

CAPÍTULO 4

Descripción e interpretación general de células inflamatorias y neoplásicas

*Adriana Massone, María Alejandra Quiroga
y Mariana Machuca*

Citología de la inflamación

Para determinar el tipo de lesión inflamatoria deben evaluarse la abundancia y proporción de las distintas células inflamatorias. En un proceso inflamatorio, las células predominantes son: neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos, células cebadas, macrófagos tisulares, células epitelioides y células gigantes. Los procesos inflamatorios pueden clasificarse teniendo en cuenta su evolución (agudos, subagudos, crónicos activos, crónicos) o sus características celulares (supurativos, granulomatosos, reacciones de hipersensibilidad eosinofílica). Para calificar la severidad de la reacción pueden utilizarse los términos leve, moderada o severa. A continuación, se describen, en forma esquemática, las características y predominio de células observables en los diversos procesos de inflamación, considerando criterios de orientación relacionados con la evolución y posible causa del proceso (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

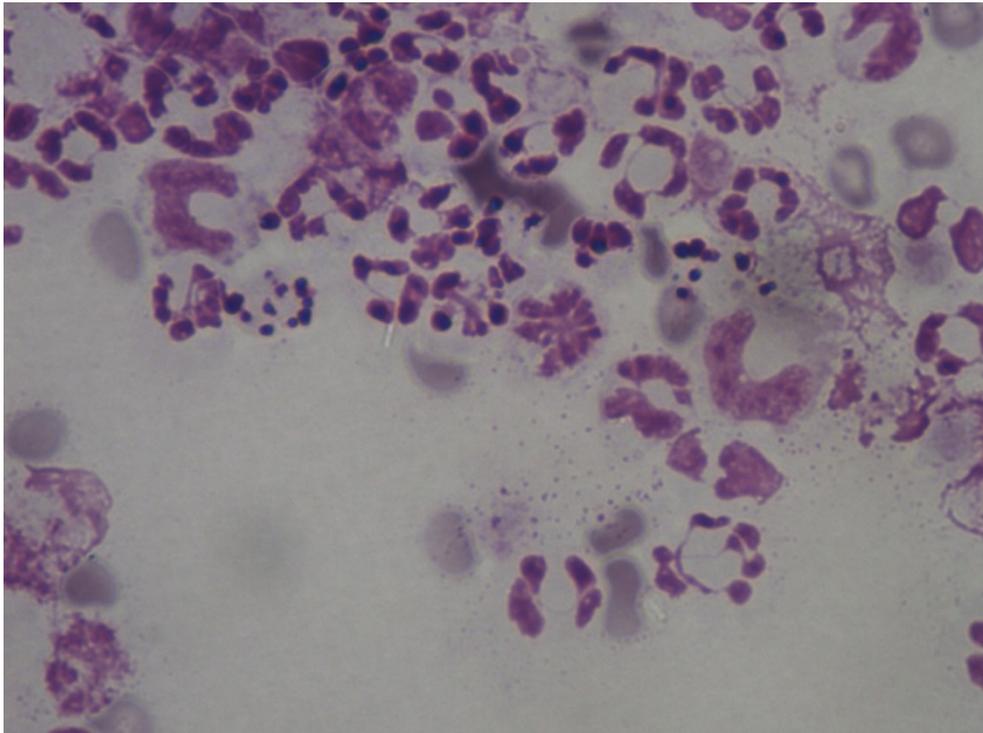
- Inflamación aguda aséptica:
 - más del 70% de neutrófilos no degenerados
 - procesos alérgicos: más eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos y células cebadas
 - procesos virales: predominio de linfocitos y células plasmáticas
- Inflamación aguda séptica:
 - neutrófilos degenerados (Figura 4.1)
 - presencia de bacterias u otros organismos intra y extracelulares
 - material proteináceo
 - procesos tóxicos marcados: cariólisis, cariorrexis, vacuolización, citoplasma azul claro y granulación tóxica
 - procesos tóxicos moderados: cariorrexis, picnosis e hipersegmentación. Cambios citoplasmáticos no muy pronunciados
- Inflamación subaguda:
 - 50% o más de neutrófilos

