

Citología cutánea

Cristina Fernández Algarra

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

Resumen: en la especialidad de dermatología existe un gran número de lesiones que afectan a la piel presentando diferentes etiologías y manteniendo en muchas ocasiones una imagen macroscópica similar, lo que incrementa su complejidad y la dificultad de llegar a un correcto diagnóstico. A través del estudio citológico tanto de la población normal celular epitelial como de estas lesiones es posible clasificarlas indicando su naturaleza, etiología y poder establecer una línea diagnóstica e instaurar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: Estirpe epitelial. Estirpe conjuntiva. Estirpe de las células redondas. Neoplasias. Caracteres de malignidad. Lesiones inflamatorias. Lesiones no inflamatorias no neoplásicas.

INTRODUCCIÓN A LA CITOLOGÍA CUTÁNEA

Para realizar un correcto estudio de las preparaciones citológicas, que tiene por objeto llegar a un diagnóstico adecuado, es fundamental conocer e identificar los diferentes tipos de células que pueden exfoliar en las muestras. Así en citología cutánea la población noble se clasifica en tres grandes categorías o estirpes celulares en función de determinadas características comunes:

La estirpe epitelial, que a su vez se diferencia en glandular y no glandular o de revestimiento, mostrando distinta morfología dependiendo del tipo del tejido, estado de maduración celular y estrato del que proceda.

La estirpe conjuntiva o mesenquimatosas, donde se incluyen una gran variedad de subpoblaciones celulares.

La estirpe de células redondas o discretas, que engloba a los histiocitos, mastocitos, población linfocítica cutánea (incluyendo a las células plasmáticas), y células del TVT (tumor venéreo transmisible). Es importante destacar que a este grupo pertenecen algunas de las neoplasias que se diagnostican con mayor frecuencia en la clínica de pequeños animales (histiocitomas, mastocitomas, linfomas cutáneos, plasmocitomas y en menor grado el tumor venéreo transmisible).

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DE LA ESTIRPE EPITELIAL

Las células pertenecientes a la estirpe epitelial suelen exfoliar de forma abundante en las muestras. Aparecen dispuestas en voluminosos agregados en sábana o en empalizada, mostrando gran cohesión intercelular, y en el caso de las células de tipo glandular, es común que se presenten formando acinis. Al ser células de revestimiento, el tamaño variará en función del estado de maduración o estrato del cual procedan, así cuanto más superficiales sean tendrán mayor volumen citoplasmático, bordes angulosos y poliédricos, menor relación N:C (núcleo:citoplasma) y un núcleo más pequeño que se irá volviendo más picnótico hasta desaparecer y presentarse anucleadas. En general los bordes citoplasmáticos se encuentran bien definidos y los núcleos guardan una morfología redonda a ovalada. Por otro lado los epitelios especializados muestran características propias. Así el aparato respiratorio está tapizado por un epitelio cilíndrico ciliado formado por células que poseen finos cilios en la porción apical del citoplasma o en el caso de las células epiteliales de tipo glandular secretor (glándula salival, mamaria, apocrinas, etc) contienen la presencia de vacuolas citoplasmáticas de diferente volumen, dándoles el aspecto de células espumosas.

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DE LA ESTIRPE CONJUNTIVA

Las muestras procedentes del tejido conjuntivo se caracterizan por presentar una baja exfoliación debido a la elevada adhesión tisular que mantienen las células, de ahí que en muchas ocasiones no exista apenas representación celular. Estas células suelen exfoliar de forma individual, mostrando un citoplasma fusiforme o ahusado con bordes poco definidos y con suave basofilia. Generalmente el núcleo suele ser de tamaño pequeño con morfología redonda a ovalada, pudiendo detectarse en ocasiones nucleolos. Como característica propia, las células conjuntivas son productoras de una matriz extracelular eosinofílica de naturaleza proteica que las envuelve, favoreciendo incluso la formación de agregados entre ellas, aunque siempre guardando su individualidad. También es importante tener en cuenta que cualquier muestra procedente del tejido conectivo donde se observe una elevada exfoliación y celularidad debe ser estudiada con detenimiento por poder ser indicativo de naturaleza neoplásica.

