Citología hepática: todo lo que necesitas saber

Antonio Meléndez Lazo

El reto de interpretar muestras citológicas de hígado

Con frecuencia, los resultados de las citologías de hígado no convencen o causan frustración en los clínicos o en quien debe interpretarlas. Las principales causas son:

- La interpretación de muestras citológicas de hígado requiere experiencia: es importante haber visto muchas citologías de hígado y estar al día de los artículos publicados al respecto para poder sacar el máximo partido a las muestras
- A veces las muestras no son representativas de lo que puede estar ocurriendo: preparaciones muy hemodiluidas, lesiones poco exfoliativas o la obtención de muestras de un área de necrosis pueden dar lugar a resultados no concluyentes
- Con frecuencia se tienen demasiadas expectativas: hay que ser realistas cuando se obtiene una muestra de hígado para ayudar al diagnóstico de una hepatopatía, teniendo en cuenta que la información que se puede obtener es limitada y se ha de interpretar en el contexto clínico y con los resultados de laboratorio disponibles
- Muchas veces los hallazgos son inespecíficos incluso en muestras muy celulares: los hallazgos de muestras citológicas (incluso histológicas) de hígado dan con frecuencia resultados como “degeneración vacuolar no lipídica” o similares que son cambios morfológicos altamente inespecíficos de los hepatocitos frente a un daño de cualquier tipo.

Indicaciones y diagnósticos diferenciales

- Alteración de la ecogenicidad/organimegalia generalizada o aumento de tamaño de un lóbulo
    - Lipidosis hepática
    - Neoplasia: linfoma, neoplasia mieloide infiltrativa, mastocitoma, carcinoma hepatocelular
    - Hepatopatía esteroidea
    - Amiloidosis
    - Inflamación difusa
- Lesiones nodulares
    - Neoplasia: primaria o metastática
    - Infección focal/absceso
    - Hiperplasia nodular regenerativa
- Estadiaje en procesos neoplásicos incluso con ecogenicidad normal: mastocitoma y linfoma

Posibles contrainidicaciones

1- Problemas de coagulación

- Episodios de sangrado
- Alteración en el recuento de plaquetas o los tiempos de coagulación
- Tratamiento con fármacos que pueden interferir en la función plaquetaria como aspirina o ibuprofeno
- Factor de von Willebrand en algunas razas
- POSIBLES MEDIDAS:
    - Si los hay, pero se asumen → tomar a muestra por la mañana
    - Medidas profilácticas → administración de vitamina K o transfusión de plasma rico en plaquetas

2- Riesgo de ruptura:

- Lesión llena de fluido sospechosa de absceso → punción puede dar lugar a peritonitis
- Tumor cavitado sospechoso de hemangiosarcoma → punción puede dar lugar a hemoabdomen y siembra de células neoplásicas

Toma de muestras

- "A ciegas" relativamente segura por el gran tamaño del hígado, pero poco recomendada por el riesgo de tomar muestra de otras estructuras y el hecho de que solo sería útil en caso de procesos que afecten al hígado de forma difusa
- Guiada por ecografía
- Guiada por TAC

Hallazgos citológicos normales

Cuando se toma una citología de hígado, se puede hacer una evaluación preliminar de la celularidad en función de la apariencia de las preparaciones (Figura 6). En general, el material azulado distribuido en agregados en las preparaciones se corresponde con epitelio del parénquima hepático.

Las citologías de hígado suelen mostrar una moderada hemodilución. Los hepatocitos se distribuyen en láminas de tamaño variable formadas por células cohesivas de morfología redondeada a poligonal. El citoplasma es abundante, microgranular y de color azul-rosado (Figura 8). Los núcleos son redondos, en posición central a paracentral y los nucleolos únicos y prominentes (Figura 9). Con la edad es más frecuente encontrar células binucleadas. La anisocitosis y anisocariosis son leves.

- Inclusiones cristalinas intranucleares: se desconoce su significado
- Células mesoteliales: pueden tener origen en el peritoneo parietal o el visceral recubriendo el hígado, ya que ambas capas son atravesadas al tomar muestras citológicas. Estas células pueden ser más numerosas si hay un engrosamiento de la cápsula del hígado o si la muestra se toma de forma tangencial a la cápsula.
- Epitelio biliar: se pueden encontrar agregados de epitelio biliar en baja cantidad. Se trata de células pequeñas, de aspecto uniforme y con un elevado ratio núcleo:citoplasma.
- Otros:
    - Bajo número de mastocitos
    - Bajo número de linfocitos pequeños (sobre todo en gatos)
    - Macrófagos (células de Kupffer)
    - Leucocitos de sangre
    - Adipocitos

