

CITOLOGÍA DE ORINA

1. Introducción, obtención y procesamiento del material.

La citología urinaria va a utilizarse principalmente para el diagnóstico de procesos tumorales o inflamatorios, que afectan a la uretra, vejiga, uréteres y pelvis renal; los tumores parenquimatosos del riñón o de la próstata suelen diagnosticarse por otros métodos.

Para que sus resultados sean óptimos, el diagnóstico citológico, al igual que el histológico, requiere dos premisas fundamentales: una adecuada representación de la lesión y una correcta preparación del material en el laboratorio. El material idóneo es el que contiene un número suficiente de células, adecuadamente preservadas, para poder realizar el diagnóstico de la lesión preexistente.

La orina puede obtenerse por micción espontánea o mediante maniobras de instrumentación, como el lavado vesical, la cateterización y el cepillado.

La orina obtenida por micción espontánea representa, salvo que exista una indicación clínica de visualización de la vejiga o lesiones del tracto urinario superior, el método más sencillo y que menos problemas plantea al paciente.

Para evitar la aparición de cambios degenerativos, no debe utilizarse la primera orina de la mañana, porque las células han estado demasiado tiempo sometidas al efecto ambiental de la orina.

Se ha recomendado la hidratación previa, y es conveniente la utilización de dos muestras de cada paciente, al menos una de ellas con hidratación.

El rendimiento diagnóstico de ambas muestras es comparable, aunque la calidad citomorfológica y el número de células es superior en la muestra que se ha obtenido mediante hidratación.

La orina puede utilizarse en fresco o usando sustancias para prefijar el material. El material utilizado en fresco representa en principio el sistema más idóneo, mostrando un adecuado detalle morfológico, sin los cambios por artefactos provocados por la prefijación.

El deterioro de las células comienza en el mismo momento de ser exfoliadas y sometidas a los efectos ambientales de la orina vesical, por lo que el material fresco debe ser remitido al laboratorio rápidamente, si es posible en las dos primeras horas.

La prefijación de la orina permite conservar el material varios días o meses sin deterioro importante de las células. El alcohol etílico al 50% es el prefijador más utilizado, pero condiciona picnosis nuclear y disminuye la viscosidad del material, con lo que las células se adhieren con mayor dificultad al cristal.

Una vez obtenido el material, y dado que la orina es poco celular, se deben realizar técnicas de concentración celular, ya sea centrifugado, citocentrifugado o técnicas de filtrado con técnicas de membrana tipo nucleopore o millipore, que posteriormente se tiñen con el método de Papanicolaou.

2. Histología y citología normal de la vía urinaria

La mayor parte de las células presentes en la citología urinaria proceden del epitelio de revestimiento del tracto urológico. El urotelio o epitelio transicional normal, está constituido por 3–7 hileras de células; las células superficiales son grandes, a veces multinucleadas, y cubren varias células de los estratos inferiores,

que son más pequeñas, con un solo núcleo, redondeadas o piriformes.

Orina espontánea

La orina emitida espontáneamente posee escasas células, presenta un fondo limpio y tan sólo ocasionales hematíes.

Una característica de la citología urinaria es la variación del tamaño y la forma de las células uroteliales. Las superficiales son poligonales, de tamaño similar a una célula escamosa, y con cierta frecuencia presentan un borde convexo correspondiente a la superficie luminal. Junto a estas células, aparecen otras más pequeñas, redondeadas o piriformes, que corresponden a estratos más profundos. Los núcleos tienen la cromatina finamente granular y pueden tener un pequeño nucléolo.

Con relativa frecuencia, las células en la orina presentan cambios degenerativos. El núcleo aparece en principio claro o transparente, y posteriormente se transforma en picnótico. El citoplasma muestra vacuolización y a veces granulaciones eosinófilas, éstas no parecen guardar ninguna relación con procesos patológicos específicos, sino más bien con fenómenos de tipo degenerativo.

Nunca se deben valorar células con núcleo picnótico en el que no se pueda discernir la estructura de la cromatina.

Un dato muy importante de la orina obtenida espontáneamente es que las células se disponen aisladas, siendo los grupos muy ocasionales.