- 30 a 50 % de células mononucleares: monocitos, macrófagos activos, linfocitos y, dependiendo del estímulo, células plasmáticas (Figura 4.2)
- en procesos de base inmune, predominio de linfocitos y células plasmáticas
- Inflamación crónica:
 - más del 50% de células mononucleares
 - predominio de macrófagos activos
- Inflamación granulomatosa:
 - células epitelioides, células gigantes y macrófagos activos. En algunos casos se acompañan estas células de neutrófilos (inflamación piogranulomatosa) (Figura 4.3)
 - material extraño (cristales, fibras vegetales, microorganismos específicos, etc.)

En general, la célula que se observa con especial atención en un proceso inflamatorio es el neutrófilo. Los neutrófilos pueden exhibir cambios nucleares y citoplasmáticos indicadores de la severidad de la lesión. En reacciones agudas no degenerativas, los neutrófilos se observan intactos. En reacciones agudas degenerativas, se refleja la acción de toxinas sobre el neutrófilo. Algunas bacterias elaboran toxinas que destruyen los neutrófilos tisulares. Las toxinas microbianas inducen cambios morfológicos, los que pueden interpretarse como una evidencia indirecta de infección. Estos cambios pueden ser tóxicos o degenerativos. Los cambios tóxicos reflejan defectos de maduración en la médula ósea y son indicativos del efecto de un proceso inflamatorio sistémico sobre este tejido. Los cambios celulares más severos se observan en casos de sepsis, endotoxemia o necrosis tisular y son más fáciles de detectar durante la evaluación de frotis sanguíneos. Los neutrófilos pueden presentar basofilia, vacuolización citoplasmática y granulación tóxica caracterizada por pequeños gránulos citoplasmáticos rojo/rosados, observándose, en ocasiones, neutrófilos gigantes (Figura 4.2). La identificación de neutrófilos hipersegmentados indica que esas células han permanecido en la circulación por un periodo prolongado antes de migrar a los tejidos. Los cambios degenerativos involucran a los neutrófilos que migraron a un foco infeccioso con exposición a las toxinas elaboradas. Se produce degeneración hidrópica con tumefacción celular. Por lo tanto, los neutrófilos degenerados son más grandes que los normales, con una lobulación nuclear menos evidente y cromatina menos condensada (es rosada más que púrpura) (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

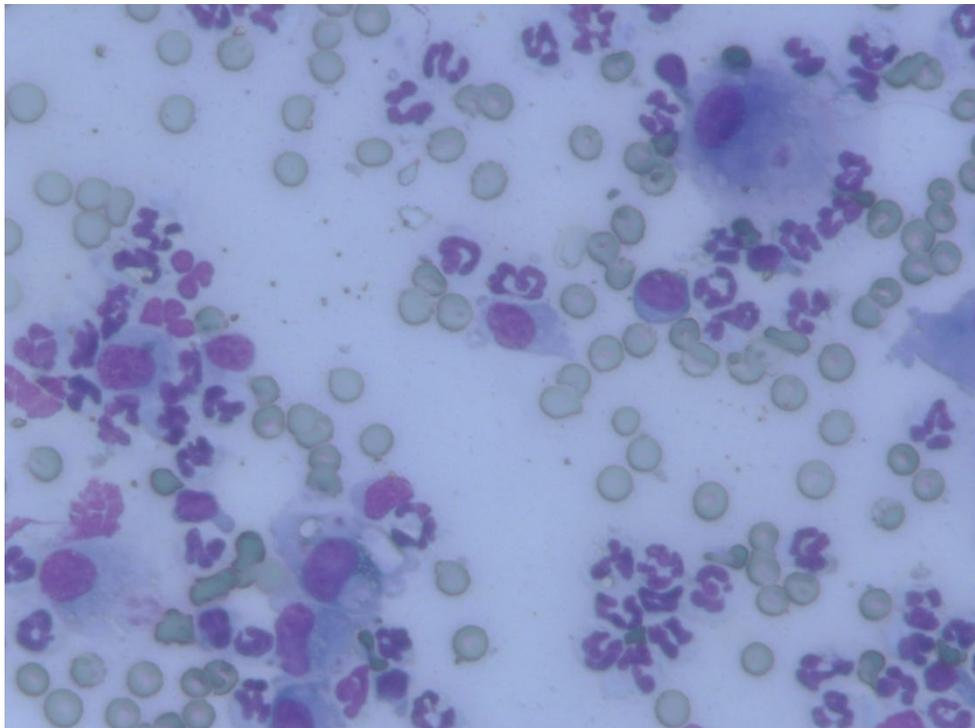
En la figura 4.4 se presenta en forma esquemática la interpretación de las poblaciones inflamatorias.