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DE LA ESTIRPE DE LAS CÉLULAS REDONDAS O DISCRETAS

Las células redondas presentan una elevada exfoliación y por tanto generalmente proporcionan muestras que contienen una adecuada celularidad. Aún teniendo en cuenta esta circunstancia, esta población mantiene su individualidad sin existir uniones intercelulares a diferencia de las células epiteliales. Son de tamaño pequeño a moderado

y conservan una morfología redonda tanto el núcleo como el citoplasma, que a su vez presenta bordes bien definidos. Por otra parte, cada uno de los tipos de células que pertenecen a este grupo, tienen características propias que las definen y las diferencian entre sí. Además en esta estirpe celular se incluyen una serie de tumores que suelen aparecer con relativa frecuencia en la clínica de los pequeños animales, de ahí la importancia de diagnosticarlas en los aspirados realizados.

PRINCIPALES CRITERIOS DE MALIGNIDAD CITOLÓGICOS

A la hora de interpretar correctamente las citologías cutáneas se deben diferenciar entre las muestras procedentes de los tejidos normales, procesos hiperplásicos, inflamatorios o de etiología neoplásica, tanto benignos como malignos. Por ello es fundamental reconocer los principales criterios de malignidad citológicos que puede exhibir las células y en función de su presencia, cantidad e intensidad, o en caso contrario, de su ausencia, poder clasificar las citologías en cada una de las anteriores categorías.

Los criterios de malignidad afectan a las células afectan a diferentes niveles: nuclear, citoplasmático y poblacional, siendo los primeros los más importantes a la hora de diagnosticar una neoplasia maligna, ya que las alteraciones que pueden aparecer en las estructuras nucleares no se ven influenciadas por la presencia de procesos inflamatorios.

A nivel poblacional

Fundamentalmente queda reflejado en la presencia de heterogeneidad entre las células de la misma estirpe, existiendo por tanto una pérdida de homogeneidad con respecto al tamaño y a la morfología, así como también observándose un aumento de la celularidad en aquellas poblaciones que presentan poca tendencia a la exfoliación, como es el caso del tejido conjuntivo. Se incluyen principalmente:

Anisocitosis: Indica una variación significativa en el tamaño de las células dentro de la misma estirpe celular. Aquí es importante excluir a las células epiteliales que procedan de diferentes estratos y que aparezcan conjuntamente en la misma preparación, ya que por su diferente estadio de maduración pueden presentar diferente tamaño y volumen celular sin que esto signifique algún tipo de alteración maligna.

Pleomorfismo: Indica diferente morfología entre las células del mismo grupo. En este punto también hay que excluir a las células epiteliales pertenecientes a distintos estratos epidérmicos, valga como ejemplo las diferencias existentes entre las células basales y las células queratinizadas superficiales.

Hiper celularidad: Referido a aquellas poblaciones celulares que habitualmente tienen poca tendencia a exfoliar en las muestras debido a que están incluidas en una

matriz extracelular proteica como son las células de estirpe conjuntiva. Así la presencia incrementada de cualquier tipo de célula conjuntiva en las preparaciones, hace necesario realizar un estudio detallado de la existencia de otros criterios de malignidad fundamentalmente a nivel nuclear y citoplasmático en esa población.

A nivel citoplasmático

Destacando la presencia de vacuolización citoplasmática y/o perinuclear que sugiere toxicidad; incremento de la basofilia; pérdida o disminución de estructuras propias de determinada estirpe celular, lo que indica una pobre diferenciación celular que se aleja de su patrón citológico normal, como por ejemplo la ausencia de pigmento de melanina en los melanomas amelánicos o la falta, disminución y heterogeneidad de los gránulos intracitoplasmáticos en los mastocitomas de II y III grado.

