

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

HALLAZGOS CITOLÓGICOS EN LÍQUIDOS EN
CONDICIONES NORMALES Y PATOLÓGICAS
EN LAS CAVIDADES PERICARDICA, PLEURAL
Y PERITONEAL

PLUS

ULTRA

CARLOS ANTONIO MAZARIEGOS BONILLA

I N D I C E

- I. Introducción
- II. Anatomía de las Cavidades Pericárdica, Pleural y Peritoneal
- III. Histología y Citología en Condiciones Normales
- IV. Clasificación de los Líquidos como Exudados y Trasudados.
- V. Células encontradas en la Ausencia de Cáncer.
 - Células Mesoteliales
 - Macrófagos
- VI. Enfermedades específicas no Neoplásicas asociadas con Derrame.
- VII. Derrames en la Presencia de Cáncer
 - Neoplasmas Primarios de las Cavidades Corporales.
 - Cánceres Metastáticos.
- VIII. Comparación de Resultados entre el Memorial Hospital de New York y el Hospital General-San Juan de Dios.
- IX. Conclusiones y Recomendaciones.
- X. Bibliografía.

INTRODUCCION

Desde hace más de cien años se han estudiado los líquidos corporales con varios propósitos, entre éstos descartar la presencia de células tumorales. Aparte de la descripción hecha por Reinhardt de las transformaciones que sufren las células libres en los derrames, la literatura del siglo 19 menciona pocos casos en que supuestamente fueron identificados células malignas. Las observaciones de Lucke y Klebs (1867) y Reinecke 1870 seguidos unos pocos años después por Quincke (1872, 1875) y Boegehold (1878), parecen ser los primeros informes sobre la importancia de estudiar los derrames.

En aquel tiempo las células exfoliadas fueron examinadas en fresco y sin coloración alguna. Preparaciones de frotis en seco y teñidas fueron introducidos por Ehrlich en 1880, quien examinó una serie de derrames pleurales puerperales, incluyendo empiema y pleuresia debida a infarto pulmonar; así como siete derrames debido a metástasis de neoplasmas. Ehrlich identificó células malignas en 3 de los 7 derrames (dos casos de carcinoma ovárico metastático a la pleura y un carcinoma de la mama también metastático a la pleura. Ehrlich describió los acinos de células gigantes malignas que frecuentemente se observan en adenocarcinoma.

Antes de finales del siglo 19 por lo menos diez autores más habían publicado informes similares. Según estos investigadores el criterio principal de la malignidad era la presencia de agregados celulares grandes, frecuentemente demostrando vacuolas gigantes, pero Rieder recalcó la presencia de figuras mitóticas numerosas y anomalías de la división celular.

Curiosamente, había poco interés en la identificación de los tipos de células exfoliadas en los derrames benignos. Aparentemente, la primera investigación al respecto y el primer recuento

citodiagnóstico aparte de la búsqueda de células malignas en líquidos serosos fue atribuido a Widal en París en 1901, aunque había sido precedido por los estudios de Winiarski en 1896 y Karczynski y Wernicki en 1896. Widal y Ravaut en 1900 usando frotis de sedimento coloreados con las tinciones de Romanowsky, evaluaron una serie de 56 líquidos pleurales y los categorizaron en tres variedades principales:

- 1.- Pleuresia Ideopática (ya reconocida usualmente como tuberculosis), con un contenido casi exclusivo de linfocitos y la ausencia total de células mesoteliales.
- 2.- Derrames producidos por causas mecánicas, encontradas en Insuficiencia cardíaca, enfermedad de Bright y aún en Carcinoma; estos derrames se caracterizaron por la presencia de muchas células mesoteliales adheriéndose en placas pavimentosas o "Placard Endotheliaux".
- 3.- Pleuresia infecciosa aguda en la cual se observaron una gran cantidad de neutrófilos. Dos pacientes con derrames pleurales eosinofílicos también fueron incluidos en esta categoría.

Estos hallazgos fueron ampliados en la tesis de Ravaut quien describió 112 casos investigados por el citodiagnóstico lo que él llamó "une sorte de biopsie pratiquée sur la plevre". Sus hallazgos fueron confirmados por autores numerosos en Francia, Alemania, Italia y la Gran Bretaña. Labbé en 1903 publicó un compendio de citodiagnóstico incluyendo los líquidos corporales; y también el líquido cefalorraquídeo, con algunas alteraciones y dibujos simples. Un trabajo comprensivo de la citología de los derrames fue publicado por Malloizel en 1907. El autor describió un método empleando frotis en fresco teñidos con Eocianina Metilica o con Hemateina-Eosina (casi lo mismo que la técnica de Papanicolaou).

En 1908 Koniger publicó una monografía sobre la citología de los derrames que todavía es útil. Curiosamente, ni Koniger ni Malloizel hicieron mucho caso al diagnóstico citológico de malignidad.

En este mismo período se introdujo la técnica del bloque Celular en búsqueda de células malignas. Este método consiste en hacer cortes histológicos del sedimento centrifugado después de fijación adecuada en algún reactivo fijador, tal como la formalina al 10%, solución de Zenker, etc. Este método se hizo popular y fue el método diagnóstico de preferencia en América. Ejemplos tempranos del uso de esta técnica pueden encontrarse en las publicaciones de Bahrenburg en 1896, Pick en 1911, Josefson en 1916 y Mandlebaum en 1917. Las investigaciones recientes son demasiadas para mencionarlas todas, sin embargo algunas de las series de investigaciones más completas y más importantes son las de Chapman y Whalen en 1947; Wihman en 1948, Luse y Reagan en 1954. Reagan en 1960 reportó un diagnóstico eficaz y un método muy satisfactorio empleando el bloque celular en unión de frotis preparados por el método de papanicolaou.

Quensel en 1928 ideó un método de tinción supravital (Azul de metileno-Cadmio y Sudan-Cadmio) para preparaciones en Fresco de los líquidos serosos y sus trabajos contienen numerosas fotografías muy hermosas de las células de los derrames tanto malignos como benignas. Desafortunadamente, las preparaciones no eran permanentes y pocos autores publicaron trabajos sobre el método descrito por Quensel.

Mientras tanto, hubo gran cantidad de publicaciones en la literatura sobre la investigación de patología experimental. Derrames fueron inducidos en animales y la respuesta inflamatoria fue estudiada en secciones, frotis teñidos, frotis del Epiplón mayor y preparaciones de células vivas teñidas con coloraciones supravitales. Esta literatura trajo como consecuencia el provocar las con-

tradiciones en terminología e interpretación que mantenía a los hematólogos en debates calurosos por décadas. Mucho de la literatura en relación con lo anterior fue revisada en el trabajo de Downey.