Figura 4.1. Inflamación aguda.



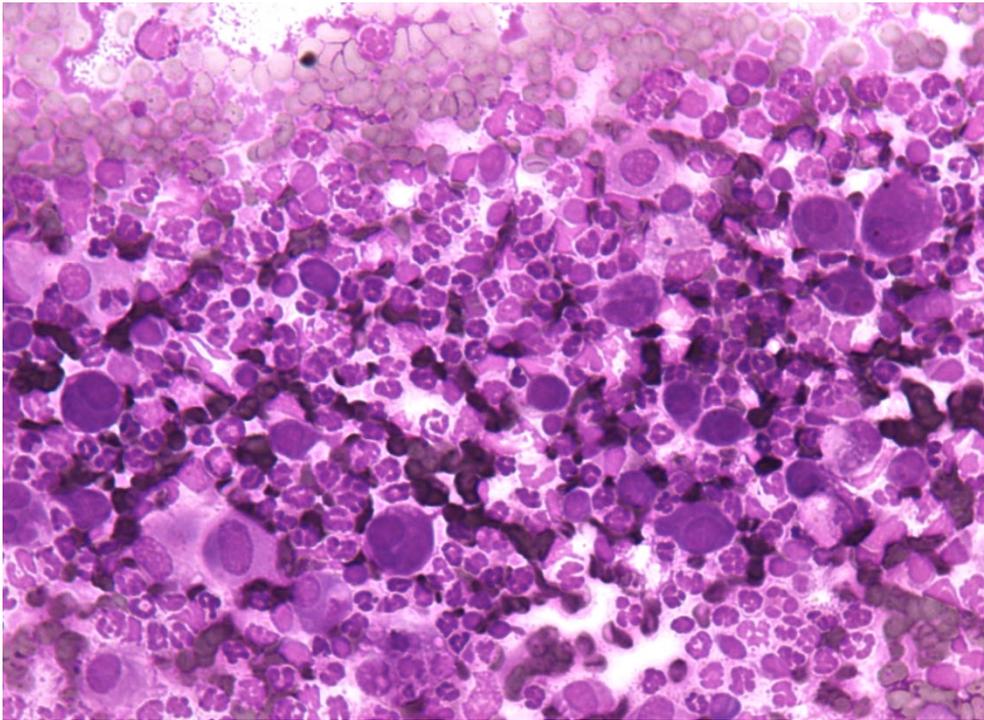
Neutrófilos con cambios degenerativos e hipersegmentados. Tinción 15, Biopur®. Obj. 40X.

Figura 4.2. Inflamación subaguda.