Conviene establecer que los criterios de malignidad mencionados hasta ahora y referidos a nivel poblacional y citoplasmático, también pueden observarse ante procesos inflamatorios, degenerativos o con presencia de necrosis celular, por lo que su existencia debe interpretarse dentro del contexto, ambiente celular e historial del paciente, sin que estén relacionados siempre y de forma sistemática con neoplasias malignas.

A nivel nuclear

Los criterios de malignidad detectados a nivel nuclear son los más importantes a la hora de evaluar el grado de malignidad celular, ya que no se ven afectados por procesos inflamatorios que pudieran presentarse conjuntamente.

Anisocariosis: indicando una marcada diferencia y variación de tamaño nuclear entre las células exfoliadas y pertenecientes a la misma población noble.

Macrocariosis o **cariomegalia:** cuando el núcleo adquiere un volumen y tamaño muy superior al de su patrón normal.

Relación núcleo:citoplasma (N:C): este índice refleja la superficie ocupada por el citoplasma con relación al núcleo, así un índice N:C bajo (1:3 a 1:8), indica un citoplasma amplio y un volumen nuclear pequeño en comparación; sin embargo, un índice N:C alto refleja un volumen nuclear grande con respecto al citoplasma. Este criterio de malignidad es importante fundamentalmente cuando se refiere a núcleos de gran tamaño, ya que hay células cuyo patrón normal presenta un índice N:C alto sin que ello esté asociado con un signo de malignidad, como es el caso de la población de origen linfóide (linfocitos adultos, células plasmáticas) células de epitelio basal, etc.

Patrón de cromatina grueso: en estos casos la cromatina nuclear aparece más espesa, en forma de grumos y con una mayor afinidad basófila, lo que se relaciona con inmadurez.

Alteración en los nucleolos: reflejado en un incremento de la prominencia y en el volumen nucleolar, tanto en el número como en el tamaño, además de la existencia de formas irregulares y anisonucleosis o presencia de diferente tamaño entre los nucleolos del mismo núcleo. Estas alteraciones sugieren una elevada malignidad y están directamente relacionadas con una mayor síntesis de ARN y aumento de la actividad celular, hecho característico de las células neoplásicas.

Presencia de multinucleación: es propio de las células neoplásicas malignas donde se pierde la secuencia normal del ciclo celular y no se produce la división celular después de la nuclear. Este criterio adquiere mayor importancia cuando en la misma célula existe un número impar de núcleos y /o cuando éstos presentan morfología irregular y diferencia de tamaño entre sí. Como excepción hay que mencionar la existencia de células que en condiciones normales pueden presentar bi/multinucleación, así los osteoclastos o macrófagos óseos y las células multinucleadas gigantes o células epitelioideas se caracterizan por ser células multinucleadas; los megacariocitos que experimentan endocitosis sin división del citoplasma; los hepatocitos y las células mesoteliales, que pueden aparecer binucleadas, entre otros.

Incremento del índice mitótico: la presencia de figuras mitóticas en las muestras recogidas debe siempre considerarse como sospechoso de un proceso neoplásico, a que en condiciones normales no debe observarse. Sin embargo, hay que indicar que ante procesos de elevada reactividad celular y citofagia, propio de lesiones inflamatorias, pueden detectarse mitosis. También en órganos donde la actividad celular es alta, la observación de figuras mitóticas se considera normal, como por ejemplo en la médula ósea, el tejido linfóide o en casos de hematopoyesis extramedular esplénica y hepática.

Presencia de mitosis aberrantes: Referido a formas atípicas de mitosis explosivas, gigantes, multipolares, con distribución anómala de los cromosomas.