Pigmentos y su significado

Tabla 1. Pigmentos más comunes que podemos encontrar en hígado

	Lipofucsina	**Cobre**	**Hemosiderina**	**Bilis**
Aspecto citológico (tinciones rápidas)	Gránulos azul-verdosos	Material cristalino, refractil, de color azul-verdoso	Gránulos marronáceos o azulados	Gránulos verde oscuro-azules o material de este color en los canalículos
Tinciones especiales	Ziehl Neelsen + Reacción de Schmorl +	Ácido rubeánico y rodanina (Figura 16)	Azul de Prusia	Tinción de Hall
Interpretación	Envejecimieto celular normal	Cantidad elevada en hepatitis crónica o enfermedad metabólica	Anemia hemolítica, shunt portosistémico o tranfusión reciente	Colestasis

Una pregunta frecuente es *¿Se puede determinar la cantidad de cobre de un tejido en partes por millón (ppm) en su laboratorio?*

Esta determinación solo es posible en algunas universidades y centros de investigación, y raramente está disponible en laboratorios comerciales. Sin embargo, existen opciones para hacer una estimación de la cantidad de cobre en base a muestras histológicas y citológicas, lo que puede resultar útil especialmente en razas con predisposición familiar a enfermedades por acúmulo de cobre (ej. Bedlington terrier, West Highland White terrier, Doberman pinscher, Labrador retriever).

Vet Clin Pathol. 2016 Dec;45(4):689-697. doi: 10.1111/vcp.12401. Epub 2016 Oct 4.

Diagnostic accuracy of Wright-Giemsa and rhodanine stain protocols for detection and semi-quantitative grading of copper in canine liver aspirates.

Moore AR[1], Coffey E[2], Hamar D[3].

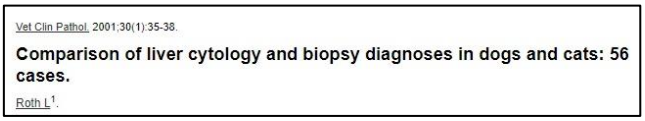
En el caso de la citología, se observó una correlación moderada entre la detección de cobre con la tinción de Wright-Giemsa y la medición cuantitativa de cobre

- >600 ppm → sensibilidad del 75%, especificidad del 97%
- >1500 ppm → sensibilidad 100%, especificidad del 97%

¿Qué correlación hay entre la citología y la histología hepática?

Depende de los estudios que consultemos:

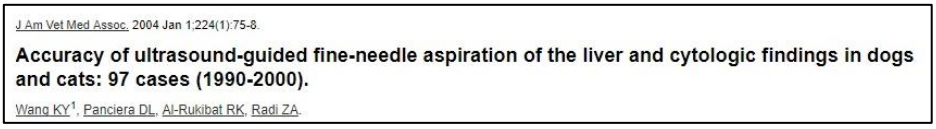
1. La capacidad diagnóstica de la citología es alta en enfermedades hepáticas difusas como la hepatopatía vacuolar, y en neoplasias. Sin embargo, es baja en procesos inflamatorios leves y en fibrosis.


Vet Clin Pathol. 2001;30(1):35-38.

Comparison of liver cytology and biopsy diagnoses in dogs and cats: 56 cases.

Roth L[1].

2. La concordancia entre citología e histología es del 30,3%. La mayor concordancia se produce en casos de hepatopatía vacuolar, pero el mayor porcentaje de diagnósticos erróneos también ocurre en estos procesos. La concordancia en caso de inflamación es baja (25% en perros y 27% gatos).


J Am Vet Med Assoc. 2004 Jan 1;224(1):75-8.

Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990-2000).

Wang KY[1], Panciera DL, Al-Rukibat RK, Radi ZA.

3. Para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias, la citología tiene una sensibilidad global del 93% y una especificidad del 96%, siendo la sensibilidad del 100% en hepatitis supurativa y hepatitis crónica activa, en contraste con una sensibilidad del 33% en hepatitis linfocitaria.

Vet Clin Pathol. 2001;30(4):193-196.

Cytologic evaluation of inflammation in canine liver aspirates.

Weiss DJ[1], Blauvelt M, Aird B.

Inflamación

- No es posible evaluar la arquitectura tisular ni evaluar la magnitud dela inflamación
- Fuentes de error:
    - Infiltrados inflamatorios reactivos asociados a hiperplasia nodular regenerativa en perros
    - Leucocitos de la sangre
    - Colangitis vs. hepatitis: en el perro asociar a aumento de enzimas hepáticas (más común he hepatitis) o bilirrubina total (más común en colangitis)

Tipos de inflamación:

- Neutrofílica:
    - Parte de un proceso estéril (ej. pancreatitis aguda, PIF)
    - Inflamación séptica
    - OJO si hay sospecha de absceso (estructura hipoecoica en parénquima hepático) → riesgo de ruptura
- Inflamación linfocítica/linfoplasmocitaria:
    - Hepatitis linfocitaria portal (gatos viejos)
    - Por enfermedad extrahepática (ej. pancreatitis, enteritis, neoplasia)
- Inflamación mixta: PIF, colangiohepatitis crónica, etc

