

Citología de la médula ósea y sangre

Cristina Fernández Algarra

Diagnóstico citológico veterinario. Avenida del Padre Piquer 4. 28024-Madrid.
cf.algarra@telefonica.net

Resumen: en la médula ósea se generan las líneas hematopoyéticas del sistema inmunitario (eritroide, mieloide y megacariocítica), por tanto alteraciones extrínsecas o intrínsecas (patologías inflamatorias, infecciosas, neoplásicas) van a afectar a estas diferentes poblaciones, quedando reflejado en alteraciones cuantitativas o cualitativas en sangre circulante. Por tanto el estudio de la médula ósea y sus líneas celulares es fundamental para diagnosticar o ver la respuesta y evolución de patologías que afectan al organismo.

Palabras clave: médula ósea. Línea eritroide. Línea mieloide. Línea megacariocítica. Alteraciones cuantitativas. Mielodisplasias. Procesos mieloproliferativos.

INTRODUCCIÓN A LA CITOLOGÍA DE LA MÉDULA ÓSEA

La médula ósea constituye el principal centro hematopoyético del organismo. En ella se generan las diferentes series celulares pertenecientes a la [línea eritroide](#), que incluye los hematíes, la [línea granulocítica](#) con las distintas subpoblaciones de leucocitos, la [línea linfoide](#) y la [línea megacariocítica](#) o formadora de plaquetas, todas ellas con sus correspondientes estadios evolutivos de proliferación y almacenamiento o maduración.

En la médula ósea también se pueden detectar otras células no hematopoyéticas procedentes del estroma (macrófagos, osteoclastos, pigmentos de hierro, células endoteliales, fibrocitos y adipocitos).

El estudio medular debe ir siempre acompañado por un examen del frotis de sangre periférica y está indicado ante patologías que cursan con alteración en el número, composición y morfología de las células sanguíneas (en anemias, fundamentalmente no regenerativas, leucopenias o leucocitosis, trombocitopenias, presencia de poiquilocitosis), ante esplenomegalia, adenopatías, fiebre de origen desconocido, en la búsqueda de parásitos, en el diagnóstico de neoplasias (leucemias y linfomas) o el control del estadio y avance de neoplasias ya diagnosticadas.

Estudio de la línea eritroide

El proceso de formación de los eritrocitos se denomina eritropoyesis y consta de diferentes estadios evolutivos de maduración donde las células presentan características propias que las definen.

En general los estadios inmaduros corresponden a células de gran tamaño, de alta afinidad basófila, y patrón de cromatina fino, alta relación N:C, escaso citoplasma basófilo y sufren divisiones celulares o mitosis. A medida que las células van madurando disminuyen de tamaño, el núcleo se condensa mostrando un patrón de cromatina más grueso, el volumen citoplasmático aumenta con pérdida de la basofilia e inicio de la síntesis de hemoglobina lo que hace que adquiera un color anaranjado y cesarán las divisiones celulares. En los últimos estadios de maduración el núcleo se hace picnótico y al final será eliminado definitivamente dando lugar al eritrocito anucleado.

Así las diferentes células de la serie eritroide de menor a mayor estadio de maduración son: rubriblasto, prorrubricito, rubricito (todavía puede experimentar divisiones celulares), metarrubricito, reticulocito y eritrocito.

Estudio de la línea mieloide

El proceso de formación de los leucocitos se denomina leucopoyesis y al igual que en la línea roja también existen diferentes estadios de maduración celular hasta acabar finalizando con la producción de los granulocitos adultos (neutrófilos y eosinófilos), los linfocitos y los monocitos.

La granulopoyesis se refiere a la producción de los granulocitos neutrófilos y eosinófilos, caracterizados por la presencia de gránulos en el citoplasma. Comprende diferentes estadios celulares que abarcan el conjunto de proliferación, donde se producen divisiones mitóticas, representados por mieloblastos, promielocitos y mielocitos, y el conjunto de maduración o almacenamiento, donde las células ya no experimentan mitosis, y representados por los metamielocitos, los neutrófilos y eosinófilos en banda y los segmentados adultos. A partir del estadio de mielocito, en el citoplasma empiezan a aparecer las granulaciones típicas que los definen y a medida que van madurando la cromatina nuclear va cambiando de morfología, pasando de forma redonda a ameboide o en herradura hasta acabar sufriendo y varias segmentaciones.

