



Actualizaciones neumológicas

Fiel exponente de las iniciativas de la Junta Directiva de SEPAR nuestra revista inaugura en este número la nueva sección de ACTUALIDADES NEUMOLÓGICAS, en la que periódicamente irán apareciendo los temas de máximo interés en la especialidad.

Los trabajos de esta sección pretenden ante todo contribuir a la formación de los nuevos especialistas y por su carácter de simplicidad y esquematización, además están expresamente dirigidos a la atención de colegas pertenecientes a otras especialidades no introducidas plenamente en los actuales conocimientos de Patología Respiratoria.

Por lo demás, respetando el pluralismo científico que caracteriza nuestra Sociedad, esta revista no se identifica necesariamente en los diferentes enfoques y opiniones que se plantearán en cada tema que aunque expuestos por autores calificados, están sujetos a normales discrepancias.

Fundación Jiménez Díaz
Departamento de Anatomía Patológica

ESTUDIO CITOLÓGICO EN PATOLOGÍA RESPIRATORIA

M.F. Rivas Manga

1. Materiales y procesamiento

Las muestras citológicas respiratorias provienen de pacientes sintomáticos, y pueden corresponder a una expectoración espontánea (esputo) o ser extraídas por broncoscopia (lavado y raspado bronquial).

Para el diagnóstico citológico, estos materiales han de comenzar por ser cuidadosa y correctamente procesados. El *esputo* debe ser recolectado por la mañana (aprovechar el acúmulo de secreciones durante la noche) tras un lavado bucal y en un bote de boca ancha bien limpio. Es conveniente llevarlo enseguida al laboratorio y si esto no es posible, mantenerlo en nevera para evitar alteraciones en las células (en general dadas las características de este material, puede llegarse a un máximo de 8-10 horas en nevera desde su emisión hasta su preparación). Existen distintos procedimientos para la preparación de muestras de esputo, desde el examen macroscópico y extensión directa de zonas sospechosas, hasta los métodos de concentración celular por digestión enzimática o emulsión mecánica que utilizan la totalidad del material. En nuestro caso, realizamos digestión con tripsina y centrifugación posterior. El material *bronquial* obtenido por broncoscopia es de dos tipos, el lavado con suero salino que es recolecta-

do en un tubo, o bien el cepillado sobre la lesión visualizada, que se extiende sobre un portaobjetos inmediatamente fijado después (alcohol etílico de 98° o alcohol-eter). El lavado bronquial ha de ser remitido al laboratorio en el menor espacio de tiempo posible, por la facilidad de citolisis.

2. Células normales del tracto respiratorio

A Tracto alto

En un material respiratorio (sobre todo en el esputo) aparecen células de revestimiento epitelial plano. Si la muestra no es satisfactoria para estudio citológico por ser saliva y no expectoración profunda, solo se verán células planas y algunos leucocitos. Ocasionalmente, se descaman células cilíndricas procedentes de fosas nasales, que no hay que confundir con las de revestimiento bronquial para dar por suficiente el material, ya que el verdadero esputo ha de contener histiocitos (macrófagos alveolares).

B Tracto bajo

Esputo, lavado y raspado bronquial son pues los materiales aptos para diagnóstico en patología broncopulmonar. Los elementos epiteliales varían cuantitativamente según se ex-

mine uno u otro: en el esputo sólo suelen descamarse células planas, con ocasionales elementos cilíndricos; por el contrario en el lavado y raspado bronquiales predominan las células cilíndricas y se ven algunas caliciformes. Los elementos histiocitarios y los leucocitos no varían de uno a otro.

C Tipos celulares

Células planas. Grandes, poligonales, de borde celular neto, de capa superficial con núcleo picnótico y citoplasma eosinófilo, o de capa intermedia con núcleo ovalado de cromatina finamente granular y citoplasma ligeramente basófilo.

Células cilíndricas ciliadas. Forma alargada, con un extremo afilado y otro ancho en el que se aprecia la placa terminal y los cilios. Núcleo oval de cromatina fina, excéntrico y cercano al extremo afilado de la célula. (fig. 1)

Células caliciformes o mucosecretoras. Alargadas o redondeadas según la cantidad de secreción. Pequeño núcleo muy excéntrico. Citoplasma con grandes vacuolas, débilmente teñido. Ausencia de cilios. (fig. 1)

Células basales o de reserva. Pequeñas, redondeadas, de citoplasma escaso y núcleo central redondo u oval, con cromatina abundante de distribución regular.