Después de estudiar la presencia de criterios de malignidad, ¿cuándo puede considerarse una neoplasia maligna? ¿Qué cantidad de criterios de malignidad son suficientes para diagnosticar una neoplasia? Se suele considerar que la detección de tres o más criterios de malignidad a nivel nuclear o de cuatro a nivel general es indicativo de una neoplasia maligna. Sin embargo, siempre hay que tener en cuenta una serie de factores importantes como son:

La existencia de una adecuada representación celular.

La presencia de inflamación o degeneración asociada puede provocar displasias en las células y ser interpretadas erróneamente como malignas.

Neoplasias que no exhiben elevados criterios de malignidad o que no se diferencian apenas de los tumores benignos y sin embargo presentan un comportamiento agresivo.

En estos casos debe realizarse un estudio anatomopatológico para confirmar su naturaleza maligna.

Una vez establecidas las diferentes estirpes celulares y el conocimiento de los principales criterios de malignidad citológicos, el estudio de las preparaciones va encaminado al diagnóstico y diferenciación de procesos inflamatorios y/o neoplásicos en función de los tipos, cantidad y características celulares presentes.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES INFLAMATORIAS

La población de células inflamatoria que podemos encontrar en las citologías cutáneas está representada por una variedad entre la que se incluyen neutrófilos, macrófagos en sus diferentes variedades (células multinucleadas gigantes o epitelioides, melanófagos), eosinófilos, linfocitos células plasmáticas. Así según su predominio las lesiones cutáneas se clasifican en distintos grupos:

Predominio de neutrófilos

Son indicativos de lesiones inflamatorias agudas y activas, además se pueden acompañar por signos degenerativos tóxicos o exudado extracelular y son propios de procesos purulentos de etiología bacteriana, aún cuando no se detecte el agente bacteriano responsable. Cuando no se observen signos de toxicidad, se incluyen también otras causas como inflamaciones secundarias a procesos neoplásicos, cuerpos extraños, traumatismos, lesiones inmunomediadas.

Presencia de macrófagos hasta un 40%

Este tipo de lesiones se definen como piogranulomas, existiendo una combinación de neutrófilos y macrófagos. Son propias de lesiones donde existe una importante actividad fagocitaria activa causada por agentes infecciosos, ya sean bacterias, hongos, protozoos y también ante cuerpos extraños, neoplasias o procesos regenerativos.

Presencia de macrófagos superior a 40%

Se denominan granulomas o lesiones granulomatosas, donde es posible encontrar células gigantes o epitelioides, un tipo de macrófagos multinucleados. La etiología de estas lesiones puede estar ocasionada por hongos, protozoos o cuerpos extraños fundamentalmente.

Presencia incrementada de eosinófilos

Es propio de lesiones alérgicas o de hipersensibilidad, parasitarias, fúngicas, procesos inmunomediados (granuloma eosinofílico) o en tumores como los mastocitomas.

En cualquiera de estas lesiones se puede detectar la presencia de células de origen linfoide (linfocitos adultos, células plasmáticas y linfoblastos), lo que supone una implicación del sistema inmune de base humoral y/o celular, sobre todo cuando las lesiones son de etiología infecciosa causada por protozoos, hongos, cuerpos extraños y también ante procesos de curso crónico.

CITOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS CUTÁNEAS

El diagnóstico citológico de las neoplasias cutáneas conlleva como primera medida determinar la estirpe celular a la que pertenece dicho tumor (epitelial, conjuntivo o de células redondas o discretas) y detectar la existencia o ausencia de criterios de malignidad citológicos para poder establecer su carácter benigno o maligno.

A continuación se describen las características generales de las neoplasias incluidas en las distintas estirpes citológicas

Neoplasias de estirpe epitelial

Suelen presentar una elevada exfoliación y mostrar preparaciones con abundante celularidad. En este grupo se incluyen las neoplasias glandulares y las no glandulares:

- **Neoplasias epiteliales glandulares**

Dependiendo de su comportamiento biológico este tipo de neoplasias se denominan adenomas, en caso de ser benignos, o adenocarcinomas, en caso de ser malignas. Las células que integran las neoplasias de carácter benigno o adenomas son muy similares a las procedentes de tejidos normales, presentando las características propias de las células glandulares, mostrando así finas y claras vesículas citoplasmáticas con un volumen citoplasmático amplio. El núcleo es ovalado de tamaño intermedio y se disponen habitualmente en formando acinis. Los neoplasias malignas o adenocarcinomas exhiben los criterios de malignidad expuestos con anterioridad.