Hay pocos trabajos publicados referente a las técnicas convencionales de tinciones supravitales de los derrames. La microscopía de contraste de fases prácticamente ha relegado la necesidad de las tinciones supravitales. Sin embargo, todos los métodos mencionados tienen la misma deficiencia y los errores pasados solo pueden corregirse si los frotis viejos pueden ser evaluados más tarde para hacer comparaciones.

En 1943, papanicolaou y Traut publicaron su monografía sobre el diagnóstico de carcinoma Uterino por el frote vaginal. Papanicolaou era Endocrinólogo experimental y su método de coloración (fijación de los frotis en fresco seguido por una tinción utilizando hematoxilina y contracolorantes especiales) fue desarrollado para demostrar el grado de maduración de las células epiteliales escamosas. La claridad y belleza de estas preparaciones fue el principio del uso de este método (con pequeñas variaciones) para el diagnóstico de todas las clases de preparaciones citológicas. Al mismo tiempo un método parecido desarrollado por Dudgeon fue empleado para el diagnóstico precoz de las células tumorales y fue aplicado a los líquidos serosos en particular por Bamforth.

Ilustraciones de las células de exudados como las vistas en preparaciones por el método de papanicolaou pueden encontrarse en muchos libros de texto y artículos científicos. El lector es referido particularmente a trabajos de papanicolaou, Rathmell y Koss.

Generalmente, los resultados de las técnicas mencionadas han sido bastante desconfiables y casi todos los autores han diagnosticado falso-positivos que han sido completamente in-

ceptables o por lo menos causa inquietudes de alguna magnitud. Foot por ejemplo, encontró que casi el 10% de sus diagnósticos positivos de malignidad fueron erróneos, aún después de la revisión de los frotis y las historias clínicas de los pacientes. Otros autores han evitado falsos-positivos al considerar una categoría muy extensa de frotis "sospechosos" (Clase III), en que pueden ocurrir muchos errores. Sin embargo, resultados reportados por Naylor y Schmidt, demuestran una exactitud bastante razonable y aceptable empleando el método de papanicolaou (0.9% de Falso-Positivos).

El método de papanicolaou es tan popular en América que sería muy difícil cambiarlo por otro; sin embargo, L y F.D. Bertalanffy en los años después de 1956 introdujeron la microscopía fluorescente muy agradables a la vista y algunos consideraban que los diagnósticos se parecían más o menos a los obtenidos por el método de papanicolaou. Los criterios diagnósticos por el método de naranja de Acridina también son morfológicos y los cambios celulares se tienen que aprender también por el aprendizaje y la experiencia personal al igual que con los otros métodos. Ilustraciones demostrando algunas de las apariencias celulares en líquidos peritoneales han sido reportados por Sani y colaboradores. Un método combinado utilizando contraste de fases y fluorescencia han sido propuestos por Wittekind y Volker.

Métodos para el diagnóstico de derrames utilizando frotis fijados en sexo y teñidos con los colorantes de Romanowsky han producido muy buenos resultados como los descritos por Balduini y Scheuer-Karpin, Spriggs y Bddington y López Cardozo.

Se han propuesto otros métodos diagnósticos de los derrames incluyendo el cultivo de células encontradas en los mismos. Pero estos métodos no han sido generalmente aceptados.

Kuper propuso un método en el cual el líquido está expuesto a una suspensión Ferro-Carbonílico y las células fagocíticas (in-

cluyendo células mesoteliales), se extraen con un imán. Las células que quedan en la solución son tratadas con Timidina acoplada con el trazador tritio, después de lo cual se colectan las células (libres de hierro) sobre una membrana Millipore para hacer una preparación celular para autoradiografía. La combinación de la falta de fagocitar células tumorales que en células mesoteliales; sin embargo, esta técnica no es una prueba específica para malignidad.

Finalmente, Makino, Ishihara y Spriggs han hecho el análisis de cariotipos en el diagnóstico de malignidad encontrando que los cariotipos en las células neoplásicas usualmente son anormales.

En fin, en la actualidad a pesar de que más de un siglo de investigación de los derrames, siempre en busca de métodos más seguros de diagnóstico, introduciendo técnicas sumamente sofisticadas, sigue siendo la evaluación citológica de los derrames el diagnóstico más confiable y el que se encuentra más al alcance de los patólogos en la lucha continua contra el cáncer.

Hoy como antes para comprender la naturaleza de un derrame es indispensable conocer la anatomía, histología, citología, etc. de las cavidades corporales. En nuestro estudio que comprende las cavidades corporales mayores (Cavidad Pericárdica, Cavidad Pleural, Cavidad Peritoneal); se hará una descripción concisa de la anatomía tratando hasta donde es posible de analizar en forma detenida la histología, citología y otros hallazgos en las mencionadas cavidades; las cuales se hallan revestidas por el mesotelio. Este tiene su origen embriológico de las hojas somáticas y viscerales del mesodermo. La cavidad pleural se separa de la cavidad pericárdica central por la membrana pleuro-pericárdica, y de la cavidad peritoneal por la membrana pleurotorácica. Un defecto en el desarrollo de estas membranas resulta en la comunicación persistente entre la cavidad pleural con el saco pericárdico o la cavidad peritoneal.-

CAVIDAD PERICARDICA O PERICARDIO:

Es un saco fibroso que envuelve el corazón y los segmentos iniciales de los gruesos troncos vasculares que van al mismo o que parten de él. Se describirán sucesivamente la serosa pericárdica y el saco fibroso del pericardio.

SEROSA PERICARDICA: Se compone como toda serosa de una hoja visceral y una hoja parietal.

HOJA VISCERAL: Tapiza la superficie externa de los ventrículos del corazón y de aquí se prolonga por una parte al pedículo arterial del corazón formado por la aorta y la arteria pulmonar; y por la otra, sobre las aurículas y el pedículo venoso constituido por las venas cava y las venas pulmonares.