Histiocitos o macrófagos alveolares.

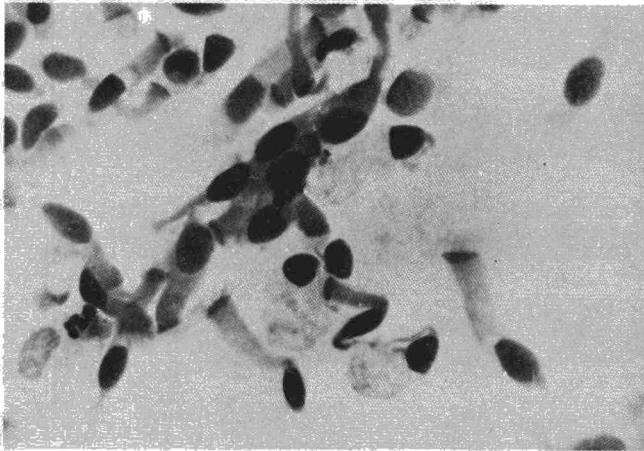


Fig. 1. Células cilíndricas y caliciformes bien conservadas, la mayoría con placa terminal y cilios, y en el centro cuatro elementos caliciformes de citoplasma amplio vacuolado (lavado bronquial).

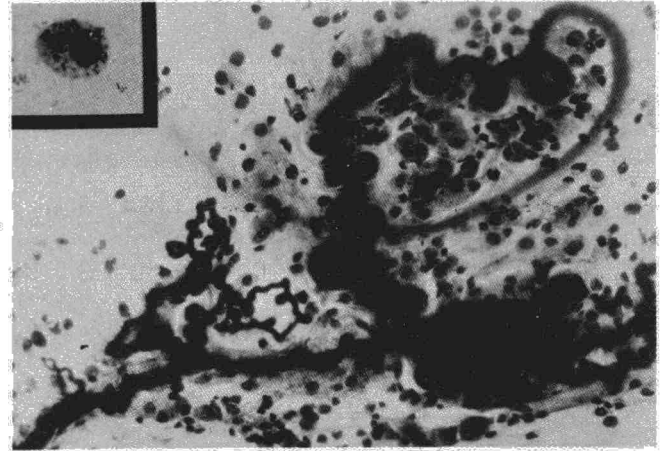


Fig. 2. Espiral de Curschmann rodeada de células inflamatorias e histiocitos no fagocíticos. En el recuadro macrófago cargado de pigmento antracótico (esputo).

Tamaño y forma variables. Núcleo único o a veces múltiple, excéntrico, redondo, oval o reniforme, de cromatina fina. Citoplasma amplio, microvacuolizado con o sin fagocitosis, usualmente antracosis («células de polvo»). (fig. 2)

Leucocitos. Los más frecuentes polimorfonucleares neutrófilos. Linfocitos en escasa cantidad.

3. Componentes no celulares del tracto respiratorio

Moco y bacterias están presentes de modo habitual en las muestras respiratorias, y pueden ocasionar problemas de reconocimiento celular si su cantidad es abundante.

Hongos pueden asimismo observarse con relativa frecuencia, sobre todo en esputo si éste no es rápidamente procesado después de emitido.

Los contaminantes más comunes

del esputo son los de origen alimenticio. En general, las materias vegetales son de fácil identificación, pero a veces pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Puede haber contaminación de la muestra también a partir del envase utilizado para su recolección o en la manipulación del laboratorio (agua y materiales).

4. Cambios citológicos en enfermedades no malignas

A) Cambios en células epiteliales

Ante factores inflamatorios o irritativos de distinta etiología, el epitelio de revestimiento del aparato respiratorio puede presentar distintas alteraciones.

El epitelio escamoso de vías altas es resistente, y por tanto las lesiones no muy llamativas en general: descamación de células anucleadas queratinizadas en pequeños traumatismos de cavidad oral, o discretas vacuolizaciones citoplasmáticas.

mos de cavidad oral, o discretas vacuolizaciones citoplasmáticas.

A nivel del tracto inferior, puede aparecer una hiperplasia de células basales de reserva (diagnóstico diferencial con carcinoma microcítico). (figs. 3 y 4). Zonas de metaplasia escamosa en distinto grado de maduración pueden descamar en placas de elementos con citoplasma más o menos escaso, de forma poliédrica y núcleo típico o con anisocariosis variable. (fig. 5).

