

Técnico Superior
en Anatomía
Patológica y
Citodiagnóstico

Citología general

Coordinador

Pablo Pérez Alonso

ARÁN

Autores

Director

Julián Sanz Ortega

Profesor Titular de Anatomía Patológica y Facultativo Especialista de Área del Hospital Universitario Clínico San Carlos y de la Universidad Complutense de Madrid, desde 1996. Desde el año 2000 es Director Científico del Biobanco del Hospital Universitario Clínico San Carlos y del Biobanco de la RTICC de ISCIII. Responsable de Patología Molecular y Dianas Terapéuticas. Nombrado Presidente Territorial de Madrid de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) en el año 2012. Autor de 66 artículos científicos: publicaciones internacionales en revistas indexadas y nacionales.

Premio Extraordinario de la Universidad Complutense de Madrid y Premio de la Fundación San Nicolás de la Real Academia Nacional de Medicina en 1994.

Coordinador

Pablo Pérez Alonso

Sección de Citología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. Profesor colaborador del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Cursos de Master. Universidad Complutense de Madrid. Tutor de residentes del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Ha sido Profesor Asociado de Ciencias de la Salud en el Departamento de Especialidades Médicas, Área de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la

Universidad de Alcalá de Henares y profesor del Módulo de Formación en Centros de Trabajo del Ciclo de Grado Superior "Anatomía Patológica y Citología" en Guadalajara. Cooperante de la ONG "Mujer y madre" en sus programas de prevención de carcinoma de cérvix en Guinea-Bissau. Participa en distintos proyectos de investigación sobre cáncer de estómago y próstata.

Ha sido ponente en cursos de PAAF y tiene 25 trabajos en publicaciones nacionales e internacionales y comunicaciones en diversos cursos y congresos.

Autores

Alejandra Caminoa-Lizarralde Aiza

Técnico de Anatomía Patológica. Patóloga. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid

M.^a Isabel Esteban Rodríguez

Técnico de Anatomía Patológica. Sección de Neuropatología, Patología pulmonar y Microscopia electrónica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Patología General y Citopatología. Hospital Ruber Internacional. Madrid

Pablo Pérez Alonso

Patólogo. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. Profesor colaborador del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Índice

Capítulo 1

Análisis de imágenes citológicas del aparato respiratorio	13
1. Histología del aparato respiratorio: vías respiratorias. Pulmón.....	14
2. Métodos de exploración y obtención de muestras: cepillado. Broncoaspiración (BAS). Lavado broncoalveolar (BAL). Esputo. Punción	15
3. Patrones de normalidad en citología de aparato respiratorio. Vías respiratorias. Pulmón	17
4. Citopatología benigna no tumoral	20
5. Citopatología tumoral: benigna y de lesiones malignas. Inmunocitoquímica en el cáncer de pulmón.....	25

Capítulo 2

Análisis de imágenes citológicas de ganglios linfáticos, bazo, timo, piel, tejidos blandos y hueso	37
1. Ganglios linfáticos y del timo	38
2. Piel, tejidos blandos y hueso.....	59

Capítulo 3

Análisis de imágenes citológicas de tiroides, paratiroides, próstata y testículo	69
1. Tiroides y paratiroides	70
2. Próstata y testículo	83

Capítulo 4

Análisis de imágenes citológicas del aparato digestivo	97
1. Histología del aparato digestivo	98
2. Métodos de exploración	101
3. Citología de cavidad oral y glándulas salivales	102
4. Citología de esófago y estómago.....	112
5. Citología de intestino	116
6. Citología de ano	117
7. Citología de hígado y vías biliares	119
8. Citología de páncreas.....	126

Capítulo 5

Análisis de imágenes citológicas de aparato urinario y glándulas suprarrenales	137
1. Riñón.....	138
2. Vías urinarias: citopatología tumoral.....	147
3. Glándula suprarrenal	160

Capítulo 6

Análisis de imágenes citológicas de líquidos orgánicos, sistema nervioso y globo ocular	173
1. Líquidos y derrames.....	174
2. Líquido amniótico.....	191
3. Sistema nervioso central y globo ocular	191
Soluciones “Evalúate tú mismo”	201



ANÁLISIS DE IMÁGENES CITOLÓGICAS DEL APARATO DIGESTIVO

M.^a Isabel Esteban Rodríguez

Sumario

1. Histología del aparato digestivo
2. Métodos de exploración
3. Citología de cavidad oral y glándulas salivales
4. Citología de esófago y estómago
5. Citología de intestino
6. Citología de ano
7. Citología de hígado y vías biliares
8. Citología de páncreas

En este capítulo repasamos la **histología básica del tracto digestivo** y **órganos endocrinos asociados**, haciendo hincapié en la descripción de la **celularidad** que los forman, ya que nos ayudará a reconocer los distintos elementos celulares que encontraremos en las muestras citológicas.

Se detallan las distintas **lesiones no tumorales** y **tumorales** (benignas y malignas) que se pueden encontrar en los distintos órganos y los métodos de exploración y hallazgos citológicos de los mismos.

Se describirán con más detalle los **tumores de glándula salival, páncreas e hígado**, ya que son muestras más frecuentes.

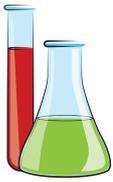
I. HISTOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo es el conjunto de órganos encargados del **proceso de digestión**. Lo forman el tubo digestivo (por el que transcurren los alimentos y en el que actúan las secreciones, fundamentalmente enzimas, para convertirlos en moléculas más pequeñas para que puedan ser absorbidos para llegar a la sangre) y los órganos secretores (glándulas salivales, páncreas e hígado).