La hoja visceral forma así dos vainas alrededor de los de la base del corazón: Una rodea el pedículo arterial y que se extiende sobre la cara anterior hasta el origen del tronco braquicefálico arterial; la otra vaina muy irregular, rodea el pedículo venoso, formando entre los diferentes vasos que constituyen este pedículo, fondos de saco o divertículos más o menos profundos. El más importante de estos divertículos se extiende por la cara posterior de la aurícula izquierda, entre la vena cava inferior y las venas pulmonares derechas, por una parte y las venas pulmonares izquierdas por otra; se designa con el nombre de fondo de saco de HALLER.-

SENO TRANSVERSO DEL PERICARDIO:

Entre las dos vainas la cavidad serosa se extiende formando un conducto que permite al dedo introducirlo en la cavidad pericárdica, rodear por detrás al pedículo arterial. Este conducto, denominado Seno Transverso, está limitado por delante por la cara posterior del pedículo arterial, por detrás por la cara anterior de las aurículas, por arriba por la rama derecha de la arteria pulmonar.

LINEA DE REFLEXION: Despues de haber tapizado los pediculos arterial y venoso, la hoja visceral se refleja y se continua con la hoja parietal. En el pediculo arterial la linea de reflexion està a 7 centímetros del origen de las arterias en el lado derecho del pediculo. En el pediculo venoso, la linea de reflexion es muy proxima al punto de abocamiento de los vasos en las auriculas, excepto a nivel de la vena cava superior, en donde se encuentra por delante a una distancia de 2 a 3 cms. por encima de la auricula derecha.

HOJA PARIETAL:

La hoja parietal tapiza la cara profunda del saco fibroso pericardico, a cuya forma se amolda.

SACO FIBROSO PERICARDICO:

Se designa con este nombre una membrana fibrosa sobre la cual descansa o se fija la hoja parietal de la serosa. Guarda las mismas relaciones que el corazon como sigue: por delante al peto esternocostal, del cual le separan el timo, los pulmones y las pleuras; por detrás a los órganos del mediastino posterior, es decir al esófago que pasa por detrás del fondo de saco de Haller, a la aorta torácica descendente, a las venas ácigos a los nervios neumogástricos a los lados, a las pleuras mediastínicas de las que está separado a cada lado por el nervio frénico acompañado de los vasos diafragmáticos superiores; por debajo se halla en relación con el diafragma; por arriba al nivel de la linea de reflexion de la serosa pericárdica, el saco fibroso se separa de la hoja parietal de la seros y se prolonga por la superficie de los vasos gruesos confundiéndose con su túnica externa.

CAVIDAD PLEURAL

Las pleuras son dos envolturas serosas que rodean los pulmones. Cada una de ellas està constituida, como toda serosa,

por una hoja visceral aplicada al pulmón y una hoja Parietal en relación con la pared torácica. Estas dos hojas se unen una a la otra a nivel de hilio pulmonar, de suerte que en conjunto la pleura tiene la forma de un saco ciego que comprende entre sus dos hojas una cavidad virtual, la Cavidad Pleural.

HOJA VISCELAR:

Delgada y transparente, esta hoja cubre toda la superficie del pulmón adhiriéndose íntimamente a él, penetrando en las cisuras interlobulares, tapizando las caras correspondientes de los lóbulos.

HOJA PARIETAL:

Cubre la cara interna de la pared costal, la cara superior del diafragma y la cara lateral del mediastino.

Es posible pues distinguir una porción costal, una porción diafragmática y una porción mediastínica.

PORCIÓN COSTAL:

Está separada de las costillas y de los espacios intercostales por una hoja celulofibrosa llamada fascia endotorácica.

PORCIÓN DIAFRAGMÁTICA:

Es muy adherente al diafragma.

PORCIÓN MEDIASTINICA:

Tapiza los órganos del mediastino. Al llegar a nivel del pedículo pulmonar la pleura parietal se refleja y se continua con la pleura visceral. La linea en la que la pleura parietal se continua con la pleura visceral rodea el pediculo del pulmón por arriba, por delante y por detrás y se prolonga por debajo del hilio hasta-

cerca del diafragma. Se forma así, por debajo del pedículo - un repliegue de la pleura denominado ligamento del pulmón. - Por delante del hilio y del ligamento del pulmón, la pleura mediastínica se halla en relación con el pericardio y el corazón.

Por detrás del hilio se relaciona con el esófago y también con la vena acigos a la derecha y la aorta a la izquierda. En la parte infrabronquial del mediastino posterior, la pleura mediastínica derecha emite entre el esófago y la acigos un fondo de saco Interacigoesofágico. La pleura mediastínica izquierda forma igualmente entre la aorta y la cara posterior del esófago otro fondo de saco, menos profundo que el precedente, denominado Interaorticoesofágico. Entre estos dos fondos de saco se extiende por detrás del esófago una lámina fibrosa denominada ligamento interpleural de MOROSOW.

SEÑOS PLEURALES:

Los ángulos según los cuales la pleura parietal se refleja de una parte a otra tienen el nombre de senos o fondos de saco pleurales. Se distinguen: a.- Seno Costodiafragmático, que corresponde al ángulo que forman las pleuras costal y diafragmática. - 2.- Seno Costomediatíñico anterior y un Seno Costomediatíñico Posterior, formados por la reunión de la pleura costal con la pleura mediastínica. 3.- Seno Frenicomediastínico - formado por el ángulo de reunión de las pleuras diafragmáticas y mediastínica. 4.- Seno pleural Superior, mejor conocido con el nombre de cúpula pleural, que cubre el vértice del Pulmón.

CAVIDAD ABDOMINAL

La cavidad abdominal es una cavidad virtual que se encuentra formada por el espacio situado entre las hojas serosas - del Peritoneo que es la serosa más grande del cuerpo.

El Peritoneo está formado por dos hojas: una que es la hoja - Parietal que tapiza las paredes de la cavidad abdominal; la otra, la hoja Visceral que se refleja sobre los órganos abdominales y - las caras superior, laterales, anterior y posterior de los órganos - pélvicos y la cara inferior del diafragma.