Cambios degenerativos vacuolares

- Degeneración vacuolar lipídica: más frecuente en gatos. Suele ser secundaria a una enfermedad concurrente (ej. neoplasia, pancreatitis) y, en caso de no encontrar alteraciones, se debería considerar lipidosis idiopática. No confundir con grasa mesentérica, que puede estar presente de forma extracelular. Se puede identificar la grasa con tinciones especiales antes de la fijación (Oil red-O).
- Degeneración vacuolar no lipídica: no se observan vacuolas bien definidas, sino una disminución de la densidad del citoplasma (se utiliza el término "rarefacción"). No se puede distinguir de forma fiable la rarefacción por acumulación de glucógeno o por acumulación de agua sin el uso de tinciones especiales.
    - Por aumento de glucógeno (hepatopatía esteroidea): puede producirse por hiperadrenocorticismo dando lugar a hipercortisolemia o la administración exógena de glucocorticoides, que son las causas más comunes en perros (menos frecuente en gatos). La acumulación de glucógeno produce un aumento del tamaño de los hepatocitos (de hasta 3 veces).
    - Por aumento del agua (degeneración hidrópica): cuando no se identifica un aumento del cortisol como la causa de la degeneración vacuolar, es necesario buscar otras causas subyacentes. Daños tóxicos o hipóxicos pueden alterar la integridad de la membrana de los hepatocitos y las organelas haciendo que aumente el agua del citoplasma.

Hiperplasia regenerativa nodular

Características clínicas:

- Patología común de causa desconocida
- Proceso relativamente benigno
- Suele aparecer en perros mayores (>8 años)
- Apariencia macroscópica variable, desde unos pocos a demasiado numerosos para contarlos

Características citológicas:

- Degeneración vacuolar: acumulación de glucógeno o lípidos en los hepatocitos
- Presencia de un número significativo de células inflamatorias: neutrófilos, linfocitos
- Hematopoyesis extramedular: sobre todo precursores granulocíticos, menos frecuentes los megacariocitos y los precursores eritroides

Fibrosis hepática

Existe escasa información publicada sobre la utilidad de la citología para el diagnóstico de la fibrosis hepática.

Vet Clin Pathol. 2016 Jun;45(2):361-7. doi: 10.1111/vcp.12352. Epub 2016 May 9.

Cytologic features of hepatic fibrosis in dogs: a retrospective study on 22 cases.

Masserdotti C[1], Bertazzolo W[2,3].

En un artículo reciente, se comparaban citologías de hígado de pacientes con fibrosis hepática con paciente sin fibrosis (confirmado por histología). Las citologías de los pacientes con fibrosis hepática mostraban mayor número de células fusiformes y mastocitos. Los puntos de corte óptimos establecidos fueron:

- 1 célula fusiforme por cada 10 hepatocitos (95.5% sensibilidad, 100% especificidad)
- 4 mastocitos por cada 100 hepatocitos (86,4% sensibilidad, 90% especificidad)

Aunque no resulta muy práctico desde el punto de vista del trabajo diario, la presencia de un número significativo de estas células, junto a una clínica y una imagen ecográfica compatibles, pueden hacer sospechar de este proceso.

Neoplasias hepáticas

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009 May;39(3):617-25. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.01.001.

Hepatobiliary neoplasia in dogs and cats.

Balkman C[1].

Tanto en el perro como en gato, las neoplasias hepatobiliares primarias son poco frecuentes.

Podemos clasificar los tipos de neoplasias del hígado en las siguientes categorías:

1. De los hepatocitos: adenoma y carcinoma hepatocelular, hepatoma
2. Del epitelio biliar: adenoma y carcinoma biliar
3. De células neuroendocrinas: carcinoide
4. De células del estroma: sarcoma

Otros procesos neoplásicos:

- Linfoma
- Sarcoma histiocítico
- Mastocitosis sistémica
- Metástasis de otros tumores

Carcinoma hepatocelular

- Poco diferenciado: características evidentes de malignidad
- Bien diferenciado: diagnóstico citológico complicado

Vet Clin Pathol. 2012 Sep;41(3):382-90. doi: 10.1111/j.1939-165X.2012.00436.x. Epub 2012 May 22.

Retrospective study of cytologic features of well-differentiated hepatocellular carcinoma in dogs

Masserdotti C[1], Drigo M.

De 33 características celulares que se evaluaron en este estudio, las más útiles para el diagnóstico de del carcinoma hepatocelular bien diferenciado fueron las siguientes:

- Disociación de los hepatocitos
- Distribución de las células en estructuras acinares o en empalizada
- Presencia de núcleos desnudos y capilares
- Leve anisocitosis y anisocariosis
- Presencia de células multinucleadas
- Ratios núcleo:citoplasma aumentados