pleura y líquido ascítico, y suelen presentar atipias con picnosis

y fragmentación nuclear.

A veces, la inmunocitoquímica es la única que puede diferenciar las linfocitosis reactivas de los linfomas.

Los marcadores, si muestran monoclonalidad, apuntan hacia un proceso linfomatoso.

Cuando se encuentra más de un 10% de eosinófilos, se habla de derrames eosinofílicos. La mayor parte de las veces son ideopáticos, pero pueden ser secundarios a alergia, hipersensibilidad, traumatismo, neumotórax, asbesto o tumores como, por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin.

En las enfermedades del colágeno, frecuentemente aparecen líquidos con células linfoplasmocitarias. La artritis reumatoide presenta unos extendidos únicos muy típicos, en los que se demuestra un fondo con material granular amorfo, células fusiformes epiteliales y células gigantes multinucleadas.

La mayor parte de los derrames enviados para estudio citológico van a ser benignos e inespecíficos.

Hay diversa proporcionalidad entre las células mesoteliales reactivas y las inflamatorias.

Como regla general, el diagnóstico de benignidad no excluye de forma patognomónica la malignidad. Por otro lado, los derrames en procesos cancerosos, no son necesariamente de origen metastático. Es necesario recordar que el hecho de diagnosticar positividad en los derrames equivale a una sentencia de muerte para el paciente, con raras excepciones, como los linfomas y el cáncer de mama.

Existe una serie de normas generales que evitarán llegar a errores de falsos positivos. Para diagnosticar un proceso maligno es necesario disponer de una buena información clínica y una técnica citológica perfecta. No deben ser interpretadas como malignas las células uniformes, que no son de gran tamaño, y que no presentan atipias nucleares; tampoco debe hacerse si existen detritus e inflamación.

4. Derrames en carcinomas metastásicos

En estos derrames, se observa una población celular diferente al mesotelioma además de éste. Se ven núcleos grandes, anisonucleosis, nucléolos grandes, a veces agregados, moco, psammomas, melanina, etc. Cualquier tumor puede metastatizar en las serosas, pero la mayor parte son adenocarcinomas. La citología de estos tumores es característica: disposición tridimensional, a veces en empalizada y con luces, citoplasmas amplios, poco densos, vacuolizaciones, límites celulares poco netos, núcleos desordenados, anisonucleosis, cromatina blanda, nucléolos prominentes, etc.

Con frecuencia, algunos tumores no glandulares adoptan, al afectar los mesotelios, patrones de adenocarcinoma.

Al diagnosticar metástasis en derrames existen dos posibilidades clínico-morfológicas. Por un lado, que se conozca el tumor primitivo. En este caso, hay que comparar las citologías de ambas localizaciones, ya que nos es infrecuente que la metástasis no se parezca al tumor primitivo. Es clásico el ejemplo del carcinoma epidermoide queratinizante de pulmón, que adopta patrones de adenocarcinoma en los derrames pleurales.

La otra posibilidad es que no se conozca el tumor primitivo; en este caso, se debe hacer la correspondiente investigación clínico-citológica para localizarlo. A título orientativo, y en un adulto, los derrames pleurales malignos metastáticos están causados por tumores de pulmón (35%); mama (25%), origen desconocido (12%), linfoma (10%) y leucemia (10%). La estadística es superponible con las metástasis en el líquido pericárdico. La proporción de neoplasias malignas metastásicas varía algo con el sexo; así, en las mujeres hay que descartar, sucesivamente, la mama, el ovario, el pulmón, el aparato digestivo, y los linfomas; en los varones se descartará el pulmón, el aparato digestivo, y los linfomas.

Las ascitis malignas en los adultos se deben, principalmente, a un carcinoma de ovario (32%), mama (13%), linfoma y leucemia (7%), estómago (6%), colon-recto (5%), endometrio (5%), páncreas (4%), pulmón (4%), origen desconocido (5%). También existen variaciones en cuanto al sexo: en las mujeres hay que descartar sucesivamente, el ovario, la mama, el aparato digestivo y el linfoma; en los varones, los tumores gastrointestinales, el páncreas y los linfomas.

En pediatría, la mayor parte de los derrames son benignos, pero cuando son malignos éstos son poco frecuentes con respecto al porcentaje en adultos. Como referencia, deben descartarse los debidos a linfomas, leucemias, neuroblastomas, tumor de Wilms, tumor de Ewing, y rhabdomyosarcoma embrionario, que presentan las características generales de tumores malignos de células pequeñas. Para distinguirlos, se necesitan datos clínicos y, frecuentemente, técnicas especiales en citología. Otros tumores rara vez producen derrames en pediatría; como ejemplo tenemos los carcinomas embrionarios, que semejan adenocarcinomas, y los osteosarcomas, que parecen carcinomas epidermoides.