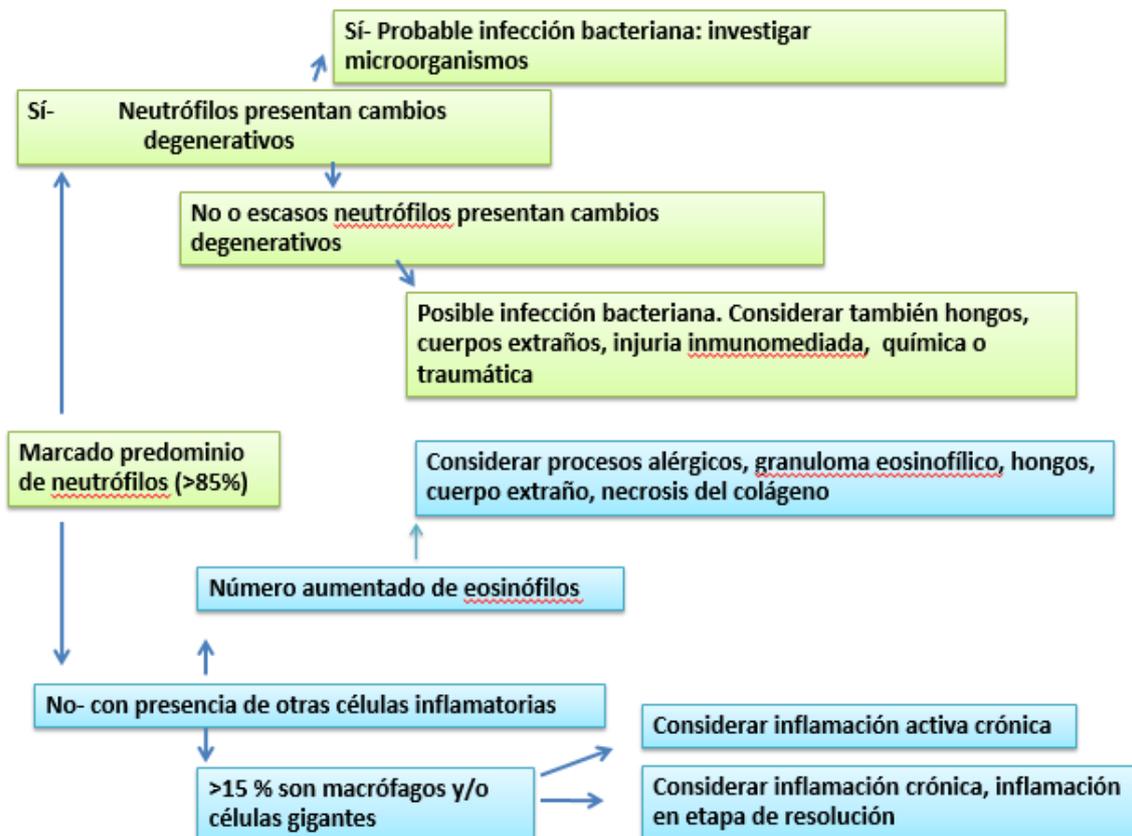
Macrófagos y neutrófilos. Tinción 15, Biopur®. Obj. 40X.

Figura 4.3. Inflamación piogranulomatosa.



Macrófagos y neutrófilos. Tinción 15, Biopur®. Obj. 20X.

Figura 4.4. Interpretación de las poblaciones inflamatorias.



Citología de las neoplasias

Los procesos neoplásicos son inicialmente diagnosticados cuando está presente una población de células monomórficas y células inflamatorias escasas que son presumiblemente secundarias al proceso neoplásico. La división entre neoplasias benignas y malignas se realiza sobre la base de las características citomorfológicas.

Las células de las neoplasias benignas son uniformes en tamaño, relación núcleo citoplasma y otras características nucleares.

Las células neoplásicas malignas presentan 3 o más criterios de malignidad que se detallan más adelante y se presentan en la tabla 4.1. La presencia de más de 3 criterios de malignidad nuclear en un alto porcentaje de células tumorales es una fuerte evidencia de malignidad. Cuando se observan entre 1 y 3 criterios de malignidad, la neoplasia puede ser benigna o maligna y debe efectuarse un estudio histopatológico para su clasificación definitiva. Si no se distinguen criterios de malignidad, la neoplasia puede ser clasificada como benigna. Existen ciertos tumores malignos que muestran pocos o ningún criterio de malignidad, como por ejemplo el carcinoma de glándula tiroides de los caninos (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

El pleomorfismo celular denota variaciones en el tamaño, forma y otras características celulares entre las células individuales en una población de un tipo celular particular. El pleomorfismo celular es más frecuentemente identificado cuando se observa anisocitosis (variación en el tamaño celular) dentro de una población celular. Una población celular normal, o una población neoplásica benigna, o maligna pero bien diferenciada, solamente exhibe variaciones leves a moderadas en los tamaños celular y nuclear. Por el contrario, las poblaciones celulares malignas presentan muy marcadas variaciones en los tamaños celular y nuclear. El pleomorfismo celular es el criterio de malignidad más frecuentemente observado en las neoplasias malignas (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