El epitelio cilíndrico de revestimiento bronquial, puede presentar considerables cambios en relación con la hiperplasia e hipertrofia de sus elementos, que por otra parte tienden a la rápida citolisis dado lo débil de su citoplasma. Así, es frecuente observar grandes placas de núcleos desnudos (diagnóstico diferencial con carcinoma microcítico) de cromatina fina y uniforme. Individualmente, puede haber pérdida de cilios, o in-

Fig. 3. Hiperplasia de células basales con algunos elementos cilíndricos en la periferia (lavado bronquial).

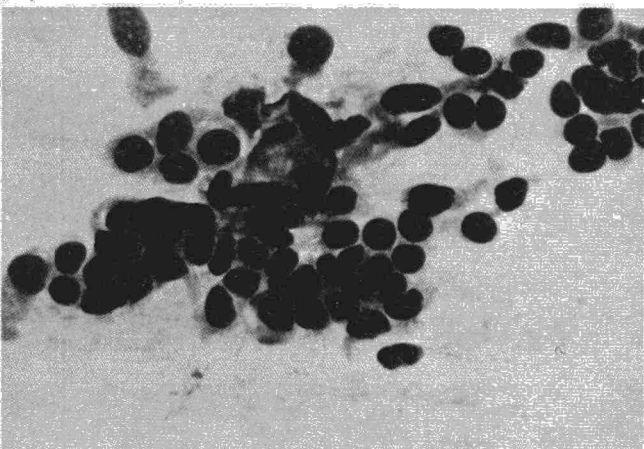
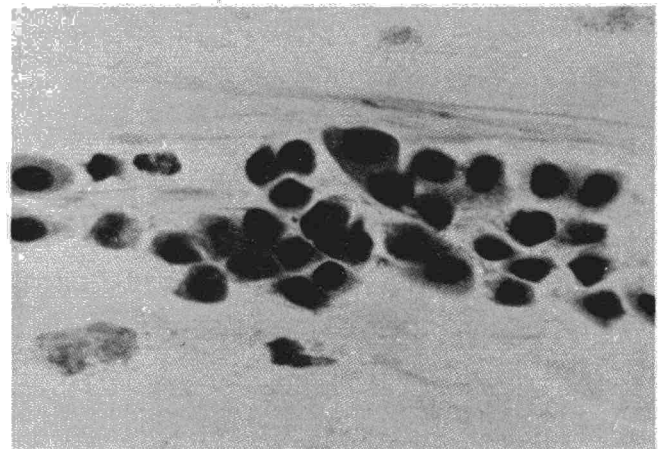


Fig. 4. Hiperplasia de células basales con metaplasia escamosa en distinto estadio de maduración (esputo).



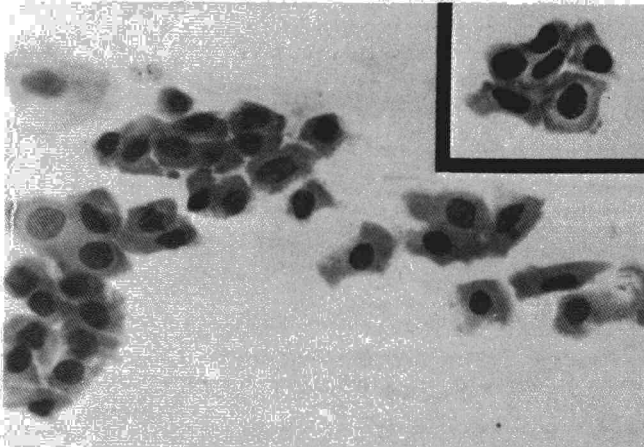


Fig. 5. Metaplasia escamosa de tipo maduro. En el recuadro pequeño grupo con signos discarióticos (esputo).