Por lo tanto, las características que definen como normal una muestra de orina obtenida por micción espontánea son:

- Celularidad escasa.
- Polimorfismo celular.
- Grupos celulares ocasionales.
- Fondo limpio.

Orina instrumentada

La citología urinaria obtenida por cateterización o instrumentación es, a diferencia de la anterior, rica en células y con grupos frecuentes. El polimorfismo celular es más acentuado, y frecuentemente se ven células superficiales muy grandes, multinucleadas y con citoplasmas finamente vacuolados. Este tipo de material es habitual en el seguimiento de enfermos con neoplasias vesicales, y por tanto el citopatólogo debe estar familiarizado con este tipo de muestra para no cometer errores.

3. Citología de las lesiones no tumorales del tracto urinario

3.1. Procesos inflamatorios infecciosos

Los procesos inflamatorios del tracto urológico se asocian casi siempre a maniobras de instrumentación o problemas obstructivos al flujo urinario, o a ambos.

La citología se va a caracterizar por proporcionar un material con hematíes y abundantes células inflamatorias; existe un notable aumento en la descamación de las células uroteliales, que aparecen aisladas o

en grupos, apreciándose cambios degenerativos o reactivos que puedan sugerir malignidad, como la anisocitosis, la vacuolización citoplasmática, y unos núcleos vesiculosos o intensamente picnóticos.

La mayor parte de las veces, el cuadro es inespecífico desde el punto de vista etiológico. Dentro de los procesos inflamatorios específicos, ocasionalmente pueden identificarse hongos, generalmente *Candida albicans*, y virus, principalmente citomegalovirus y virus herpes, que muestran el mismo aspecto citológico que en otras localizaciones. El virus polio, que fue descrito citológicamente por Coleman, en 1973, en muestras urinarias, se caracteriza desde el punto de vista citológico por la presencia de células aisladas, con núcleo aumentado de tamaño, y con una gran inclusión basófila y homogénea intranuclear. Esta inclusión puede ocupar totalmente el núcleo o bien hacerlo parcialmente, dejando un aro perinuclear similar al que se describe en el citomegalovirus. Esta última forma es la menos frecuente. En ocasiones el aspecto agrandado e hipercromático de los núcleos puede hacer pensar que células infectadas por este tipo de virus corresponden a neoplasias.

Antes de realizar exclusivamente por la muestra citológica un diagnóstico de infección por polio virus, es recomendable realizar comprobaciones ultraestructurales y de técnicas de identificación virales.

Alteraciones reactivas similares a las descritas inicialmente, pero más acentuadas, se observan en los enfermos con litiasis, en los que se suele asociarse el efecto mecánico del cálculo y los cambios inflamatorios añadidos. Este es el proceso patológico no tumoral, que condiciona el más alto índice de falsos diagnósticos positivos.

La malacoplaquia es una enfermedad granulomatosa, poco frecuente, que se describió inicialmente en la vejiga y que posteriormente se la ha identificado en otras muchas localizaciones. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por la presencia de gran cantidad de histiocitos en la lámina propia, que constituyen nódulos de color amarillento cuando se observan con el cistoscopio. Algunos de estos histiocitos contienen inclusiones intracitoplasmáticas, de aspecto homogéneo o concéntrico, que se denominan cuerpos de Michaelis-Gutmann. Este hallazgo es muy poco frecuente en las muestras de orina, ya que la lesión se sitúa por debajo del epitelio; no obstante, en ocasiones, cuando el epitelio se ulcera aparecen estos histiocitos con cuerpos de Michaelis-Gutmann en la muestra citológica. Estos cuerpos son P.A.S y Perl positivos, técnicas que en ocasiones facilitan su identificación.

3.2. Cambios citológicos inducidos por tratamiento

Los cambios citológicos producidos a consecuencia de la radiación o la quimioterapia, o ambas, pueden causar alteraciones celulares difíciles de evaluar. La radiación de la zona pélvica, puede producir los cambios típicos de radiación:

- Intenso aumento del tamaño celular y nuclear.
- Vacuolización del citoplasma y, en ocasiones, del núcleo.
- Multinucleación.
- Formas anormales.