La línea linfoide representada por las distintas subpoblaciones (linfocitos adultos, linfoblastos, centrocitos y células plasmáticas), guardan las mismas características que los de localización ganglionar, con un predominio de los estadios de linfocitos adultos frente a los linfoblastos inmaduros, aunque en médula ósea la representación linfoide normal es escasa. Hay que destacar que es difícil la diferenciación entre los linfoblastos y las células eritroides pertenecientes a los estadios de proliferación (rubriblastos y prorrubricitos).

La línea monocítica incluye los monoblastos y los monocitos e igualmente son difíciles de diferenciar de las células inmaduras de la línea mieloide del tipo mieloblastos.

Estudio de la línea megacariocítica

En esta serie se incluyen las plaquetas y las células precursoras (megacarioblastos y megacariocitos).

Los megacarioblastos, de escasa concentración, son las células más pequeñas de esta serie, pudiendo aparecer como binucleadas. En el proceso de trombopoyesis estas células sufren diferentes divisiones nucleares que no se encuentran acompañadas por la consiguiente división citoplasmática, existiendo así endocitosis, que dará lugar a los megacariocitos con una multinucleación típica. Estas son las células de mayor tamaño en la médula ósea, que si bien al principio muestran elevada afinidad basófila, a medida que maduran van perdiendo esta afinidad y empiezan a presentar granulaciones citoplasmáticas. Es importante destacar que los núcleos de los megacariocitos se encuentran fusionados y aparecen como multilobulados. Esta es la principal diferencia con los osteoclastos, que también se muestran como células multinucleadas pero con los núcleos separados.

El final de esta serie la constituyen las plaquetas que son los fragmentos del citoplasma de los megacariocitos maduros y cuyo destino es el torrente circulatorio.

ALTERACIONES DE LA MEDULA ÓSEA

Las alteraciones que afectan a la médula ósea pueden ser de tipo cualitativo o mielodisplásico y de tipo cuantitativo (aplasias/hipoplasias e hiperplasias), además de los procesos mieloproliferativos o leucemias. Estas alteraciones pueden afectar a una o a varias líneas celulares. Por otro lado, en el examen de la médula ósea también se puede detectar de forma directa la presencia de agentes infecciosos (amastigotes de *Leishmania sp*, microfilarias, mórulas de *Ehrlichia sp*, *Histoplasma sp*, etc) y células neoplásicas procedentes de metástasis tumorales.

Alteraciones cuantitativas

Las hipoplasias medulares pueden presentarse de forma generalizada afectando a todas las líneas celulares o únicamente a una única serie. En cualquier caso, esto se traduce en el desarrollo de citopenias en sangre circulante, siendo más o menos graves en función de su etiología. Estas causas pueden ser de tipo inflamatorio crónico, infecciones víricas o por protozoos, inmunomediadas, endocrinas, tóxicas, neoplásicas o por déficit de hierro en caso de que afecten a la línea eritroide.

Las hiperplasias medulares proporcionan muestras con una elevada celularidad y pueden referirse a cualquiera de las diferentes líneas celulares, clasificándose por tanto como hiperplasias eritroides, granulocíticas o mieloides y megacariocíticas. Al mismo tiempo también se incluyen los procesos mieloproliferativos o leucemias, donde la población de blastos excede el 30% del total de las células nucleadas, además de la presencia de células procedentes de metástasis tumorales (linfomas, mastocitomas, mielomas), donde existe un infiltrado neoplásico importante que puede sustituir incluso a la población hematopoyética.

Las posibles etiologías de las hiperplasias son muy variadas y entre ellas se incluyen las enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunomediadas, parasitarias, respuesta regenerativa frente a anemias, respuesta frente a un consumo de plaquetas, causas tóxicas.