Además de esto, el peritoneo divide la cavidad abdominal en dos compartimientos; la Cavidad Peritoneal propiamente dicha y - el espacio Retroperitoneal. En este último se encuentran los grandes vasos arteriales y venosos prevertebrales (aorta abdominal, vena ca y ramas de las mismas, etc.) Los órganos intraabdominales - del aparato Urinario y las cápsulas suprarrenales etc. Siendo los otros órganos intraperitoneales los cuales salvo el Bazo pertenece, al aparato digestivo (porción abdominal del tubo digestivo y glándulas anexas hígado, páncreas etc.) Estos órganos están envueltos en la mayor parte de su extensión por la serosa peritoneal la que - les confiere gran movilidad. La disposición, distribución y relaciones anatómicas del peritoneo son muy complejas, pues forman cavidades y dobles pliegues; siendo de los pliegues más importantes, el epiplón, que está suspendido por enfrente del estómago y de los intestinos; los otros son el mesenterio y el mesosigmoide, el epiplón-gastrohepático y gastroesplénico y otros etc. De las cavidades secundarias más importantes formadas por el peritoneo la más importante de la transcavidad de los epiplones, que es el divertículo mayor de la cavidad peritoneal situado detrás del epiplón menor y - del estómago, delante de la pared abdominal posterior del páncreas y del Bazo y a los epiplones Pancreaticoesplénico y gastoesplénico. Su extremo derecho presenta un orificio que es el Hiato de Winslow; por el cual la transcavidad de los epiplones comunica con la cavidad peritoneal mayor; y en la parte inferior presentabridas de bido a la unión de las hojas del Epiplón mayor.

Como ya se mencionó "Las relaciones anatómicas del peritoneo son complejas y para estudio del mismo el estudiante deberá - consultar textos de anatomía.

HISTOLOGIA Y CITOLOGIA EN CONDICIONES NORMA

LES:

Se considerarán los componentes en condiciones normales de las cavidades que no interesan; comenzaremos describiendo la -- histología del mesotelio, siendo éste la capa que cubre el peritoneo, pleura, y pericardio; y está compuesto de dos partes: El mesotelio Parietal y el mesotelio visceral. Histológicamente está -- formado por un epitelio simple; que es el equivalente a el endotelio de los vasos sanguíneos. Este puede convertirse en un epitelio cuboide ricamente vascularizado cuando es estimulado por un proceso inflamatorio o por otra causa.

En condiciones normales las células del mesotelio son planas transparentes, poseen un borde celular pobremente definido. Su citoplasma es menos homogéneo, por lo general de apariencia -- irregular, semejante al del histiocito. El núcleo ocupa una posición central, aunque puede ser excentrífico. Los nucleolos son prominentes y, por regla general, solamente hay uno. El material nuclear es de apariencia granular con alguno que otro acúmulo más-grueso de cromatina también llamado cromocentro. Con la tinción de Hematoxilina-eosina o con el método de papanicolaou, las células mesoteliales pueden presentar las siguientes características:- La forma del núcleo puede ser redondo u oval, su localización es-central, el patrón de la cromatina es finamente granular y ocasionalmente con cariosomas, y los nucleolos se distinguen; el citoplasma es basófilo con un halo perinuclear acidofilo y el grupo de células es distintivo dentro de un citoplasma sincitial.

Además de esto la célula mesotelial al ponerse a reaccionar - con ácido peryodico de Schiff presenta una fina granulación en la periferie; la reacción con mucicarmina es negativa; la reacción -- con Peroxidasa es negativa y además de esto la célula mesotelial - no realiza fagocitosis.

Las células mesoteliales forman una sola capa de células (epitelio simple) descansando en un estroma de tejido conectivo laxo, dentro del cual pueden encontrarse esporádicamente en condiciones normales otras células como Histiocitos, polimorfonucleares, linfocitos.

Los macrófagos (Histiocitos) cuyo origen no está bien definido actualmente, se le reconoce con una gran variedad de sinónimos. Los caracteres benignos de los mismos son los siguientes:

El nucleo de los histiocitos es oval, ocasionalmente lobulados, el tamaño es marcadamente variable, la posición excéntrica lo cual es específico de éste. La cromatina es finamente granular y dispersa. No se observa el nucleolo.

El citoplasma es abundante, bordeado por una cintilla cianofílica, también se le distinguen vacuolizaciones y fagocitosis intracitoplásicas de eritrocitos y restos nucleares en varios estados.

Por último se describirán a las células de tipo inflamatorio que pueden encontrarse presentes en un proceso inflamatorio siendo éstos: Neutrofilos, Eosinofilos, Linfocitos y células plasmáticas.

Entre los polimorfonucleares pueden verse los neutrófilos, eosinofilos, linfocitos y células plasmáticas, cuyas características se describirán en la sección de citología.

El linfocito puede encontrarse aislado o bien formando conglomerados similares a los folículos linfoideos.

Con excepción de las células mesoteliales la presencia de otro tipo de células en condiciones normales es extraordinariamente raro.-

El material usualmente enviado al laboratorio es el líquido que se acumula en la cavidad abdominal, en la cavidad pélvica, y en raras ocasiones cuando se interviene quirúrgicamente el abdomen se puede estudiar las colecciones líquidas tabicadas o acumuladas en ésta.

En la figura No. (1) se ilustran las cavidades corporales mayores en un corte.

Así como parte de las relaciones del mesotelio. En esta figura es fácil de comprender los sitios en que pueden instalarse los procesos patológicos que afectan a las cavidades y a su epitelio - de revestimiento y cuya etiología no puede ser primaria o secundaria (derrames, procesos infecciosos, neoplásicos etc.).