Los cambios citológicos nucleares más comunes observados en las neoplasias malignas son la macrocariosis, los nucléolos grandes, angulares o múltiples y los núcleos múltiples. Los grandes núcleos observados en la macrocariosis superan los 10 μm . Estos núcleos a menudo poseen una cromatina gruesa o acordonada, con numerosos grumos de color púrpura claro dispersos sobre un fondo levemente coloreado. Solo deben ser tenidos en cuenta los núcleos de las células intactas. Los núcleos de las células rotas o los núcleos aislados se hinchan, distorsionándose su tamaño, el aspecto de la cromatina y la estructura nucleolar. Los núcleos de las células malignas, así como aquellos de las no malignas, pueden tener nucléolos evidentes. Sin embargo, los nucléolos de las células normales poseen bordes suavemente redondeados y son pequeños. Los nucléolos grandes, con bordes planos o angulares, se observan en las células neoplásicas malignas. Las neoplasias malignas pueden estar asociadas con nucléolos múltiples y, particularmente, con cantidades variables de nucléolos por núcleo (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

Las células multinucleadas pueden ser observadas tanto en poblaciones malignas como normales. Los núcleos múltiples constituyen un hallazgo normal en ciertos tipos celulares (osteoclastos y células gigantes), o bien un cambio no neoplásico observado en otros tipos celulares

(células mesoteliales). La anisocariosis, dentro de una célula multinucleada, es una forma aberrante de multinucleación observada en células malignas. El aumento de figuras mitóticas es una particularidad de algunas neoplasias malignas. Sin embargo, ocasionalmente se observan figuras mitóticas en preparaciones citológicas de ciertos tejidos (linfonódulos y médula ósea). Las mitosis anormales, con alineamiento incorrecto de los cromosomas, se observan en las células neoplásicas malignas (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

Los cambios citoplasmáticos asociados con las neoplasias malignas, no son tan fiables ni tan notables como los cambios nucleares. Por lo tanto, el diagnóstico de malignidad se basa, fundamentalmente, en los cambios nucleares. La basofilia citoplasmática (coloración azul intensa) se debe a la tinción de la gran cantidad de ARN e indica un activo metabolismo celular. La vacuolización es una característica citoplasmática observada en ciertas células malignas. El tamaño de las vacuolas puede variar desde muy pequeño a muy grande. En las células muy vacuoladas, el citoplasma aparece menos basófilo y algunas células pueden presentar forma de anillo de sello. La vacuolización no es una propiedad específica de las células malignas; los macrófagos, células mesoteliales, hepatocitos o células epiteliales glandulares pueden presentar un citoplasma vacuolado (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

Evaluación de los tipos celulares

En las observaciones citológicas, los tumores se agrupan, según sus principales características citológicas, en epiteliales, mesenquimáticos (células fusiformes), de células redondas y de núcleos desnudos. Estas características incluyen su tamaño, forma y la manera en que se desprenden (tendencia a disponerse en forma individual o en grupos o la tendencia a desprenderse grandes o escasas cantidades de células). Algunos tumores no presentan características que permitan clasificarlos según el tipo celular.

En las **neoplasias epiteliales**, las células tienden a observarse en grupos, aunque algunas pueden observarse individualmente. Las neoplasias epiteliales pobremente diferenciadas presentan células que pierden la capacidad de cohesión. Pueden observarse dispuestas en forma acinar o ductal, lo que permite clasificar a las neoplasias como adenomas o adenocarcinomas. Las células son grandes, con citoplasma moderado o abundante y núcleos redondos. Los núcleos poseen la cromatina finamente dispersa o agrupada en gruesos cordones según el potencial de malignidad del tumor. Los nucléolos son evidentes. En las neoplasias malignas, las células, los núcleos y los nucléolos muestran variaciones de tamaño y forma. Estas modificaciones son más evidentes cuando se presentan en el mismo grupo celular. Estas células muestran un marcado incremento en la relación núcleo citoplasma (N:C). Las células epiteliales provenientes de neoplasias benignas presentan características similares a las normales del tejido, con evidencia de algún incremento en la actividad celular. Los nucléolos pueden presentarse más prominentes, el citoplasma ligeramente más basófilo y la relación N:C puede aumentar ligeramente (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