Para interpretar las metástasis en los adultos puede servir como orientación el siguiente esquema: si las células son grandes y distintas a las del mesotelio, se pensará en tumores epiteliales, melanomas y sarcomas; si son de tamaño mediano se pensará en carcinoma de mama, estómago, páncreas y pulmón; si son células pequeñas, en el adulto debe descartarse el carcinoma de mama, el carcinoma anaplásico de pulmón y los linfomas.

5. Los linfomas en los derrames

Generalmente no son de tipo Hodgkin. La citología es, con frecuencia, abundante, con elementos sueltos de aspecto linfoide, tamaño variable y atípicos. El diagnóstico diferencial se puede hacer, en los de tamaño pequeño, con los carcinomas, que son positivos con el CAM 5.2, mientras que los linfomas son positivos al Dako LC, o cualquier marcador linfoide.

6. Diagnóstico citológico de mesoteliomas

Puede ser imposible diferenciar células mesoteliales reactivas y carcinomas primarios y metastáticos. Sin embargo, es necesario hacer una distinción minuciosa, puesto que el mesotelioma es un proceso neofornativo, que estadísticamente está aumentando.

Para diagnosticarlo es necesario:

- Reconocer su estirpe mesotelial.
- Diagnosticar su malignidad: por su abundante celularidad, numerosos grupos, gran tamaño nuclear y nucléolos prominentes.

Frecuentemente se necesitan técnicas especiales.

7. Derrames sospechosos de malignidad

Con cierta frecuencia, se plantea el diagnóstico de sospecha de malignidad, generalmente del tipo adenocarcinoma, pero sin que exista una absoluta prueba morfológica de que éste es el diagnóstico correcto.

Son pacientes que pueden tener insuficiencia cardíaca de larga duración, insuficiencia renal, embolia, infarto pulmonar, cirrosis, inflamaciones crónicas, derrames eosinofílicos, etc.

El diagnóstico de estos casos que muestran atipia no siempre es fácil; debe repetirse la muestra y utilizar técnicas especiales, fundamentalmente de inmunocitoquímica. Es interesante subrayar que, si se demuestra su estirpe no mesotelial, con la inmunocitoquímica se puede generalmente etiquetar de metástasis.

No obstante, el problema está en que es muy difícil el diagnóstico diferencial entre un mesotelio muy reactivo y con atipias y un mesotelioma.

8. Inmunohistoquímica en derrames

Entre las técnicas especiales que se utilizan, destaca la inmunohistoquímica, que sirve para diferenciar derrames benignos y malignos, si se demuestra que las células tumorales presentes no son mesoteliales, es decir, que vienen de fuera y son, por lo tanto, metástasis.

No diferencia células mesoteliales benignas o malignas. Sirve, sin embargo, para diferenciar linfocitosis de linfoma, porque la célula es positiva para CD-4 y CD-8 (que son marcadores T) y para Kappa y Lambda también, se trata de un proceso policlonal y reactivo, y si solamente es monoclonal probablemente sea neoformativo. Distingue tumores de células pequeñas; así, los linfomas serán Dako LC positivos, y los carcinomas serán CAM 5.2 positivos. Incluso puede llegar a especificar un poco más, indicando el origen topográfico e histogenético general.

Sin embargo, como conclusión debe decirse que la mayor parte de los derrames pueden ser solucionados con la microscopía óptica, y no todo lo arreglan las técnicas especiales como la inmunohistoquímica, microscopía electrónica o la citometría.

9. Normas de recogida y procesamiento de la muestra

Para que los resultados obtenidos en los derrames sean óptimos, se necesita una técnica lo más perfecta posible. Hay que distinguir en ella unas normas de recogida y un posterior procesamiento antes de su interpretación.

9.1 Normas de recogida

Se realizará en tubos de ensayo de 20 cc, heparinizados con 2 ó 3 gotas de heparina Rovi al 1%, antes de introducir el líquido.

- Debe moverse a los pacientes, para que las células vuelvan a flotar y se extraigan en el líquido; frecuentemente, se olvida este paso y se obtiene un material no representativo, puesto que las células quedan sedimentadas en zonas bajas del organismo, al estar el paciente, por ejemplo, sentado y realizar la extracción por encima de dicho nivel de sedimentación.
- Se mezclará rápidamente, en el tubo, el líquido con la heparina.
- Sólo se necesitan tubos de 20 cc por muestra y paciente.
- El material coagulado o muy hemorrágico no sirve.
- Se deben marcar los tubos con el nombre y apellidos del paciente, y cumplimentar correctamente la hoja de estudio. La entrega de las muestras debe hacerse lo antes posible en el laboratorio de citología; si esto no es así, se deben introducir en la nevera, pero no en el congelador.

9.2 Procesamiento

Se montan dos muestras con Cytospin y se tiñen con Papanicolaou y Giemsa. Se guarda el resto en la nevera, hasta obtener el informe.

Se pueden hacer las preparaciones con filtro de membrana (Micropore, Millipore, Cyto-Shuttle, etc.) e incluso en bloque celular.

Lo importante no es tanto la técnica escogida como el dominio de la misma.