Alteraciones mielodisplásicas

Las alteraciones cualitativas o síndromes mielodisplásicos representan un conjunto de desórdenes en el proceso de maduración medular normal, provocando como consecuencia una hematopoyesis inefectiva que se traducirá en citopenias en sangre circulante, además de la posible presencia de células inmaduras. Por otro lado, se considera que en muchas ocasiones pueden evolucionar hacia leucemias. Entre estas alteraciones se encuentran la existencia de células megaloblásticas o de gran tamaño mostrando asincronía en la maduración entre el núcleo y el citoplasma, morfología anormal de los núcleos, células binucleadas, hiposegmentación de los granulocitos, etc.

Procesos mieloproliferativos o leucemias

Cuando en médula ósea el número de células inmaduras o blastos es superior al 30% del total de las células nucleadas es diagnóstico de leucemia. Las leucemias afectan tanto a la línea linfoide, siendo las más frecuentemente diagnosticadas, como a la línea mieloide, incluyéndose la serie eritroide, granulocítica y megacariocítica.

Las leucemias en función del estadio de maduración se clasifican como agudas o crónicas. Así las que afectan a la línea linfoide se clasifican como leucemias linfoblásticas agudas (LLA), si la población neoplásica es inmadura o de linfoblastos y leucemia linfocítica crónica, (LLC), si las células son linfocitos adultos y pequeños.

En el caso de la línea mieloide, se clasifican como leucemias mieloides agudas (LMA), y leucemias mieloides crónicas (LMC), existiendo a su vez diferentes denominaciones en función de los diferentes subgrupos celulares de granulocitos, eritrocitos y megacariocitos.

Otras neoplasias que pueden encontrarse en médula pertenecen a infiltrados de procesos neoplásicos procedentes de otra localización primaria: Linfomas, mielomas, mastocitomas, carcinomas, y sarcomas histiocíticos, entre otros.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO CITOLÓGICO DE LA SANGRE

Para obtener un estudio hematológico completo del paciente un requisito imprescindible es realizar el examen microscópico del frotis sanguíneo. En él se van a determinar las características de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, referidas al número, morfología y maduración. También, ante una sintomatología compatible se debe realizar la búsqueda de posibles agentes parasitarios intra o extrahemáticos (*Babesia sp*, *Mycoplasma sp*, *microfilarias*, etc.). Por tanto, el estudio del frotis sanguíneo es fundamental a la hora del diagnóstico de anemias, enfermedades inflamatorias, infecciones y leucemias, así como para el control y conocimiento de la evolución de procesos ya diagnosticados previamente.

Alteraciones en sangre

Las alteraciones que se diagnostican en sangre circulante incluyen las que afectan a los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas, abarcando las anemias, policitemias, leucopenias y leucocitosis y trombocitopenias, respectivamente.

Alteraciones de los glóbulos rojos

Las alteraciones que afectan a los glóbulos rojos son fundamentalmente las anemias, en las que el principal objetivo del estudio del frotis sanguíneo es diferenciar entre las anemias regenerativas y las no regenerativas. Las anemias no regenerativas suelen ser normocíticas y normocrómicas, haciendo referencia al contenido de hemoglobina y tamaño del eritrocito, mientras que en las regenerativas se detecta hipocromía y anisocitosis, debido a la presencia de reticulocitos, esferocitos o microcitosis; también es posible observar poiquilocitosis, o formas anormales de los glóbulos rojos, cuerpos de Heinz, cuerpos de Howell-Jolly, metarrubricitos o eritrocitos nucleados y hemaglutinación, en caso de las anemias inmunomediadas. Es importante destacar que en las anemias no regenerativas debe siempre realizarse un estudio medular adjunto para determinar si la etiología de la misma es medular o extramedular, además de valorar la respuesta por parte de las células progenitoras, la existencia de un incremento de las células plasmáticas o fagocitarias, conocer los depósitos de hierro medular, la posible presencia de agentes infecciosos parasitarios, etc.

Por otra parte para determinar la respuesta regenerativa frente a una anemia es necesario realizar un recuento de los reticulocitos en sangre y así establecer si es adecuadamente regenerativa, insuficiente o no regenerativa. Para ello se utiliza una tinción de reticulocitos o Nuevo Azul de Metileno.