Las inflamaciones locales u otras irritaciones pueden acompañarse de células epiteliales displásicas. Los cambios morfológicos de estas células son similares a los observados en las células neoplásicas, pero más moderados. En estos casos es recomendable realizar una biopsia por escisión (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

En las **neoplasias mesenquimáticas**, usualmente denominadas de células fusiformes, las células tienden a observarse en forma individual. Las células fusiformes presentan “colas” o “prolongaciones” que se dirigen desde el núcleo en una o dos direcciones. Su tamaño es pequeño o mediano, con escaso citoplasma azulado, generalmente de bordes poco definidos. El núcleo de las células mesenquimáticas es redondo u oval con cromatina finamente granular. Solo ocasionalmente se observan nucléolos. Cuando el potencial de malignidad aumenta, los nucléolos se tornan evidentes, la cromatina se dispone en forma de gruesos cordones y se incrementan la basofilia del citoplasma y la relación N:C. Las células van perdiendo sus formas estrelladas, fusiformes, alargadas y sus prolongaciones. Los diferentes tumores mesenquimáticos son difíciles de diferenciar mediante el estudio citológico. Además, el tejido de granulación produce fibroblastos jóvenes que pueden confundirse con células mesenquimáticas anaplásicas. En estos casos, es necesario un estudio histopatológico para formular un diagnóstico definitivo (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

Las inflamaciones u otras respuestas tisulares locales pueden acompañarse de células mesenquimáticas displásicas. Los cambios morfológicos de estas células son similares a los observados en las células neoplásicas, pero más moderados.

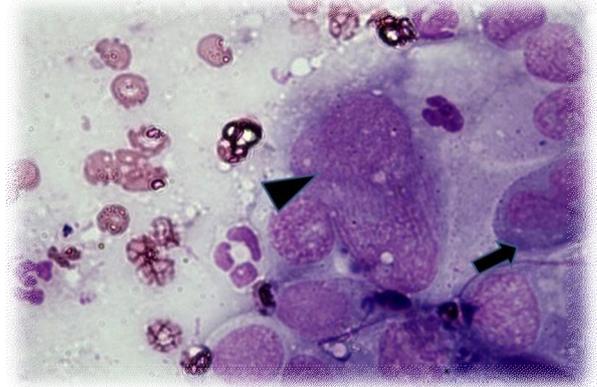
En los **“tumores de células redondas”**, las células son redondas, de mediano tamaño y tienden a desprenderse como células aisladas. Aquí quedan incluidos los mastocitomas, linfomas, histiocitomas, plasmacitomas y tumores venéreos transmisibles. Ocasionalmente, los melanomas y los tumores de células basales pueden inclusive en esta categoría (Meinkoth 2020, Raskin 2016).

Las **neoplasias de “núcleos desnudos”** se caracterizan por la presencia de núcleos libres (sin citoplasma visible) y células separadas entre sí por haber perdido su capacidad de adherencia. Los extendidos citológicos dan la apariencia de un artefacto relacionado con la fragilidad de las células. Estas neoplasias se asocian con tumores endocrinos o neuroendocrinos. Las células neoplásicas presentan bordes citoplasmáticos indefinidos, aunque, ocasionalmente, se observan grupo celulares con contornos definidos. Las células son redondas o poligonales y los extendidos son muy celulares.