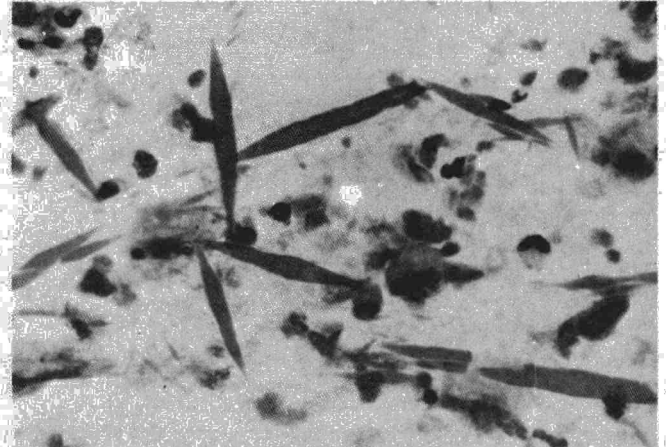


Fig. 6. Cristales de Charcot-Leyden de diferentes tamaños, entremezclados con células inflamatorias (esputo).

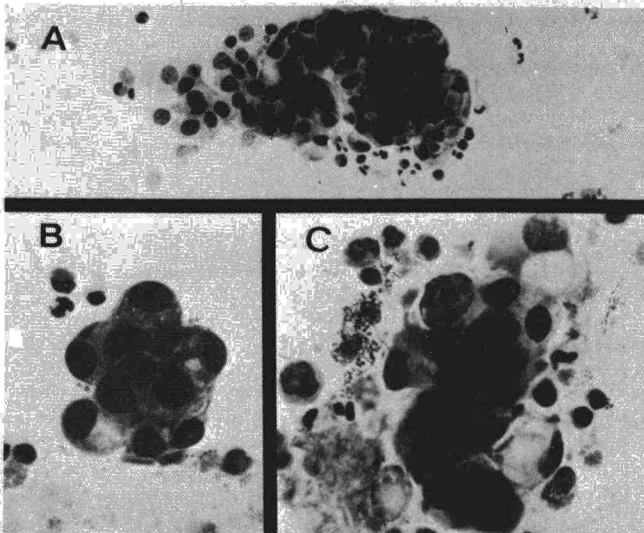


Fig. 7. Cuerpos de creola. 7A: Placa cilíndrica típica de gran tamaño.— 7B: Detalle de placa cilíndrica con inicio de secreción y discreta discariosis. 7C: Detalle de placa con anisocitosis y anisocariosis de células cilíndricas y caliciformes (esputo).

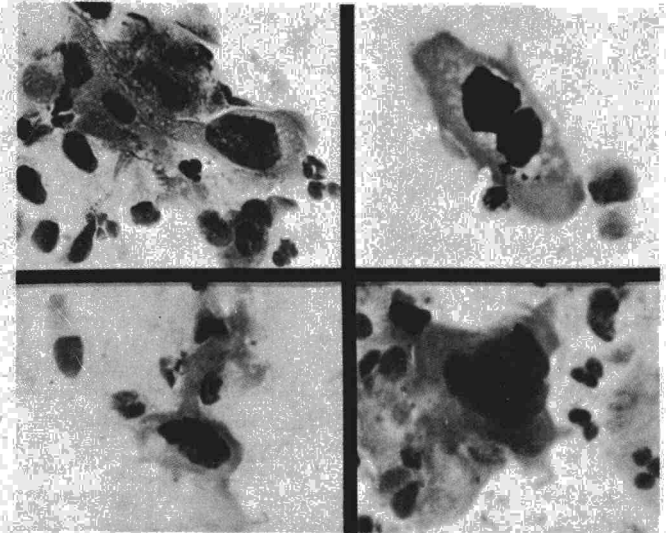


Fig. 8. Carcinoma epidermoide. Detalle de células atípicas escamosas aisladas (esputo).

secreción anómala en células muy alteradas y divididas (ciliocitoforia), así como aumento en la cantidad de células caliciformes (diagnóstico diferencial con adenocarcinoma).

B) Cambios en células no epiteliales

Histiocitos. Alteraciones cualitativas de regeneración nuclear (sobre todo multinucleación) y cuantitativas de fagocitosis citoplasmática: de bacterias y restos celulares, de partículas de carbón, de gránulos de hemosiderina (siderófagos o células de «fallo cardíaco»), o de material graso (lipofagocitos o células xantomatosas).

Leucocitos. En presencia de infección, abundan los polimorfonucleares neutrófilos. En enfermedades de base

alérgica son de tipo eosinófilo en número más o menos significativo. Es rara la presencia de linfocitos, su aumento plantea a veces problemas de diagnóstico diferencial con infiltración de linfomas o carcinomas microcíticos.

Hemates. Su presencia siempre es anormal en cantidades significativas.