El **tracto digestivo** es un tubo muscular revestido por distintos epitelios. Bajo el epitelio hay lámina propia, *muscularis mucosae* (fina capa muscular que divide la mucosa de la submucosa), submucosa (tejido de sostén en el que se encuentran agregados linfoides, vasos y fibras nerviosas), capa muscular propia y serosa (fina capa de epitelio mesotelial).

El **epitelio de revestimiento** al principio y al final del tubo digestivo (cavidad oral, esófago y ano) es plano poliestratificado (escamoso) no queratinizado en la zona de mucosa y queratinizado en la piel. En el estómago e intestino el epitelio es mucoso.

Existe un **tejido linfoide** asociado a mucosas que proporciona en parte la defensa frente a antígenos. Se encuentra a todo lo largo del tracto digestivo dispuesto como células sueltas en la lámina propia o formando folículos linfoides o placas de Peyer (nódulos linfoides confluentes en íleon) en la mucosa o submucosa. Este tejido da lugar a los linfomas MALT.



Hay un tipo de sialoadenitis esclerosante crónica en glándula submandibular (tumor de Küttner), que puede sugerir malignidad clínicamente y en el que se encuentra atipia citológica.

› **Sialoadenitis:** es una inflamación de la glándula aguda o crónica. El frotis es escasamente celular formado por células ductales con cambios reactivos y en ocasiones con metaplasia escamosa, fondo inflamatorio, con restos celulares.

En ocasiones puede estar producida por cristaloides y estos se observan en el frotis (cristales romboidales). Hay un tipo de sialoadenitis esclerosante crónica en glándula submandibular (Tumor de Küttner), que puede sugerir malignidad porque clínicamente cursa como masa firme y en el que se encuentra atipia citológica.

› **Quiste de retención:** se asocia con litiasis. Está constituido por moco, macrófagos y agregados de células ductales con atipia.

› **Quiste simple:** revestido por epitelio escamoso y raro en glándulas salivales mayores.

› **Quiste linfoepitelial:** fondo quístico con escasas células escamosas con cambios degenerativos.

3.4.2. Lesiones neoplásicas benignas

› **Adenoma pleomorfo:** también llamado tumor mixto benigno, es el tumor más frecuente de la glándula salival. Ocurre más frecuentemente entre los 30-50 años y tiene un ligero predominio en mujeres.

Macroscópicamente son masas polilobuladas, a veces multinodulares, blanquecinas de consistencia firme. Histológicamente está compuesto por un componente ductal o glandular (con una doble capa epitelial y mioepitelial) y un componente mesenquial (condromixoide). Hallazgos citológicos (Figuras 3-5):

- ▶ Fragmentos de matriz mixoide en el fondo de aspecto fibrilar.
- ▶ Sábanas o células sueltas monótonas de hábito plasmocitoide.
- ▶ Núcleos regulares, redondos u ovales, sin hiperchromatismo y citoplasmas bien definidos. Puede encontrarse moderada anisocariosis.
- ▶ Células mesenquimales fusiformes principalmente en la matriz.

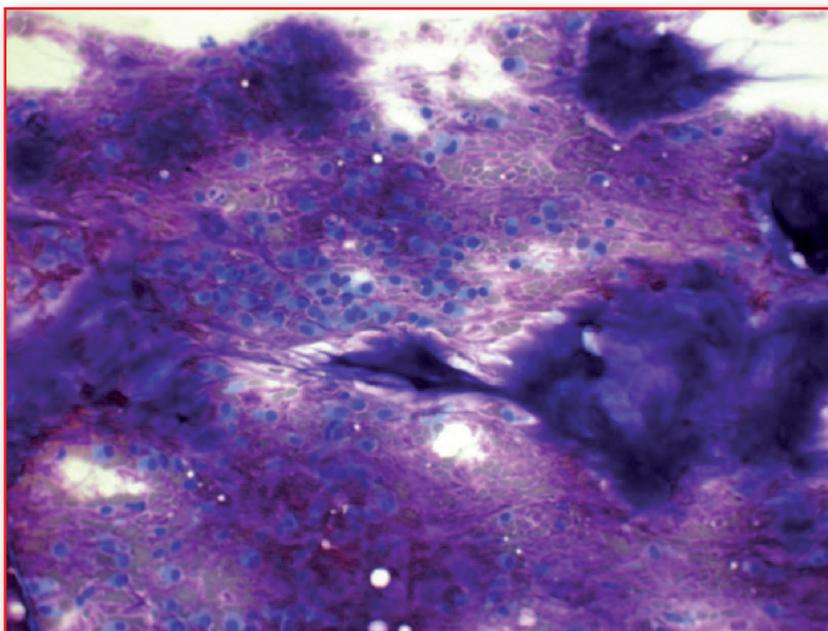


Figura 3. Fragmentos de matriz mixoide de aspecto fibrilar, en el fondo entremezclado con células plasmocitoides. Tinción de DQ. Adenoma pleomorfo.