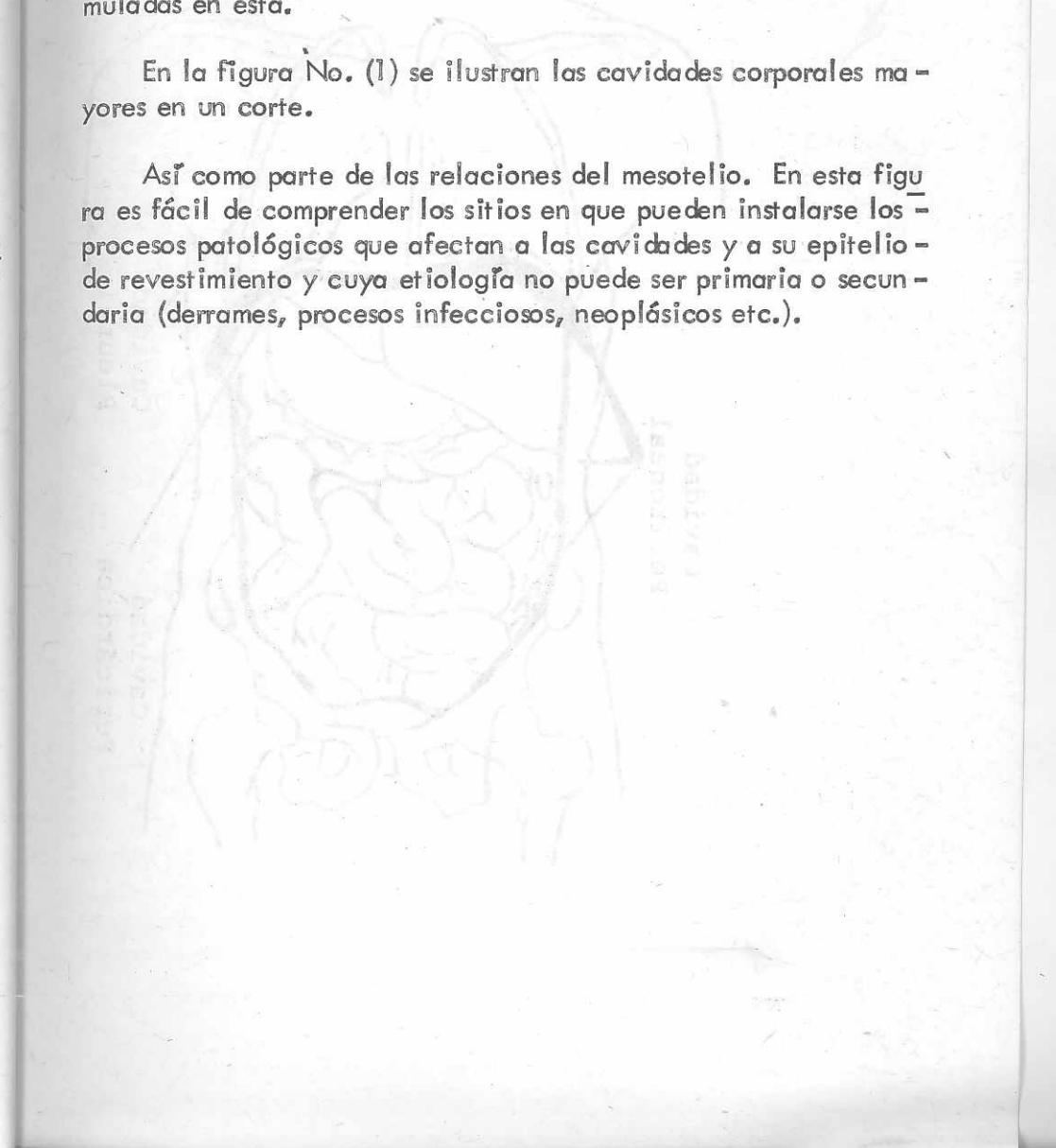
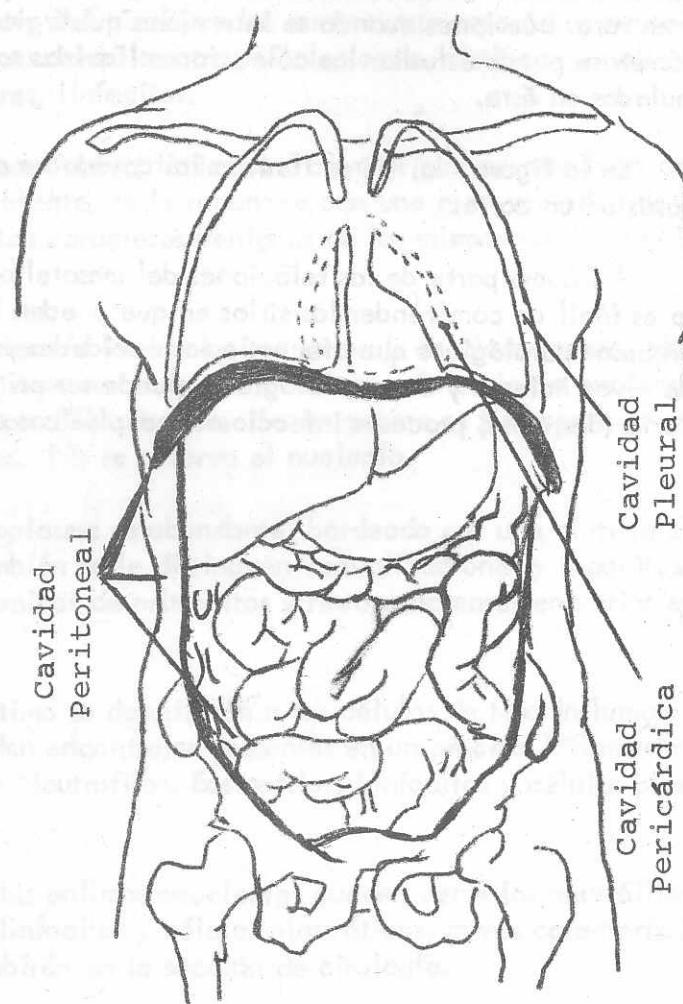


FIGURA 1



DERRAME O ACUMULACION DE LIQUIDO EN LAS CAVIDADES CORPORALES:

El derrame o acumulación de líquido se forma cuando la cantidad de líquido en una cavidad es mayor la que se filtra que la que se reabsorbe. La mayoría de las veces los derrames son manifestaciones secundarias de procesos localizados en el mesotelio de revestimiento de dichas cavidades o bien fuera de ella, como por ejemplo: Neoplasias, procesos infecciosos agudos o crónicos, problemas cardíacos, etc. De lo anterior se deduce que es importante hacer un diagnóstico preciso de la etiología del derrame para así poder orientar la terapéutica.

A la acumulación de líquido en las cavidades se les ha dividido en Exudados y trasudados. Un trasudado se produce cuando factores mecánicos que influyen en la formación y reabsorción del líquido están alterados: El aumento de la presión osmótica del plasma, la elevación de la presión hidrostática sistémica o local, elevación de la presión coloidosmótica, etc. En los trasudados no están afectadas las superficies mesoteliales y la filtración se produce a través de capilares intactos.

Por otro lado el Exudado resulta de una reacción inflamatoria, u otro tipo de enfermedad de las superficies mesoteliales. Hay lesión capilar, aumento de la concentración de proteínas debido a una disminución del flujo linfático, así como un aumento de la permeabilidad capilar.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS:

La existencia de un derrame en una cavidad corporal puede sospecharse o bien confirmarse por los siguientes procedimientos diagnósticos: Examen Físico, hallazgos Radiológicos, Toracentesis, etc. Los hallazgos al examen físico y radiológico son variables y dependen del área anatómica en la cual se encuentre el derrame. Para su estudio se recomienda al lector consultar libros de medicina Interna.