C) Componentes anormales no celulares

Espirales de Curschmann de distinto tamaño son consecuencia de condensación mucosa en bronquios. Aparecen como estructuras alargadas o espiraloideas, con un eje central denso y un manto periférico mucoso translúcido. No tienen significación especifi-

ca y representan hipersecreción mucosa con obstrucción bronquial más o menos completa. (fig. 2).

Los *cristales de Charcot-Leyden*, de forma octaédrica alargada, se encuentran en algunos casos de asma bronquial, como consecuencia de la cristalización de los gránulos de los eosinófilos, y con la tinción de Papanicolaou aparecen con coloración intensamente anaranjada. (fig. 6).

De clara significación clínica en casos de asbestosis pulmonar es la descamación en esputo de cuerpos de asbesto con su forma característica.

Muy raramente pueden aparecer concreciones calcáreas en casos de microlitiasis alveolar, o sustancias de tipo fibrinoso en caso de supuraciones bronquiales.



Fig. 9. Carcinoma indiferenciado. Placa de células atípicas con característico moldeamiento (esputo).

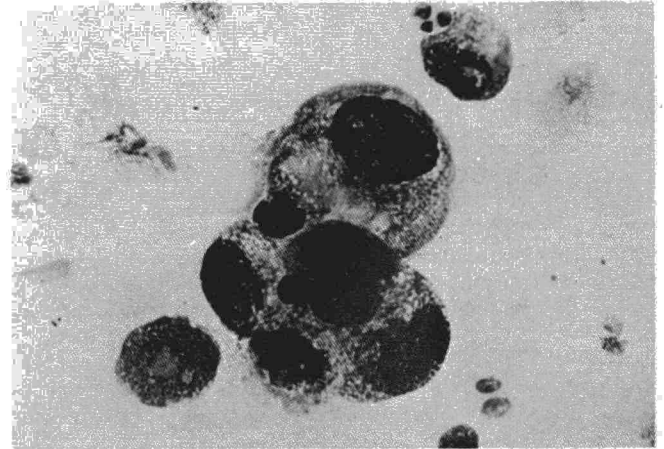


Fig. 10. Adenocarcinoma. Placa de células atípicas con clara anisocariosis y citoplasma bien diferenciado con microvacuolización (esputo).

Por último, queda hacer una consideración sobre los microorganismos presentes en esputo o materiales bronquiales. Dado que la orofaringe muestra flora bacteriana diversa, el solo aspecto morfológico de este contenido en citología no permite una orientación diagnóstica. La detección de hongos puede ser importante, salvo en el caso del género *Cándida* que con frecuencia constituye un contaminante. Excepcionalmente pueden detectarse otros agentes patógenos: parásitos, protozoos, etc..., o sospechar un proceso de etiología viral por los cambios celulares.

D) Relación de estos cambios en distintas bronconeumopatías

Asma bronquial. Extrínseco: Eosinofilia de distinta cuantía con aparición de cristales de Charcot-Leyden (poco frecuentes). Espirales de Curschmann. (fig. 1).

Asma intrínseco: Sobre todo en el cortico-dependiente con alteraciones más intensas y persistentes, aparición además de lo ya citado, de hiperplasia del epitelio cilíndrico y/o caliciforme con descamación en esputo de placas (los llamados cuerpos de Creola) que pueden llegar a plantear un diagnóstico diferencial con adenocarcinoma (fig. 7).

Bronconeumopatías crónicas. Metaplasia escamosa. Hiperplasia de células basales. Alteraciones degenerativas o regenerativas del epitelio cilíndrico. Espirales de Curschmann. Eventual linfocitosis o descamación aumentada en macrófagos alveolares.

Infecciones agudas y/o supurativas. Aumento en la cantidad de polimorfonucleares. Alteraciones degenerativas o regenerativas del epitelio,

con posible hiperplasia caliciforme. Metaplasia escamosa. Aumento de fagocitosis grasa por necrosis tisular (el aumento significativo de lipofagocitos puede estar en relación con una neumonía grasa exógena).

Infecciones virales. Dependiendo del agente causal, pueden encontrarse alteraciones inespecíficas del epitelio (entre ellas la cilicitoftoria) o específicas: multinucleación sincitial o inclusiones intranucleares. Eventual linfocitosis significativa.