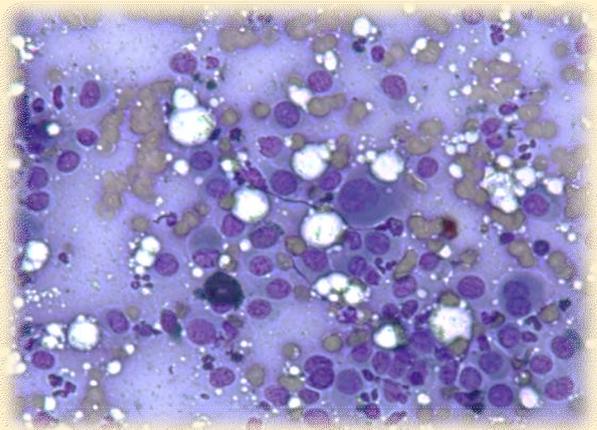
El uso de estas cuatro categorías citomorfológicas puede ayudar en la clasificación de neoplasias por sus características. Debemos recordar que estas categorías no siempre pueden aplicarse a todas las neoplasias, tal es el caso de los tumores poco diferenciados.

Tabla 4.1. Criterios citológicos de malignidad.

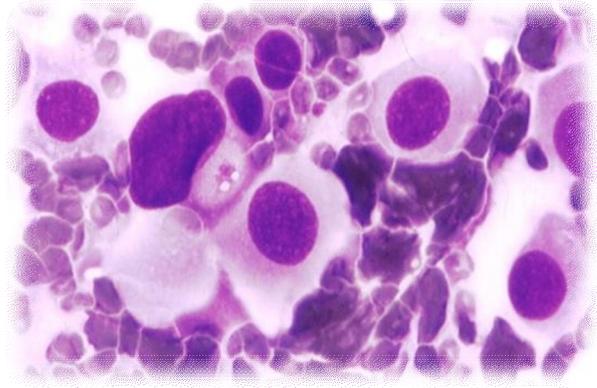
Macrocitosis: aumento de tamaño de las células (punta de flecha)
Anisocitosis: variación en el tamaño de las células (flecha)



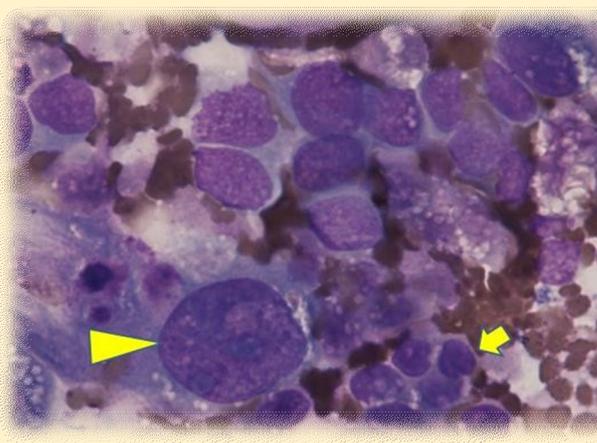
Hipercelularidad por pérdida de adhesión de las células
Pleomorfismo: variación en el tamaño y forma entre las células del mismo tipo



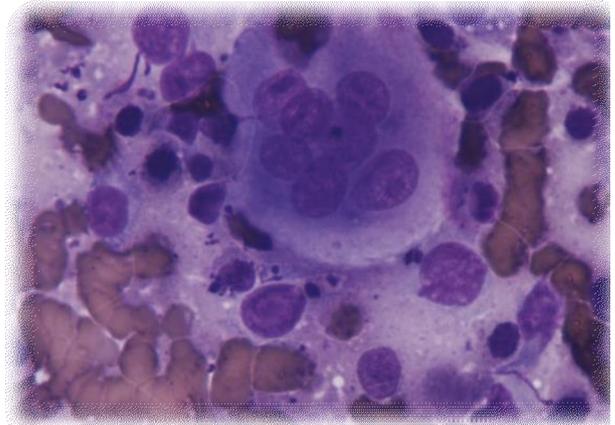
Macrocariosis: aumento de tamaño del núcleo. Incremento de la relación N:C



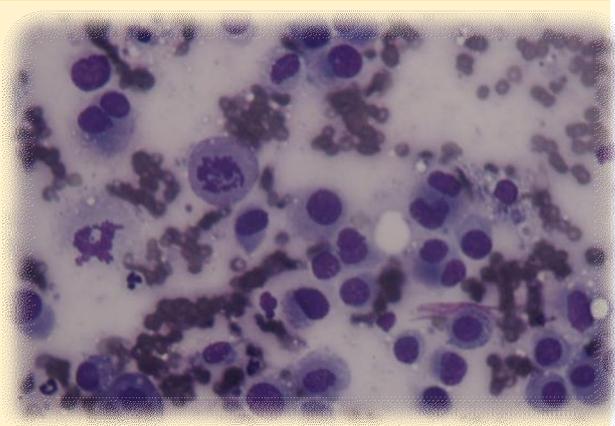
Anisocariosis: variación en el tamaño nuclear (flechas)