- **Neoplasias epiteliales no glandulares**

A esta categoría pertenecen las células de revestimiento epitelial. Se presentan dispuestas en agregados en sábana o en empalizada de diferente volumen, aunque también pueden presentarse de forma individual al perder la cohesión intercelular propia. Estas células tienen diferente tamaño y morfología en función del estrato del que procedan y del estadio de maduración. Las neoplasias de carácter benigno incluyen basaliomas o epiteliomas, queroacantomas, papilomas y tumores de los folículos pilosos. Las de comportamiento maligno constituyen fundamentalmente los carcinomas de células escamosas. Estos últimos suelen

manifestar cambios asincrónicos en el proceso de maduración entre el núcleo y el citoplasma; también por otro lado al estar frecuentemente ulcerados, se acompañan de una elevada población inflamatoria degenerada en un ambiente celular con gran carga necrótica. Por esto mismo es importante diferenciar las displasias celulares ocasionadas por los procesos inflamatorios y que pueden simular neoplasias malignas, de las verdaderas alteraciones tumorales no dependientes de los cambios inflamatorios. Así es muy importante conocer el historial y el cuadro clínico del paciente.

Neoplasias de la estirpe de las células redondas o discretas

En esta categoría se incluyen una serie de neoplasias de elevada incidencia en la clínica de los pequeños animales como son los mastocitomas e histiocitomas, principalmente, además de los linfomas, plasmocitomas y el TVT (tumor venéreo transmisible).

Como características comunes son neoplasias que exfolian de forma abundante pero manteniendo su individualidad y sin existir uniones celulares entre ellas. Presentan tamaño pequeño a intermedio, morfología redonda tanto el núcleo como el citoplasma, aunque que también pueden aparecer formas nucleares más irregulares de tipo reniforme, con escotadura, ameboide, etc. Las características citoplasmáticas son la que van a diferenciar cada una de estas poblaciones.

Así los mastocitomas presentan una típica granulación citoplasmática, que puede aparecer con distinta concentración, grosor y afinidad basofila, en función de su comportamiento biológico benigno o maligno, valorándose además la presencia de otros criterios de malignidad. De esta forma se les clasifican como de I, II ó III grado en una escala de menor a mayor malignidad.

En el caso de los tumores histiocíticos existe una gran variedad de presentaciones y comportamientos biológicos, sin embargo la forma cutánea es la más frecuente y se caracteriza por la aparición de un nódulo único y solitario manteniendo un carácter benigno. Los histiocitomas suelen aparecer sobre todo en animales jóvenes aunque también pueden manifestarse a cualquier edad. Presentan citoplasma de suave basofilia sin vacuolas ni granulaciones, y en ocasiones se ven acompañados por una población de linfocitos adultos.

Los linfomas cutáneos suelen afectar a la subpoblación clonal de las células inmaduras o linfoblastos, siendo éste el tipo celular predominante. Son células de tamaño grande, núcleo irregular, índice N:C alto, prominencia nucleolar marcada, elevada basofilia, con citoplasma habitualmente presentando un área perinuclear pálida o aparato de Golgi. Es frecuente la aparición de figuras mitóticas y cuerpos linfoglandulares o restos nucleares por el fondo de las preparaciones indicando la fragilidad de estas células. Además suelen presentar sintomatología externa asociada.

Los linfomas aunque en menor grado, también pueden referirse a la subpoblación clonal de linfocitos adultos, teniendo la misma morfología que los linfocitos normales. En este caso es difícil diferenciarlos entre sí y diagnosticarlos como neoplásicos.