Alteraciones cardiovasculares o idiopáticas. Aumento llamativo de siderófagos (infarto, hemosiderosis pulmonar primitiva, hipertensión pulmonar, síndrome de Goodpasture).

5. Diagnóstico citológico de malignidad

A) Diagnóstico según los materiales

La aplicación más importante del diagnóstico citológico en general, es la contribución a la detección del cáncer. Las características topográficas del aparato respiratorio hacen que este diagnóstico varíe según distintas circunstancias.

La descamación de células malignas sólo será posible si la lesión tumoral es broncogénica, o en su crecimiento llega hasta una luz bronquial, y si no hay atelectasia peritumoral con total obstrucción de la porción proximal del bronquio afecto.

Por otra parte, los distintos materiales bronquiales presentan ventajas e inconvenientes a la hora de comprobar las posibilidades diagnósticas. El esputo arroja el índice más bajo de positividades, pero en

él, las células están muy bien conservadas y la obtención de varias muestras aumenta considerablemente el número de diagnósticos positivos, sin olvidar su facilidad de consecución. El lavado bronquial presenta problemas de diagnóstico diferencial con cierta frecuencia, por alteraciones degenerativas (sobre todo citolíticas) o regenerativas, pero la posibilidad de arrastrar secreciones de bronquios distales, hace sospechar un mayor número de tumores. El raspado bronquial es el material más altamente positivo por la selectividad de sus tomas y la buena conservación celular al ser extendido directa e inmediatamente, ahora bien, es obvio que no en todos los tumores cabe esta posibilidad de tomas.

Por ello, los mejores resultados se obtienen combinando estos métodos siempre que sea posible: citología seriada de esputo (si la primera es negativa) y a continuación broncoscopia con lavado, y raspado bronquial si se visualiza la lesión sospechosa.

B) Tipos celulares.

Carcinoma epidermoide. Descamación atípica en placas pequeñas o lo que es más frecuente en forma de elementos aislados (debido a la habitual necrosis en este tumor). Intenso polimorfismo celular; las células más diferenciadas son grandes, poligonales de límite celular neto, con núcleo muy bizarro, hiper cromático o con nucleolos prominentes y citoplasma queratinizado. Intensos cambios degenerativos sobreañadidos: picnosis, cariorrexis o fragmentación de citoplasmas queratinizados que aparecen como escamas de formas variables (fig. 8).



Diagnóstico diferencial. Si la descamación es abundante no suele presentarse. A veces con epitelio escamoso displásico o células histiocitarias gigantes macrofágicas por las frecuentes imágenes en este tumor de fagocitosis anormal de las células malignas.

Carcinoma indiferenciado. De células pequeñas: Descamación atípica en placas de distinto tamaño, muy escaso citoplasma y núcleo hiperromático o de cromatina grosera sin visualizarse el núcleo. Típica agrupación de las células con moldeamiento. (fig. 9).

Diagnóstico diferencial.—Células cilíndricas bronquiales en citolisis (suelen tener cromatina fina y no presentan moldeamiento). Células linfoides (por carecer de uniones intercelulares no descaman en placas).

De células grandes. Descamación en placas. Anisocitosis. Escaso citoplasma. Núcleo de cromatina irregular con frecuente nucleolo hipertrófico.

Diagnóstico diferencial.—Con células desdiferenciadas de otro tipo de tumores (carcinoma epidermoide y sobre todo adenocarcinoma). Raramente con elementos histiocitarios muy hipertróficos.

Adenocarcinoma. Descamación en placas compactas. Individualmente moderada o marcada anisocitosis. Núcleo en general excéntrico con nucleolo muy prominente o múltiple. Bordes celulares poco netos y citoplasma vacuolado. (fig. 10).

Diagnóstico diferencial. En los bien diferenciados citoplasmáticamente y con evidentes atipias nucleares no suele haber problema. En el carcinoma bronquiolo-alveolar (aparte su difícil descamación) puede resultar un diagnóstico muy problemático por las escasas atipias habituales en este tumor, difíciles de distinguir de elementos bronquiales hiperplásicos o de histiocitos no fagocíticos.

Tumores metastásicos. Caracteres celulares según el tipo de tumor originario (que en la metástasis puede estar indiferenciado). Los más frecuentes son adenocarcinomas. De difícil diagnóstico si no se necrosan o irrumpen en la luz bronquial.