CLASIFICACION DE LOS LIQUIDOS COMO EXUDADOS Y TRASUDADOS. PARACENTESIS:

En la evaluación de un derrame, su clasificación como exudado y trasudado es el primer paso diagnóstico. En el caso particular del exudado es necesario realizar otras medidas diagnósticas para poder determinar la etiología del mismo y dar un tratamiento adecuado. Sin embargo, si se trata de un Trasudado, al corregir la causa precipitante se resuelve el problema.

En pacientes en quienes la etiología del derrame no está claro o donde el derrame está causando marcada dificultad se debe realizar una paracentesis. En este último caso deberá siempre llevarse en mente que es descompresiva para evitar sacar mucho líquido, ya que la misma puede producir problemas de tipo cardíaco, o pulmonar al paciente.

Con el líquido extraído se deberán efectuar estudios del líquido en sí y del sedimento, dependiendo desde luego de la impresión clínica que se tenga de la causa del derrame. En casos oscuros deberán agotarse todos los medios para establecer la etiología del mismo.

Con el líquido se determinarán los siguientes parámetros:

- a) Color
- b) Densidad
- c) PH
- d) Determinación de niveles de proteínas, glucosa, DHL, Amilasa.
- e) Cultivos para Aerobios, Anaerobios, Tuberculosis, Etc.
- f) Determinación del Complemento, Factor Reumatoideo, Acidio Hialuronico.
- g) Células LE (Lupus Eritematoso)

- h) Antígeno Carcinoembriónico
- i) Cultivo y estudio de cromosomas.

Con el Sedimento se determinarán los siguientes parámetros:

- a) Coloración de Gram, Ziehl-Nielsen, Wright, Giemsa o Rowa-noski
- b) Coloración de papanicolaou
- c) Coloración de Fenkgen para cromatina sexual
- d) Bloque celular para estudio histológico con coloraciones de Hematoxilina-eosina, Kinyoun, GMS, Bacterias.

A continuación se ilustra en forma esquemática la etiología del Derrame pleural.

ETIOLOGIA DEL DERRAME

PLEURAL:

1.- TRASUDADOS (Causas Hidráulicas-Osmóticas)

Lesiones Cardiovasculares:

- a) Insuficiencia Cardíaca Congestiva (cavidades de recha, izquierda o ambas)
- b) Pericarditis Constrictiva
- c) Obstrucción Vena Cava Superior (Síndrome Vena-Cava Superior)

Sobre-expansión Volumen Circulatorio:

- a) Hipalbuminemia
- b) Síndromes de Retención Salina
- c) Administración Rápida de Líquidos Intravenosos

Lesiones Intra-Abdominales:

- a) Cirrosis Hepática (más frecuentemente con ascitis)
- b) Dialisis Peritoneal
- c) Nefrosis - Hidronefrosis

2.- EXUDADOS:

2.1 Procesos Infecciosos:

- a) Empiema Bacteriano
- b) Tubercolosis: Pulmonar o Pleural
- c) Infecciones Virales
- d) Mycoplasma
- e) Infecciones por Hongos
- f) Protozoarios: Entamoeba Histolytica

2.2 Lesiones pulmonares de Origen Vascular:

- a) Embolia Pulmonar
- b) Infarto Pulmonar

2.3 Traumatismos:

- a) Hemotorax
- b) Quilotorax
- c) Ruptura Esofágica

2.4 Enfermedades del Tejido Conectivo:

- a) Artritis Reumatoidea
- b) Lupus Eritematoso Sistémico
- c) Escleroderma.

2.5 Lesiones Intra-Abdominales:

- a) Abscesos subdiafrágmáticos; amebiasis
- b) Pancreatitis
- c) Peritonitis Diseminadas.

2.6 Neoplasias:

2.6.1 Primarias:

- a) Mesoteliomas

2.6.2 Secundarias: Benignas:

- a) Tumores del Ovario
- b) Síndrome de Meigs
- c) Leiomiomas Uterinos

Malignas o Metástasis:

- a) Carcinoma de la Mama
- b) Carcinoma Broncogénico
- c) Linfomas y Leucemias

2.7 Varios:

- a) Fiebre del Mediterraneo Familiar
- b) Linfoedema
- c) Mixedema

2.8 Idiopatico

Como ya se indicó los parámetros a estudiar y analizar en un líquido son múltiples, y comunes a todos ellos con ciertas excepciones. Empezaremos con el líquido pleural.

CARACTERISTICAS DEL LIQUIDO PLEURAL:

Color del Líquido:

La mayor parte de los trasudados y muchos exudados son claros, poco viscosos e incoloros. Líquidos amarillentos o ámbar se ven frecuentemente en procesos infecciosos como la tuberculosis. Un líquido hemorrágico sugiere la presencia de lesiones neoplásicas o

bien es secundario a traumatismo. Un líquido de color blanco, de aspecto lechoso indica la presencia de un Quílotorax, éste usualmente aparece después de cirugía torácica al lesionarse conductos linfáticos y hay que diferenciarlos del Potorax. Los empiemas tienen un líquido viscoso o purulento.

La presencia de olor fecaloideo debe hacer en una infec-
ción por anaerobios.

DENSIDAD Y VALORES DE PROTEINA:

La clasificación de un líquido pleural como exudado, tradicionalmente se ha realizado en base a los niveles de proteínas. Concentraciones de proteínas mayores de 3 gramos por ciento relacionadas con una densidad mayor de 1.016 han sido los parámetros empleados. Hay que mencionar que una densidad de 1.016 corresponde a un contenido proteico de 3 gramos por ciento, la desviación + 0.003 en la densidad representa un gramo de proteína por ciento.

Hay que mencionar que también se ha empleado el conteo celular del sedimento y la presencia o ausencia de cóagulo en el líquido, los cuales se describirán posteriormente.

En 1959 Lenallen y Can revisaron la causa de derrame pleural en 436 pacientes, informando que la concentración de proteína en el líquido pleural era el método más eficaz para distinguir los Exudados de los Trasudados, habiendo empleado como parámetro un valor de 3 gramos por ciento como límite.

Posteriormente Can encontró que un 16% de los líquidos de los derrames secundarios a Insuficiencia Cardíaca Congestiva tenían valores de proteína mayores de 3 gramos %, y más recientemente Light indicó que los Exudados y los Trasudados se clasificaban erróneamente en un 8 y 11 por ciento respectivamente. Gunter encontró en 21 de 27 pacientes con Insuficiencia cardí-

ca y derrame pleural valores de proteínas mayores de 3 gramos por ciento, habiendo demostrado que la presencia de derrames secundarios a procesos neoplásicos de la cavidad pleural ya sea primarios o metastáticos tenían valores tan bajos como 1.2 gramos %. En igual forma Can reportó que 19% de las neoplasias estaban mal clasificadas si se tomaba la concentración de proteínas de 3 gramos % como parámetro para distinguir entre trasudados y exudados.