El diagnóstico diferencial entre tumor persistente y células con efecto de radiación puede ser difícil. La conservación de la relación núcleo/citoplasma y la ausencia de un patrón cromatínico anormal van a favor de cambios posradiación. Además, las citologías no tumorales con cambios de radiación presentan frecuentemente una falta de transición entre las células atípicas y el resto de la población celular.

Los fármacos alquilantes, y en especial, la ciclofosfamida, producen alteraciones intensas de las células uroteliales. Los cambios son similares a los de la radiación, con aumento de tamaño citoplasmático, nuclear y

a veces variaciones del cociente núcleo–citoplasma. El núcleo tiene un contorno irregular y es siempre hipercromático; la cromatina se dispone en gránulos gruesos distribuidos de modo regular.

También se utiliza la BCG en el tratamiento de carcinomas in situ. La utilización de este bacilo condiciona cambios en el epitelio de revestimiento y en la mucosa, que se pueden traducir citológicamente.

4. Citología de las lesiones tumorales del tracto urinario

Los tumores malignos del tracto urinario representan el 6,5% de todos los cánceres. El carcinoma de vejiga ha aumentado su frecuencia en los últimos años en la mayoría de los países industrializados. En España, en el período comprendido entre 1955 y 1975, el riesgo de muerte por cáncer vesical en el varón sufrió un crecimiento del 60%.

Los tumores del urotelio pueden clasificarse, según Mostofi, en cuatro tipos: papiloma, carcinoma grado I, grado II, y grado III.

Las dos primeras categorías, o lesiones de bajo grado, poseen un revestimiento urotelial análogo al epitelio normal o con desviaciones leves, mientras que los tumores de alto grado (grados II y III) muestran alteraciones citológicas acentuadas.

Por tanto, las células obtenidas en lesiones de bajo grado carecen, consideradas individualmente, de rasgos que permitan sentar criterios diagnósticos fiables.

Este tipo de lesiones pueden descamar grupos celulares en mayor cantidad de lo esperado para una orina emitida espontáneamente. La presencia de grupos uroteliales no atípicos, permite sugerir la posibilidad de un tumor de bajo grado. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la presencia de grupos celulares y de células aisladas con cambios reactivos son también el patrón de diversas condiciones no tumorales (instrumentación, inflamación litiasis), que junto con las lesiones de bajo grado constituyen una categoría diagnóstica, que denominamos grupos uroteliales no atípicos.

Los tumores de alto grado, por el contrario producen orinas muy celulares, con grupos muy frecuentes y un fondo inflamatorio o necrótico, o de ambos tipos.

La diferenciación citológica entre los tumores de grado II–III en muchas ocasiones no es fiable, aunque está a favor de un tumor más agresivo el hallazgo de necrosis, disminución de la cohesión celular y fenómenos metaplásicos.

Los criterios más fiables para la identificación de las células malignas en la orina son la alteración de la relación núcleo/citoplasma y un patrón claramente irregular de la cromatina.

El carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, en forma pura o en combinación con un tumor urotelial, descaman células con aspecto análogo al que estos tumores presentan en otras localizaciones.

El carcinoma in situ plano es una lesión de extraordinaria importancia, en la que las alteraciones citológicas de malignidad son muy evidentes; con frecuencia las células son monomorfas con un fondo citológico limpio.

Por lo tanto, ante una citología urinaria, utilizamos tres posibilidades de diagnóstico, con criterios bien definidos:

Citología negativa

–Fondo limpio.

- Celularidad escasa.
- Grupos celulares ocasionales.

Grupos uroteliales no atípicos

- Fondo limpio o inflamatorio.
- Celularidad abundante.
- Grupos celulares no atípicos frecuentes.
- Polimorfismo celular.

Citología positiva

- Células aisladas o en grupos con:
 - Alteraciones de la relación núcleo-citoplasma.
 - Patrón anormal de la cromatina.

El diagnóstico citológico de los tumores uroteliales no ha sido del todo bien aceptado en muchos centros, y ello se debe, a que el urólogo diagnostica con facilidad, mediante técnicas endoscópicas, las lesiones papilares de bajo grado, en las que la citología carece de criterios diagnósticos.