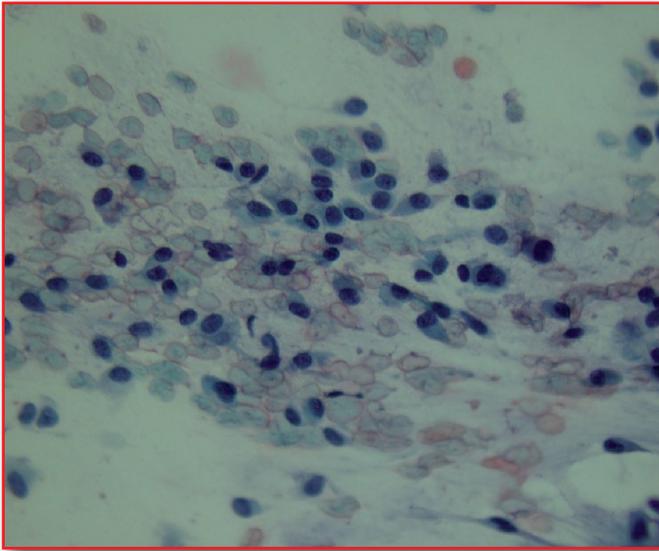


Figura 4. Células sueltas monótonas de hábito plasmocitoide. Tinción de PAP. Adenoma pleomorfo.

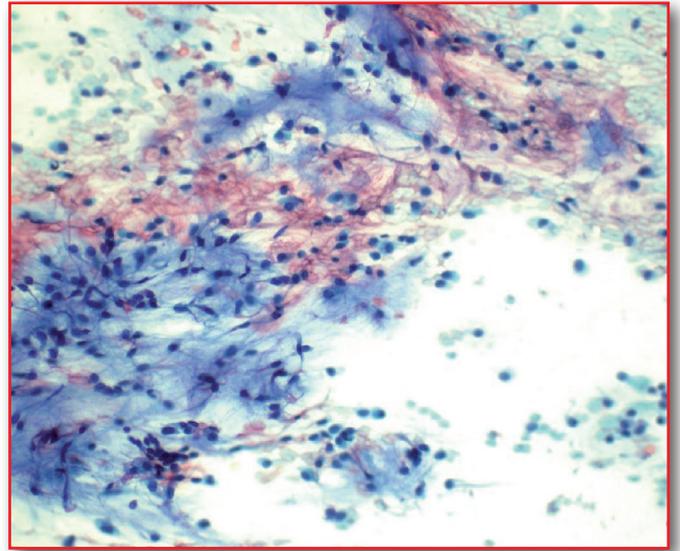


Figura 5. Fragmentos de matriz mixoide de aspecto fibrilar, en la tinción de PAP. Adenoma pleomorfo.

► **Adenoma monomorfo (de células basales):** hay cuatro tipos: sólido, trabecular, tubular y membranoso. El diagnóstico preciso de los subtipos no es posible citológicamente. Hallazgos citológicos:

- Numerosos clústeres de células con pocas células disociadas.
- Núcleos redondos u ovals regulares con escaso citoplasma.
- Núcleos blandos de cromatina granular.
- Cantidades variables de material estromal (probablemente de membrana basal).

Hay que hacer diagnóstico diferencial con el adenoma pleomórfico de predominio epitelial (con escaso estroma) y el tumor adenoide quístico.

A diferencia del carcinoma adenoide quístico los glóbulos hialinos son de menor tamaño y monomorfos, y los núcleos son blandos de cromatina fina granular.

► **Tumor de Warthin:** la mayoría se dan en la parótida y con más frecuencia son bilaterales. Son de crecimiento lento y fluctuantes. Son más frecuentes en hombres de edad media o mayores. Histológicamente están formados de estructuras papilares, glandulares, a veces quísticas con estroma alrededor con abundante tejido linfoide. El epitelio tiene una doble capa epitelial predominantemente oncocitaria. Hallazgos citológicos (Figura 6 A y B):

- Aspirado mucoso o acuoso.
- Sábanas de células grandes poligonales oncocitarias.
- Abundantes linfocitos entremezclados.
- Fondo sucio.



RECUERDA QUE

El tumor más frecuente de glándula salival es el adenoma pleomorfo y puede tener una gran variedad histológica y, por tanto, también de hallazgos citológicos, que en ocasiones se pueden confundir con tumores malignos.

3.4.3. Lesiones neoplásicas malignas

► **Carcinoma de células acinares:** constituye alrededor del 10 % de los tumores malignos de glándula salival y el 80 % de los localizados en la parótida (Figura 9). Son ligeramente más frecuentes en las mujeres y se dan a cualquier edad, siendo la edad media los 44 años. Tienen un espectro de patrones de crecimiento (sólido, microquístico, papilar quístico y folicular). Hallazgos citológicos:

- Frotis muy celular con fondo limpio sin necrosis.
- Grupos de células cohesivas con ejes fibrovasculares centrales.
- Grupos microacinares mal definidos.
- Células con citoplasma abundante finamente microvacuolados o densos (semejantes a oncocitos).
- Núcleos de medio tamaño con leve pleomorfismo con núcleos desnudos redondos (semejantes a linfocitos).
- Puede haber linfocitosis y cambio quístico.



RECUERDA QUE

Los glóbulos hialinos son característicos, pero no diagnósticos de carcinoma adenoide quístico, ya que se pueden encontrar en otros tumores (algunos benignos como el adenoma pleomorfo).