Los plasmocitomas cutáneos extramedulares son neoplasias que afectan a las células plasmáticas. Tienen carácter benigno y no guardan relación con la médula ósea quedando restringidos a nivel cutáneo a diferencia de mielomas, donde a su vez existe una sintomatología sistémica asociada. En los plasmocitomas generalmente se mantiene la morfología propia de las células plasmáticas, con núcleo excéntrico, elevada basofilia, pudiendo presentar binucleación, aunque sin embargo, puede no existir el área pálida que corresponde al aparato de Golgi además de observarse cierta anisocitosis y anisocariosis.

Los TVT o tumores venéreos trasmisibles se caracterizan por presentar finas vacuolas claras intracitoplasmáticas, junto con heterogeneidad poblacional e índice mitótico alto. En este tipo de neoplasias es importante conocer el historial del paciente al ser tumores relacionados con los órganos genitales y la monta.

Neoplasias de estirpe conjuntiva

A esta categoría pertenecen una gran variedad de neoplasias que suelen manifestar las características propias de las células mesenquimatosas. Así presentan morfología ahusada o fusiforme, bordes citoplasmáticos poco definidos, producción de una matriz extracelular amorfa eosinofílica de origen proteico relacionada con ellas y pudiendo formar agregados celulares. En función de su comportamiento biológico, benigno o maligno, estas características se verán alteradas y acompañadas por criterios citológicos de malignidad en menor o mayor número y grado de intensidad, definiendo a los sarcomas. Entre las neoplasias conjuntivas más frecuentes se encuentran los fibromas/sarcomas, hemangiomas/sarcomas, hemangiopericitomas, swannomas, lipomas/sarcomas, leiomiomas/sarcomas, histiocitoma fibroso maligno, neoplasias malignas de origen óseo, osteosarcomas y condrosarcomas.

Tumores melanocíticos

Debido a que estas neoplasias pueden adoptar diferente presentación, mostrando características propias tanto de la estirpe epitelial, conjuntiva o de células redondas o discretas, se las puede incluir en cualquiera de ellas o también de forma aislada. La principal característica que define a los melanomas es la presencia de una fina pigmentación melánica intracitoplasmática de color negruzco a verde oscuro, que también se puede detectar fácilmente libre por el fondo de las preparaciones. Es importante diferenciarlos de los melanófagos o macrófagos que fagocitan melanina, apareciendo con mayor grosor y color más oscuro que los melanocitos. Por otro lado hay que destacar la existencia de los melanomas amelánicos, donde los melanocitos aparecen con ausencia total o muy pobre nivel de pigmentación, siendo éste es un indicativo de

elevada malignidad por la pérdida de diferenciación celular, además de existir una tasa mitótica elevada y abundantes criterios de malignidad asociados.

Como dato a tener en cuenta, en los melanomas hay una estrecha relación del comportamiento y grado de malignidad citológico con la localización anatómica, así los melanomas procedentes de mucosas y zonas distales de las extremidades presentan elevada malignidad.

CITOLOGÍA DE LAS LESIONES NO INFLAMATORIAS NO TUMORALES

Se incluyen estructuras llenas de líquidos como es el caso de quistes, hematomas y seromas.

En el caso de los hematomas hay que diferenciarlos principalmente de la hemodilución o contaminación de sangre al recoger las muestras. Así los hematomas no presentan plaquetas, a no ser que exista un sangrado activo reciente, y en ellos se puede detectar la presencia de macrófagos activos fagocitando pigmentos o cristales de hemosiderina o hematoidina procedentes de los restos del metabolismo de los glóbulos rojos.

Tanto los quistes como los seromas son colecciones de líquido de bajo contenido proteico y de pobre composición celular o acelulares, representados por escasos fagocitos y puntuales células nobles de estirpe epitelial de revestimiento.

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 185 pp.

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

Recibido: 17 enero 2011.

Aceptado: 5 octubre 2012.