En vista de lo anterior Light propuso el uso de la relación de la concentración de niveles de proteína en el líquido pleural con los valores séricos de proteína como un parámetro más adecuado. El demostró que una relación de 0.5 era la más adecuada para separar Trasudados y Exudados, usando estos criterios los exudados y los trasudados se clasificaban mal con un error del 10% para los Exudados y del 2% para los trasudados.

En relación con la densidad, Paddock en 1940 encontró que el 10% de derrames debidos a Insuficiencia Cardíaca, Cirrosis o bien Nefrosis, tenían una densidad mayor de 1.016 y que un 40% de los derrames causados por lesiones neoplásicas y menos de un 10% por lesiones Tuberculosas tenían valores menores de 1.016. Recientemente se ha empleado la Refractometría para estimar la densidad del líquido pleural, utilizándose una cantidad menor de líquido para el diagnóstico, debiéndose mencionar que la escala empleada en el líquido pleural ha sido la utilizada para orina, y de que una lectura de 1.028 corresponde a una concentración de 5 gramos de proteína. En general ya no se emplea el uso de los valores de la densidad.

PH DEL LIQUIDO PLEURAL:

En los últimos años se ha empleado cada día más la medida del PH del líquido pleural como un índice diagnóstico y pronóstico importante. La muestra debe de tomarse con las mismas condiciones de anaerobiosis que las muestras arteriales, debiéndose mantener a 0 grados Centígrados y procesarse antes de 30 minutos.

La determinación de PH se ha empleado principalmente en derrames paraneumónicos, la presencia de valores menores de -7.20 sugieren que el derrame no se va a resolver sin poner tubos de drenaje dentro del torax. Cuando se produce tabicación del líquido pleural es difícil drenar el espacio, recomendándose hacer mediciones seriadas de ph, en líquido obtenido por toracentesis y si los valores del ph son menores de 7.20 y el ph arterial menor de 7.35 es necesario realizar una toracotomía.

Cuando se hace la determinación seriada del ph del líquido y los valores se acerquen a 7.30, nos indican que el paciente va a tener una mejoría y que el problema va a resolverse sin necesidad de recurrir a procedimientos quirúrgicos.

El mecanismo de acidosis en el líquido pleural en el Empiezo, no se conoce, creyéndose que puede deberse a un aumento en la producción del ácido láctico por glicolisis, aumento del CO₂ por la pleura y una disminución en el transporte de CO₂ fuera del espacio pleural.

El valor de la determinación del PH en el líquido pleural solo se puede aplicar a exudados con derrames paraneumónicos y como un indicador de si o no debe llevarse a cabo el drenaje del mismo. En otros procesos, principalmente de naturaleza infecciosa el valor del PH del líquido es semejante al de la sangre arterial, aunque se han descrito valores menores de 7.20 en derrames secundarios a Artritis Reumatoidea, Tuberculosis y neoplasias.

DETERMINACION DE GLUCOSA:

La concentración de glucosa en el líquido pleural no está relacionada con la glucosa plasmática pudiendo ser esta última menor que la pleural.

Niveles bajos de glucosa se han considerado característicos de derrames secundarios a tuberculosis, Empiemas y neumonías. Dichos valores han oscilado entre 10 a 70 mgs %.

También se han encontrado niveles bajos de glucosa en lesiones neoplásicas, se cree que en esta última lo bajo de la glucosa se debe a la acción glucolítica de las células neoplásicas o a una disminución en difusión al espacio pleural.

Otra causa de glucosa baja en el líquido pleural es la artritis reumatoidea complicada con pleuritis y derrame, en ésta se han encontrado valores de menos de 40 mgs % y se cree que se debe a un bloqueo selectivo de la glucosa. Los niveles de glucosa no se encuentran disminuidos en derrames secundarios a Lupus Eritematoso Sistémico, estando los niveles de glucosa disminuidos en la artritis reumatoidea la determinación de ésta puede emplearse como un método de diagnóstico diferencial entre ambas collagenopatías.

DESHIDROGENASA LACTICA:

La deshidrogenasa Láctica es una enzima intracelular presente en varias células de varios órganos de la economía. La deshidrogenasa láctica en el metabolismo intermedio de la glucosa, cataliza la oxidación reversible de ácido láctico a ácido pirúvico, en presencia de Dinucleotido de dicotilamin Adenina (NAD). El suero humano contiene 5 isoenzimas de deshidrogenasa láctica, cada isoenzima es específica de un grupo particular de órganos, y por lo tanto en condiciones patológicas las proporciones de éstas van a variar significativamente. Basados en la actividad normal de las isoenzimas los tejidos pueden clasificarse en 3 grupos:

GRUPO

| | <u>TEJIDO</u> | <u>ISOENZIMA</u> |
|-----|-------------------------------------------------|----------------------|
| I | Miocardio, Riñón, Cerebro, Eritrocitos | DHL _{1,2} |
| II | Hígado, Músculo, Piel Leucocitos | DHL ₅ |
| III | Pulmón, Linfáticos, Bazo Páncreas, Plaquetas | DHL _{2,3,4} |

Los valores séricos, principalmente, pueden alterarse con el uso de anestésicos como el Halotane, Esteroides anabólicos, Aspirina, Dicumarol, Alcohol, Hemodialisis, etc.

En relación con el uso de las determinaciones de Deshidrogenasa láctica en el líquido pleural como un método diagnóstico fueron empleadas por Wroblensky en 1958. Este investigador encontró los valores de la enzima elevados en el líquido pleural en derrames de pacientes con tumores primarios en la pleura, no así en las lesiones benignas con derrames. Estudios posteriores de otros investigadores también informaron del aumento de los valores de la enzima en las lesiones malignas y niveles normales y más aún niveles bajos en procesos benignos, aunque éstos fueran de naturaleza infecciosa.

Posteriormente se describió un aumento de los valores de la deshidrogenasa Láctica cuando los linfocitos normales se terminan con Phitohemaglutinina (substancia que tiene la capacidad de aglutinar glóbulos rojos de la sangre y transformar linfocitos en formas más primitivas). También se ha informado que existe un aumento de la actividad de dicha enzima cuando hay paralelamente un aumento de la fagocitosis llevada a cabo por polimorfonucleares o bien por los macrófagos. En procesos exudativos por lo tanto va a existir gran cantidad de polimorfonucleares y macrófagos con intensa actividad de fagocitosis, pu-

riendo ser este el origen de los niveles elevados de la enzima.