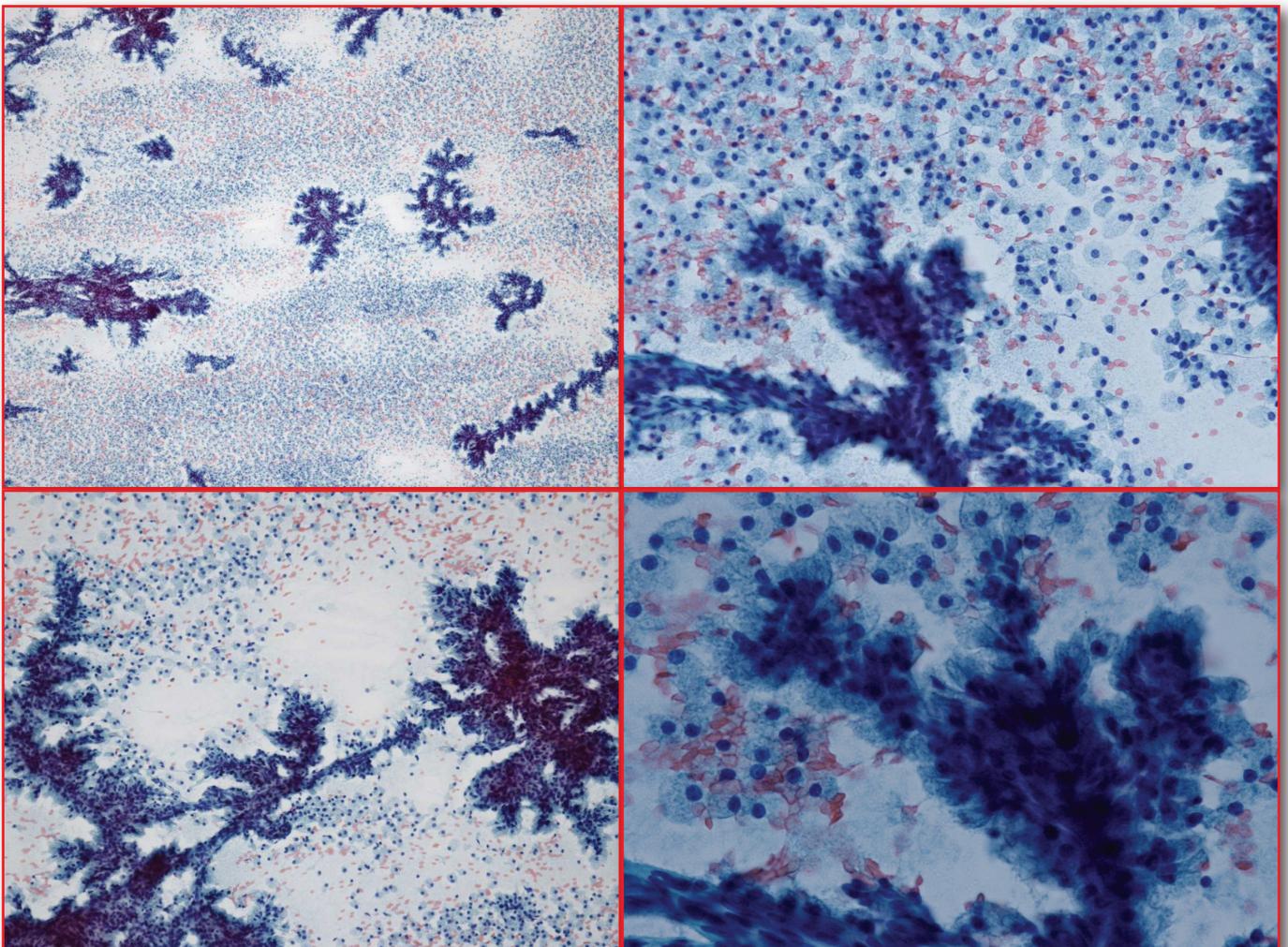


Figura 9. Tinción de PAP. Carcinoma de células acinares.

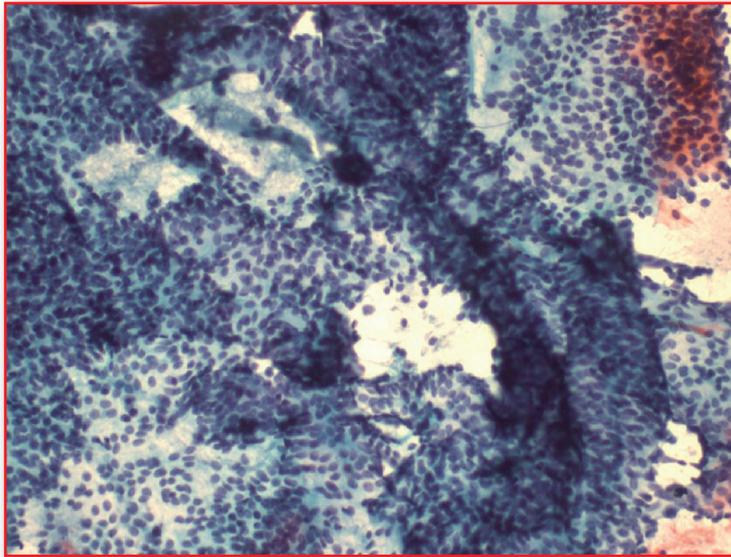


Figura 12. Agregados densos de células pequeñas con núcleo redondo u oval uniforme y escaso citoplasma. Tinción de PAP. Carcinoma adenoide quístico.