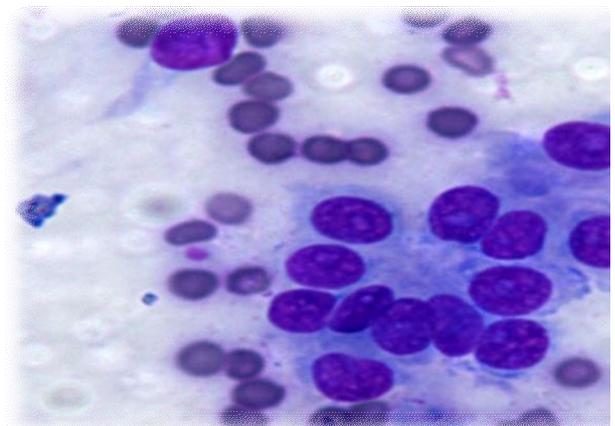
Multinucleación: múltiples núcleos en una célula. Además, se debe considerar la variación en tamaño nuclear



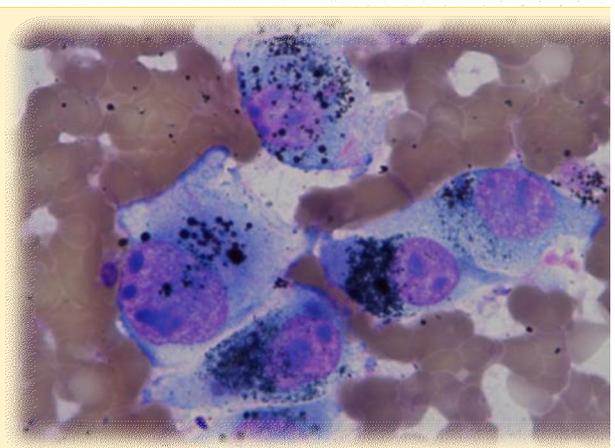
Incremento de las figuras mitóticas. Mitosis atípicas o aberrantes



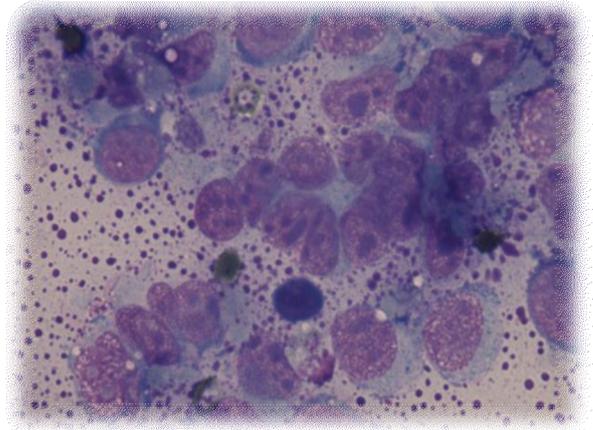
Amoldamiento nuclear Los núcleos adoptan sus formas en el núcleo vecino o célula vecina



Macronucléolo: nucléolo aumentado de tamaño. Nucléolos múltiples



Anisonucleoliosis: nucléolos con formas variadas. Nucléolos con bordes angulares



Referencias

- Meinkoth J, Cowell RL, Tyler RD. (2020). Cell Types and Criteria of Malignancy, En: Valenciano AC y Cowell RL. *Cowell and Tyler's. Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat* (18-43). Fifth edition. St. Louis, USA. Elsevier.
- Raskin RE. (2016). General categories of cytologic interpretation. En: Raskin RE y Meyer DJ, *Canine and Feline Cytology, A color atlas and interpretation guide* (16-33). Third edition. St. Louis, USA. Elsevier.