Alteraciones de los leucocitos

Debido a que el mayor porcentaje de leucocitos está representado por los neutrófilos, las alteraciones observadas irán referidas a ellos principalmente. Así las

leucocitosis o incremento del número de leucocitos, suelen corresponder con neutrofilias y las leucopenias o disminución del número de leucocitos con neutropenias.

Entre las alteraciones que pueden afectar a los neutrófilos se encuentran los cambios por toxicidad con presencia de cuerpos de Döhle, incremento de la basofilia citoplasmática, vacuolización, presencia de núcleos gigantes núcleos y en forma de rosquilla.

Otro estudio importante es la presencia incrementada de los neutrófilos en banda o cayados, tanto en neutrofilias como en neutropenias. Así un aumento de su presencia en procesos donde también existe un incremento de la población adulta de neutrófilos, supone una desviación hacia la izquierda regenerativa y adecuada, como respuesta a una mayor demanda de leucocitos, relacionado generalmente con procesos inflamatorios o infecciosos. Sin embargo, cuando el incremento de los cayados supera a la población adulta de neutrófilos, o cuando representan más del 10% del total en casos de neutropenia, la desviación es hacia la izquierda y degenerativa, considerándose una situación grave y relacionada con endotoxemias.

En el frotis de sangre también hay que valorar la detección de plaquetas de tamaño grande (semejantes al tamaño de un eritrocito), que pueden aparecer ante una hemorragia aguda importante o también determinar la existencia de trombocitopenia ante la presencia de petequias, equimosis, o en procesos inmunomediados ya diagnosticados. Estos casos pueden verse acompañados con otras alteraciones en la serie eritroide y/o mieloide (existencia conjunta de anemia, leucocitosis, etc.)

También hay que destacar la detección de linfocitos activados o reactivos de tamaño intermedio que pueden aparecer en los frotis de sangre pertenecientes a pacientes donde existe un estímulo inmunológico aumentado (infecciones víricas, inmunomediados).

Leucemias en sangre circulante

La existencia de células hematopoyéticas inmaduras en el frotis sanguíneo pertenecientes a cualquiera de las diferentes líneas eritroide, mieloide o megacariocítica, debe ser objeto de un examen más detallado ante la posibilidad de tratarse de una leucemia, así es necesario realizar un estudio medular para determinar la existencia de la población clonal neoplásica originaria detectada en sangre periférica. Es frecuente además encontrar cambios mielodisplásicos que afecten a varias líneas celulares.

Hay que destacar que en el caso de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA), es necesario realizar un diagnóstico diferencial con la fase leucémica de los linfomas linfoblásticos, donde debido a un estado avanzado del linfoma ya existe una infiltración de los estadios inmaduros de linfoblastos en sangre circulante. En estos casos es muy

difícil diferenciar los linfomas linfoblásticos de las leucemias linfoblásticas sólo con el estudio sanguíneo, siendo fundamental conocer la sintomatología e historial del paciente.

Por otro lado una presencia muy elevada de células maduras también puede indicar un proceso leucémico, como ocurre en las leucemias linfocíticas crónicas (LLC), donde el número de linfocitos adultos está muy incrementado y existe una elevada leucocitosis.

En algunas ocasiones, ante la existencia de mastocitomas de grado III, puede observarse mastocitemia circulante o mastocitosis con la presencia de mastocitos en el frotis de sangre, indicando la malignidad y comportamiento agresivo del mastocitoma.

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

Cowell, R.L.; Tyler, R.D.; Meinkoth, J.H.; DeNicola, D.B. 2009. *Diagnóstico citológico y hematológico del perro y el gato*. 3ª ed. Elsevier Mosby. 474pp.

Fernández Algarra, C. 2010. *Casos clínicos de citología en el perro y el gato*. Servet 208 pp.

Raskin, R. E.; Meyer, D.J. 2001. *Atlas of canine and feline cytology*. Saunders. 430pp.

Viadel, L.; Borràs, D. 2007. *Atlas clínico de la médula ósea del perro y el gato*. Temis Medical, S.L. 250pp.

Recibido: 17 enero 2011.

Aceptado: 5 octubre 2012.