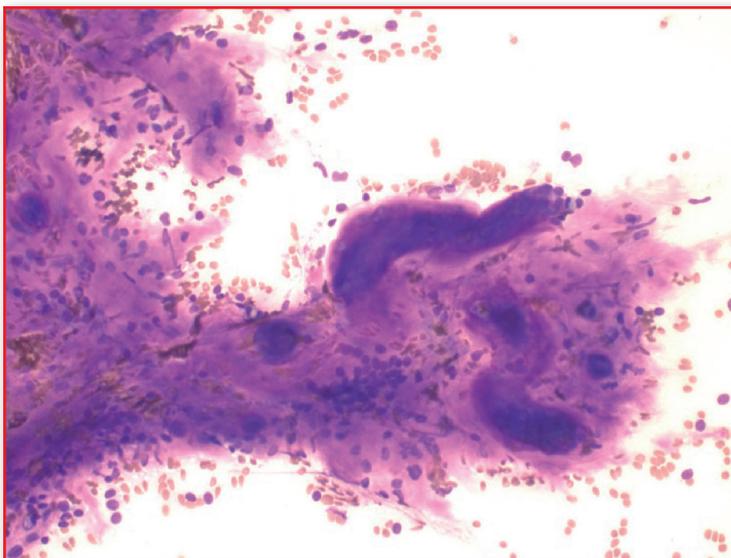


Figura 13. Estroma hialino, denso, digitiforme. Tinción de DQ. Carcinoma adenoide quístico.



RECUERDA QUE

Los tumores benignos y malignos, así como lesiones no neoplásicas (como quistes de retención o procesos inflamatorios) de glándula salival, pueden ser quísticos, por lo que si se obtiene en la PAAF un material quístico poco celular se debe insistir en la repetición de PAAF para obtener celularidad representativa, que permita distinguir estas entidades.

- ▮ Estroma hialino en bolas o digitiforme. El estroma hialino puede estar ausente en los tumores pobremente diferenciados.
- ▮ Agregados densos de células pequeñas con núcleo redondo u oval uniforme y escaso citoplasma.
- ▮ Núcleos hiper cromáticos, de cromatina gruesa y nucleolo. Los glóbulos hialinos son característicos de este tumor, pero no son diagnósticos. Se pueden encontrar también en el adenoma pleomorfo, en el carcinoma epi-mioepitelial y en el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado.



https://www.seap.es/c/document_library/get_file?uuid=a49296b2-9aba-444d-ae9a-7730a61c6da0&groupId=10157



<http://labmed.ascpjournals.org/content/41/3/168.full>

- La terminología diagnóstica es paralela a la usada en la toma cérvico-vaginal en el sistema Bethesda 2001: negativa, ASCUS, ASC-H, L-SIL o H-SIL (Figuras 17 y 18).

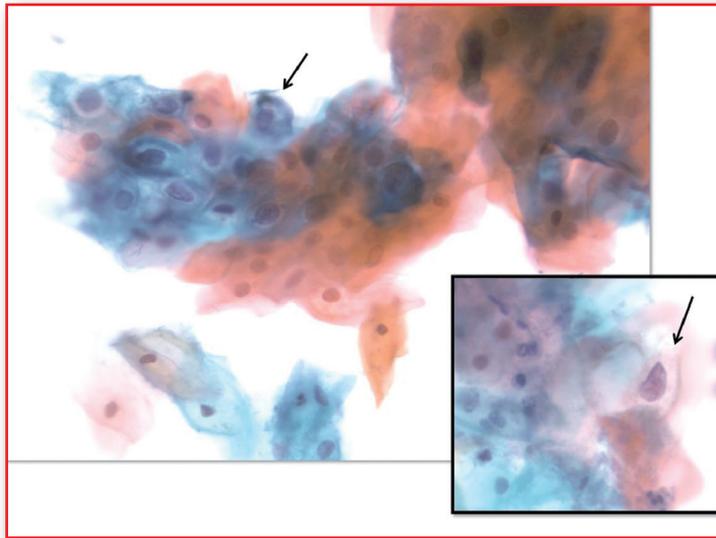


Figura 17. Células con abundante citoplasma con halo claro perinuclear de bordes angulosos y núcleos ligeramente irregulares. Detalle de coilocito (flechas). Tinción de PAP. L-SIL.



<http://www.asccp.org/portals/9/docs/asccp%20updated%20guidelines%20%20-%20203.21.13.Pdf>

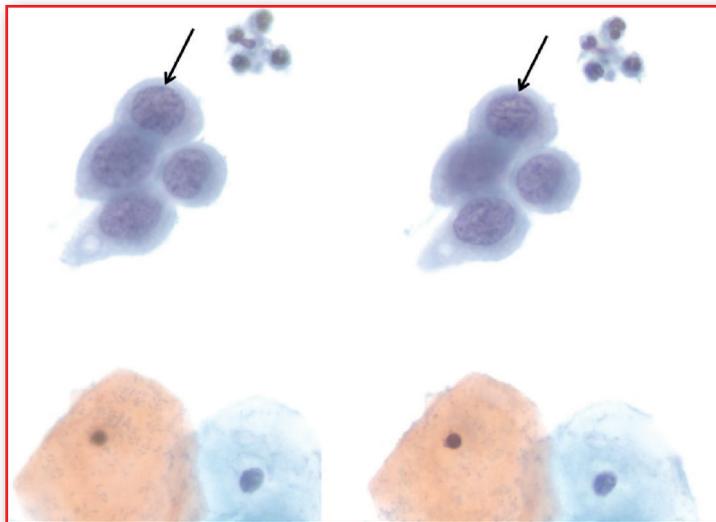


Figura 18. Células con escaso citoplasma y núcleos muy irregulares. Las distintas muescas y pliegues nucleares se aprecian en distintos planos (flechas). Ver dos imágenes del mismo grupo en distinto plano y comparar con el tamaño y forma de las células normales de la zona inferior de la imagen. Tinción de PAP. L-SIL.