Sarcomas. Muy raros en diagnóstico citológico, no solo por su escasa presentación en pulmón, sino por la poca descamación celular de los tumores mesenquimales en general. La infiltración pulmonar de linfomas puede presentarse ocasionalmente, y la descamación puede ser elemen-

tos blásticos sueltos en forma significativa.

6. Citología del líquido pleural

Los derrames en cavidades serosas, siempre de carácter patológico, pueden tener características de trasudado o exudado. En relación con la patología respiratoria, usualmente nos enfrentamos con exudados de distintas etiologías.

Para el examen citológico del sedimento de un exudado pleural, hay que contar con un inmediato envío del mismo al laboratorio, y si por condiciones excepcionales ésto es imposible, guardarlo en nevera previa heparinización.

Tipos celulares. El principal y conflictivo elemento de este material es la célula mesotelial, que ya en condiciones normales muestra ciertos caracteres que hay que tener en cuenta para no confundirla con elementos sospechosos de malignidad: citoplasma basófilo, cierta desproporción núcleo-citoplasmática, núcleo hiperromático con nucleolo visible aunque con distribución cromatinica regular, tendencia al agrupamiento o multinucleación. Estos signos celulares son más llamativos y se incrementan ante cualquier irritación del mesotelio que induce una hiperplasia del mismo con aparición de mitosis y clara hipertrofia celular (diagnóstico diferencial con adenocarcinoma). Además, como lesión degenerativa, las células mesoteliales pueden presentar vacuolizaciones citoplasmáticas con desplazamiento del núcleo a la periferia (diagnóstico diferencial con carcinoma mucosecretor).

Sin embargo, tal vez tiendan a exagerarse las dificultades de interpretación citológica en los líquidos celómicos, con altas cifras de falsos positivos, que si bien pueden ocurrir, la experiencia demuestra que con la práctica deben obviarse. Por otra parte, hay que considerar los falsos negativos en su sentido real, y ateniéndonos al derrame en neumopatías, una citología negativa no descarta una lesión maligna pulmonar, ya que ésta no podrá ser objetivada si no hay afectación de la pleura (por ejemplo, un derrame pleural puede ser causado por la bronconeumonía secundaria a un carcinoma broncogénico); en algunos casos, la excesiva reacción del mesotelio o la hemorragia pueden enmascarar las células

malignas, pero esta circunstancia no es frecuente.

El resto de las células pueden ser hematias, linfocitos, polimorfonucleares, plasmáticas e histiocitos en distintas proporciones según los casos y haciendo mención aparte de las células tumorales.

Enfermedades no malignas. Contando con la reacción mesotelial variable e incrementada con la cronicidad del proceso, en general se puede encontrar:

—Derrames inflamatorios agudos y/o supurativos - Claro predominio de polimorfo-nucleares.

—Derrames inflamatorios crónicos - Reacción linfo-histiocitaria.

—Derrames tuberculosos - Respuesta linfoide que puede llegar a ser tan llamativa que plantee diagnóstico diferencial con infiltrado de leucemias o linfomas.

—Derrames post-infarto pulmonar - Claramente hemáticos.

—Eosinofilia en los derrames - El hallazgo de eosinófilos en los derrames, es un dato inespecífico que puede llegar a ser cuantitativamente significativo y aparecer ante múltiples etiologías: procesos virales, neumonía, neumotórax, infarto, parasitosis, enfermedades de base alérgica o neoplasias malignas.

Enfermedades malignas. Pueden descamarse células atípicas, con reacción mesotelial y hemorragia en grado variable, en:

Tumores primitivos. El mesotelioma, de rara presentación, cuando está muy bien diferenciado plantea diagnóstico diferencial con la hiperplasia mesotelial reactiva, y el claramente atípico con la descamación de un adenocarcinoma.

Tumores metastásicos. Infiltraciones por continuidad. Ocurrirán más precozmente en los tumores pulmonares de localización periférica. En los centrales, es el carcinoma indiferenciado el que con mayor frecuencia afecta a la pleura.

Metástasis a distancia El pulmón sufre a menudo metástasis de tumores de otros órganos, que por afectación pleural exclusiva o a partir de nódulos periféricos múltiples, dan el mayor índice de positividad en los derrames pleurales. El tipo histológico más comunmente causa de estas metástasis es el adenocarcinoma, sea cual sea su origen.

Por último, también pueden aparecer derrames malignos por afectación pleural en leucemias y linfomas.