Sin embargo en los últimos años se han acumulado pruebas de que los tumores vesicales presentan dos vías carcinógenas de significado diferente: los tumores papilares y los tumores planos.

Los tumores papilares son los más frecuentes y llevan un curso clínico prolongado caracterizado por lesiones recurrentes; por el contrario, los tumores planos suelen ser invasores cuando se ven clínicamente por primera vez.

Un aspecto muy importante del carcinoma in situ es que la fuente principal del carcinoma invasor no es la lesión papilar común, sino las lesiones neoplásicas planas asociadas; en este punto es donde la citología representa un procedimiento diagnóstico inestimable, ya que representa la situación opuesta de la lesión papilar; desde el punto de vista clínico, no se encuentran signos endoscópicos fiables, mientras que el cuadro citológico es muy evidente.

Por lo tanto, el mayor beneficio para los enfermos con neoplasias vesicales se obtiene mediante una inteligente combinación de los hallazgos citológicos y cistoscópicos.

Hemos revisado en nuestro laboratorio un total de 3189 muestras correspondientes a 1037 pacientes, y considerando los tumores de alto riesgo, la especificidad del método fue del 99% con una sensibilidad del 80%.

5. Otros tumores del aparato urinario

Los tumores malignos, como carcinoma de células pequeñas, carcinoma epidermoide en sus diferentes variedades y adenocarcinomas, son muy poco frecuentes a este nivel y presentan un aspecto citológico similar al de otras localizaciones.

Existen también tumores derivados de los tejidos musculares y nerviosos de las paredes de la vía urinaria, que

como en otras localizaciones presentan una traducción muy baja en la muestra citológica ya que se sitúan por debajo del epitelio y solamente en algunos casos de ulceración del mismo pueden manifestarse en la muestra. Asimismo, la vía urinaria es una zona de localización de metástasis y sobre todo puede verse infiltrada por carcinomas de estructuras vecinas, como el aparato genital femenino, la próstata, el colon y el recto. Cuando éstos son muy poco diferenciados, puede ser difícil realizar el diagnóstico diferencial con carcinomas uroteliales de alto grado.

Resumen

- En los tumores vesicales, salvo indicación clínica de visualización de la vejiga, la orina obtenida por micción espontánea representa el método idóneo de obtención del material.
- La orina debe, a ser posible, ser procesada en fresco para evitar los efectos negativos de la prefijación, y sometida a técnicas de concentración celular.
- Las muestras obtenidas por micción espontánea con y sin hidratación previa presentan una eficacia diagnóstica similar, incluso cuando las muestras procedentes de hidratación proporcionan mayor cantidad de células y mejor calidad de morfología celular.
- El estudio de más de una muestra, si es posible un mínimo de dos, aumenta el rendimiento diagnóstico hasta el 90%.
- La presencia de grupos uroteliales no atípicos es el cuadro citomorfológico habitual de diferentes situaciones clínicas (instrumentación, inflamación, litiasis, tumores de bajo grado).
- No puede realizarse un diagnóstico citológico inequívoco de carcinoma en lesiones papilares de bajo grado (papiloma, carcinoma papilar grado I).
- Las situaciones clínicas que habitualmente producen mayor cantidad de falsos positivos son:
 - ◆ Litiasis.
 - ◆ Infecciones virales.
 - ◆ Radio y quimioterapia.
 - ◆ Instrumentación.
- Los criterios fundamentales para reconocer cambios postquimioterapia son: mantenimiento de la relación núcleo/citoplasma con patrón cromatínico no atípico, y la presencia de hiato entre las células con cambios anormales y el resto de la población celular.
- Los criterios citológicos fundamentales que permiten un diagnóstico de malignidad son:
 - ◆ Alteración de la relación núcleo/citoplasma.
 - ◆ Alteración evidente del patrón de la cromatina.
- La citología de la orina es un método de diagnóstico superior a la cistoscopia en los tumores uroteliales planos e inferior en los tumores papilares de bajo grado.
- En las lesiones papilares de bajo grado el estudio citológico es muy útil al permitir evaluar el estado del urotelio aparentemente normal, descartando la existencia de lesiones planas asociadas.
- La citología obtenida por micción espontánea puede ser utilizada como método de detección tumoral en poblaciones de alto riesgo.