- Las características morfológicas para cada categoría diagnóstica son iguales que en las de la muestra cérvico-vaginal.



<http://nih.cytopathology.org/atlas.php>

Una vez se diagnostica lesión en la citología, se realizará una **anoscopia** (colposcopia anal) de alta resolución. Así se identifica la neoplasia intra-

7.2. Hígado

El método de obtención de material citológico en el hígado es la PAAF con control ecográfico o escáner (TC).

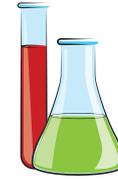
La complicación más frecuente es la hemorragia. Está contraindicada en casos con diátesis hemorrágica y en quistes hidatídicos (contraindicación relativa) por el riesgo de reacción anafiláctica.

» Citología normal (Figuras 20 y 21):

- ▶ Frotis moderadamente celular.
- ▶ Placas cohesivas de hepatocitos, algunos pequeños agregados y escasas células sueltas. Los hepatocitos son células poligonales de citoplasma amplio con núcleo redondo con nucleolo.
- ▶ Células de Kufffer.
- ▶ Epitelio ductal.

» Enfermedad parenquimatosa difusa:

- ▶ Disminución de la cohesión de los hepatocitos.
- ▶ Cambios degenerativos de los hepatocitos (hepatocitos hinchados, con citoplasma pálido con tinción no uniforme).
- ▶ Cambios por esteatosis con citoplasma vacuolado.
- ▶ Pueden tener cierto pleomorfismo nuclear con bi y multinucleaciones pero manteniendo la cromatina fina granular.
- ▶ Incremento en el número de linfocitos y células de Kupffer.
- ▶ Incremento en el epitelio ductal.
- ▶ Colestasis (depósito de pigmento biliar intracitoplasmático o en el fondo) (variable).



Un fondo sucio con grupos de núcleos dispuestos en empalizada en una PAAF hepática debe hacerte pensar en metástasis de adenocarcinoma colorrectal.

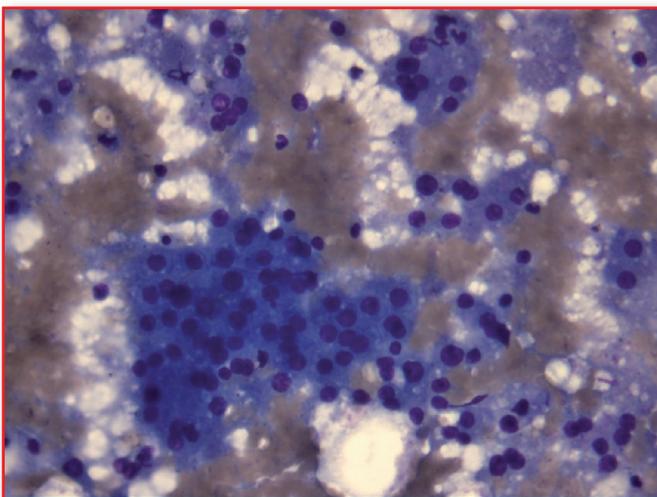


Figura 20. Placas cohesivas de hepatocitos, algunos pequeños agregados y escasas células sueltas. Tinción de DQ. Hígado normal.

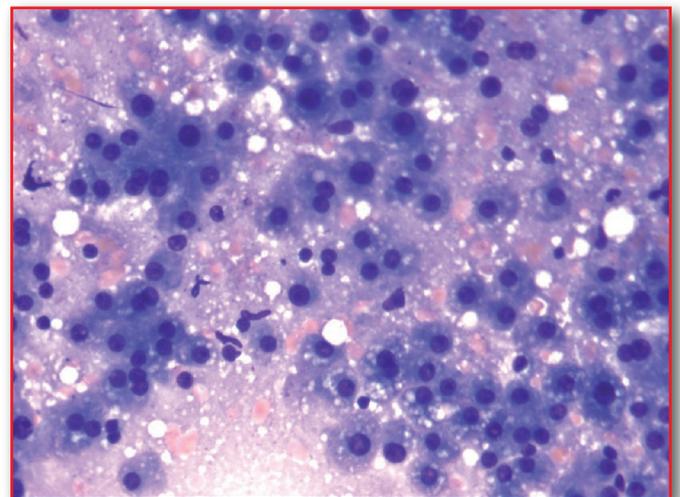
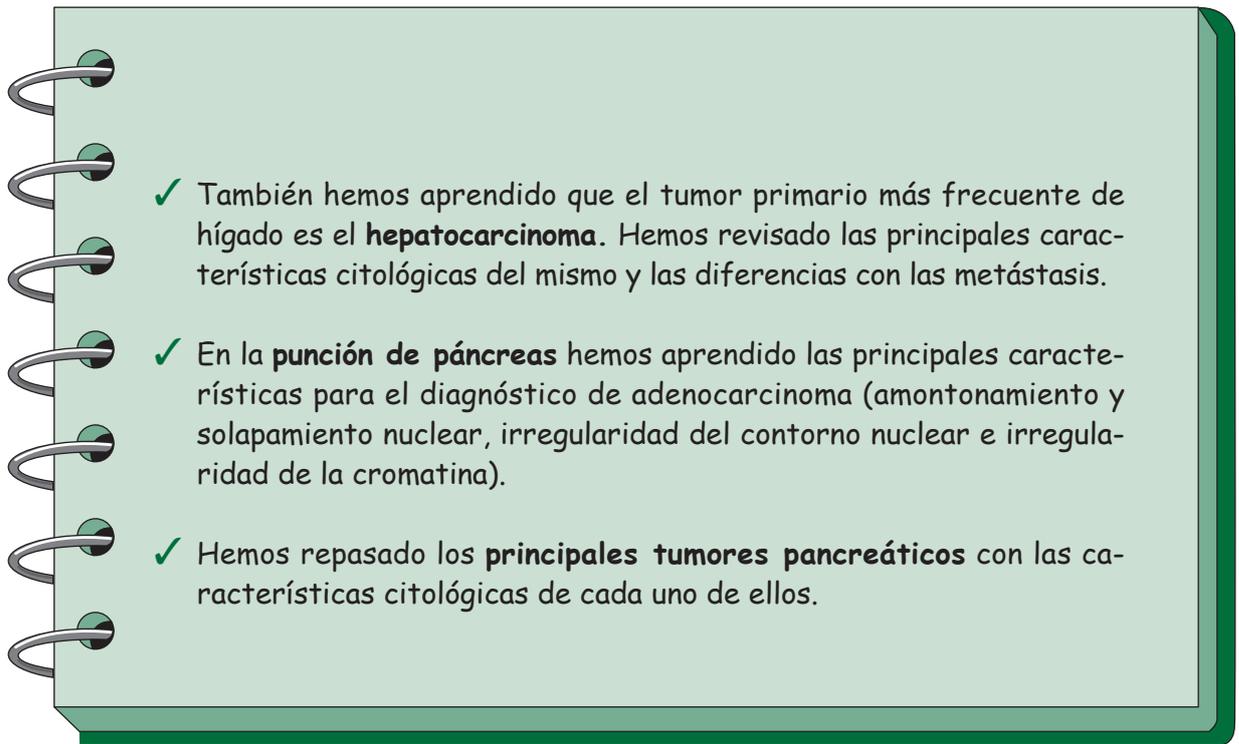


Figura 21. Los hepatocitos son células poligonales de citoplasma amplio con núcleo redondo con nucleolo. Tinción de DQ. Hígado normal.

RESUMEN

En este capítulo hemos aprendido que el papel fundamental de los citotécnicos en las PAAF, en general, es conseguir un **material adecuado en cantidad y calidad** (correcta extensión sin artefactos de arrastre ni de fijación) para que el patólogo pueda realizar un diagnóstico lo más preciso posible.

- ✓ Es necesario que el citotécnico tenga **conocimiento de la citología** de las distintas lesiones y reconozca con facilidad los criterios de malignidad genéricos y las lesiones más frecuentes en los distintos órganos, para que maneje el material obtenido de forma adecuada.
- ✓ También hemos aprendido que recientemente se está usando la **citología exfoliativa anal** como método de *screening* en el cáncer escamoso de ano, de forma semejante al usado en patología cervical.
- ✓ Hemos visto también que la **terminología** usada en la citología exfoliativa de ano es semejante a la de cérvix, siguiendo igualmente el sistema Bethesda.
- ✓ Hemos aprendido que en glándula salival hay distintos tumores que tienen células claras:
 - Componente prominente: carcinoma mioepitelial, adenoma sebáceo y metástasis de carcinoma renal.
 - Componente escaso o focal: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células acinares.
 - Componente ocasional: oncocitoma, adenoma pleomorfo y adenoma de células basales.
- ✓ Hemos aprendido que en glándula salival la presencia de glóbulos hialinos es característica de **carcinoma adenoide quístico** pero no exclusiva de este tumor.
- ✓ Sabemos que es muy importante en una lesión de glándula salival en la que obtenemos un material quístico acelular repetir la punción para obtener un material representativo, porque en glándula salival tanto los tumores benignos como malignos pueden ser quísticos.
- ✓ Hemos aprendido que los tumores más frecuentes en hígado son las **metástasis** y hemos visto las principales características de las más frecuentes.



G L O S A R I O

Anisocariosis: variabilidad en la forma de la carioteca.

Células caliciformes: células con forma de cáliz.

Clústeres: grupos de células.

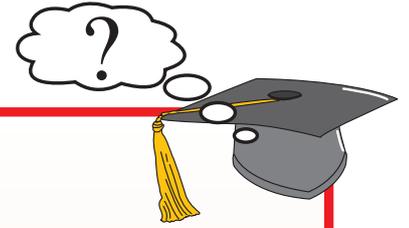
Cribiforme: grupos con forma de criba (nidios epiteliales con agujeros/luces).

Cuerpos linfoglandulares: fragmentos redondeados y azulados de citoplasmas, que se encuentran en el fondo del frotis y son numerosos en frotis con abundantes linfocitos como es el ganglio linfático.

Diferenciación ecto-endoplásmica: laminación concéntrica en los citoplasmas que indica diferenciación escamosa.

Digitiforme: con forma de dedo.

Ejes fibrovasculares: zona central de las papilas compuesta por tejido fibroso y vasos de pequeño calibre.



EJERCICIOS

- » E1. Repasa las características de los tumores de glándula salival y haz un esquema con las características comunes que tienen los distintos tumores.
- » E2. Ahora intenta realizar otro esquema con las características diferenciadoras de los distintos tumores de glándula salival.
- » E3. Imagina una punción de páncreas transesofágica. Piensa por qué estructuras y órganos tiene que pasar la aguja y escribe los distintos tipos de células que podrías encontrarte.
- » E4. Imagina que vas a hacer la valoración *in situ* de la PAAF de un nódulo en región parotídea. Piensa qué lesiones puedes encontrarte y qué material necesitarás para obtener el máximo rendimiento de la punción para llegar al diagnóstico más preciso. Recuerda que en esa región también hay ganglios linfáticos.
- » E5. Anota de forma detallada todo el material que necesitas incluido el necesario para identificar las muestras, embases, líquidos fijadores, tinciones, microscopio, etc.; para la PAAF del ejercicio anterior.
- » E6. Describe un frotis perteneciente a un hepatocarcinoma y uno de una metástasis de adenocarcinoma de colon en hígado.
- » E7. Describe el frotis de la metástasis de un carcinoma de células pequeñas (microcítico) en hígado y qué marcadores inmunohistoquímicos usarías para confirmar este diagnóstico.



EVALÚATE TÚ MISMO

1. Respecto a la citología anal:

- a) No se realiza citología anal.
- b) Se usan términos semejantes a los usados en la citología cérvico-vaginal para el diagnóstico: sistema Bethesda 2001 (negativa, ASCUS, ASC-H, L-SIL o H-SIL).
- c) No tiene nada que ver la imagen citológica de las lesiones intraepiteliales anales con las de cérvix.
- d) No se puede realizar citología en medio líquido en citología anal.

2. ¿Cuál es la imagen citológica de un adenoma pleomorfo?:

- a) Frotis con necrosis con grupos de células tridimensionales con intensa anisocariosis.
- b) Frotis con fragmentos de matriz mixoide en el fondo de aspecto fibrilar, sábanas o células sueltas monótonas de hábito plasmocitoide, núcleos regulares, redondos u ovales, sin hiper cromatismo y citoplasmas bien definidos.
- c) Frotis con glóbulos esféricos hialinos (material de membrana basal) rodeados de células tumorales, estroma hialino en bolas o digitiforme. Agregados densos de células pequeñas con núcleo redondo u oval uniforme y escaso citoplasma, núcleos hiper cromáticos, de cromatina gruesa y nucleolo.
- d) Frotis muy celular con fondo limpio sin necrosis, grupos de células cohesivas con ejes fibrovasculares centrales, grupos microacinares mal definidos y células con citoplasma abundante finamente microvacuolados.

3. ¿Cuál es la imagen citológica de un tumor de Warthin?:

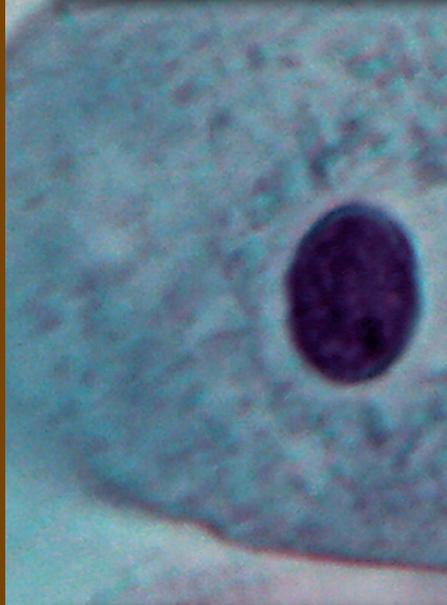
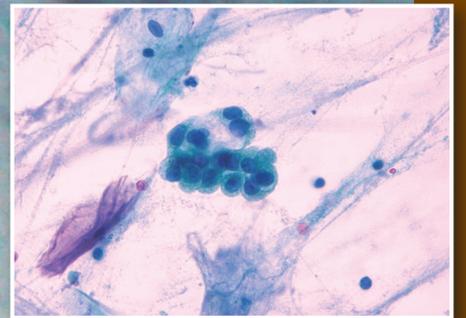
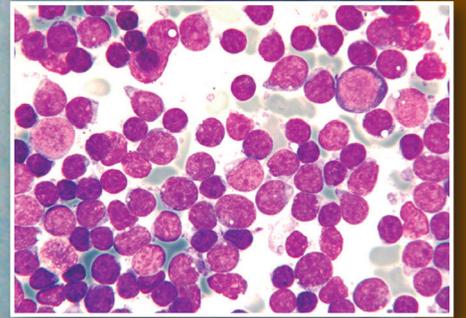
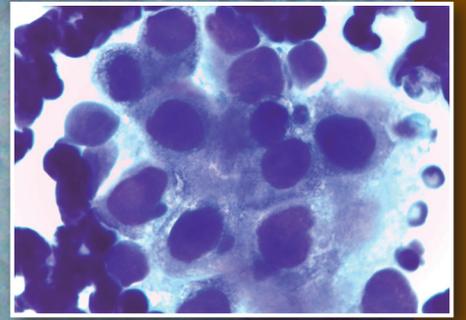
- a) Frotis con necrosis con grupos de células tridimensionales con intensa anisocariosis.
- b) Frotis con placas cohesivas de células de citoplasma bien definido eosinófilo con hiper cromatismo nuclear.
- c) Frotis con glóbulos esféricos hialinos (material de membrana basal) rodeados de células tumorales, estroma hialino en bolas o digitiforme. Agregados densos de células pequeñas con núcleo redondo u oval uniforme y escaso citoplasma, núcleos hiper cromáticos, de cromatina gruesa y nucleolo.
- d) Aspirado mucoso o acuoso, sábanas de células grandes poligonales oncocitárias, abundantes linfocitos entremezclados con fondo sucio.



SOLUCIONES
EVALÚATE TÚ MISMO



http://www.aranformacion.es/_soluciones/index.asp?ID=20



Avalado por: _____

SeAP-IAP

[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]

ISBN 978-84-16585-05-2



9 788416 585052