Cualquier tipo de líquido que contenga restos celulares de origen benigno o maligno va a tener elevada la cantidad de la enzima Deshidrogenasa láctica y el grado de difusión sérica va a ser grande.

En vista de que los niveles de deshidrogenasa láctica no eran suficientemente concluyentes para poder diferenciar un exudado de un Trasudado, Light propuso el uso de los siguientes criterios:

Es un Exudado cuando:

- a) El valor total de la enzima DHL en líquido pleural es mayor de 200 unidades.
- b) La relación proteínas líquido pleural/Sérica es mayor de 0.5
- c) La relación Deshidrogenasa Láctica pleural/Sérica es mayor de 0.6.

Usando estos parámetros se ha demostrado un error de clasificación para los exudados de 0.97% y para los Trasudados de 2.1%

Se debe mencionar que la medición de la Deshidrogenasa Láctica en el líquido pleural es un indicador sensible de los mecanismos de formación del mismo, pero no indican su etiología específica.

DETERMINACION DE AMILASA:

Existe derrame pleural en un 5 a 15% de los pacientes con pancreatitis aguda. El líquido en estas circunstancias puede tener niveles altos de amilasa, a veces mayores que los encontrados en sangre y permanecer elevada por más tiempo que en ésta. En algunas ocasiones la presencia de derrame con amilasa elevada

puede ser el primer signo de pancreatitis. Los procesos neoplásicos y ruptura del esófago con derrame secundario pueden también producir aumento de los niveles de la amilasa en el líquido pleural, pero éstos no son tan altos como en la pancreatitis. En la ruptura del esófago la amilasa proviene de la saliva. Solo el 10% de las lesiones neoplásicas tienen niveles elevados de amilasa y generalmente el tumor primario no está en el páncreas.

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

DETERMINACION DEL COMPLEMENTO:

Se ha demostrado que tanto el complemento total, como las fracciones C_3 y C_4 , están significativamente disminuidas en los derrames pleurales de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoidea. No se conoce la causa de este descenso, aunque se cree que se debe a una interferencia en la difusión al líquido pleural, o a un aumento en su utilización.

FACTOR REUMATOIDEO:

Puede estar presente, en derrames pleurales por artritis - Reumatoidea, pero es muy inespecífico, ya que se han encontrado valores elevados en derrames asociados con neumonías bacterianas, tuberculosis, y neoplasmas metastáticos.

DETERMINACION DE CELULAS LE: (LUPUS ERITEMATOSO)

Pueden encontrarse en los derrames de pacientes con Lupus eritematoso, aún antes de que éstas se demuestren en sangre periférica. La presencia de células LE es patognomónica de esta enfermedad.-

ACIDO HIALURONICO:

Se encuentran los niveles altos en pacientes expuestos a Asbestos o en quienes se sospeche un Mesotelioma maligno.

DETERMINACION CROMOSOMICA:

Es un complemento del uso de la citología, confirmando los hallazgos de ésta y siendo aún más efectivo en procesos neoplásicos diseminados como Leucemias o Linfomas malignos, donde solo se diagnostican por citología menos del 30%. No se utiliza regularmente, pero se ha comprobado la existencia de anomalías en el número y estructura de los cromosomas en células de líquidos de procesos malignos.

DETERMINACION DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO:

Se han notado valores aumentados en procesos neoplásicos y no así en procesos benignos, su uso en el estudio de líquido pleural está aun en experimentación.

CONTEO DE CELULAS SANGUINEAS EN EL LIQUIDO PLEURAL:

NUMERO DE GLOBULOS ROJOS:

Se necesitan de 5,000 a 10,000 glóbulos rojos por mm^3 para que el líquido tome un color pardo rojizo o bien hemorrágico franco, la causa principal de ésta puede ser la contaminación durante la toracentesis.

Para poder diferenciar si había sangre previamente en el líquido pleural o bien si éste se contaminó durante la toracentesis, se debe hacer una coloración con Wright y si el líquido era ya sanguinolento los macrófagos tienen cuerpos de hemoglobina en su citoplasma. (Esta toma un color rosado con el colorante). A este respecto una coloración con hematoxilina-eosina puede determinar la presen-

cia de hemosiderina en el citoplasma de los mencionados glóbulos. Puede en este caso usarse la coloración de papanicolaou.

Light encontró que el 15% de los Trasudados tenían recuentos de glóbulos rojos mayores de 10,000 por mm^3 .

Cuando el conteo es mayor de 100,000 glóbulos rojos $\times \text{mm}^3$, se debe sospechar de un traumatismo previo, proceso maligno o bien de una embolia pulmonar. En la tuberculosis se presenta el líquido hemorrágico en un 10 al 50% de los casos - de acuerdo con diferentes autores.

CONTEO DE CELULAS BLANCAS Y RECUENTO DIFERENCIAL:

El número total y conteo diferencial de glóbulos blancos tiene un valor limitado, se ha descrito que valores de glóbulos blancos menores de 1000 $\times \text{mm}^3$ se asocian frecuentemente con trasudados y valores mayores con exudados. La determinación de este parámetro no nos ayuda a diferenciar la etiología del exudado, ya que valores mayores de 1000 glóbulos blancos $\times \text{mm}^3$, se han descrito en derrames Paraneumónicos, pancreatitis, infarto pulmonar, enfermedades de la colágena, tuberculosis, neoplasias, etc.

Es de más utilidad el conteo diferencial ya que el predominio de leucocitos polimorfonucleares nos indica que el líquido es el resultante de un proceso inflamatorio agudo, proceso neumónico, Infarto pulmonar, pancreatitis, etc. El predominio de polimorfonucleares desde luego no excluye la posibilidad de que se trate de un trasudado, una lesión maligna, o bien de una tuberculosis, ya que en esta última se han encontrado polimorfonucleares elevados en un 10% de los casos. También puede verse un aumento de los glóbulos blancos en los Empiemas en donde éstos se degeneran y pierden sus características normales.

En relación con los linfocitos se ha encontrado que solo las lesiones exudativas secundarias a tuberculosis o bien a un proceso neoplásico elevan éstos en un 50% de los pacientes, siendo principalmente linfocitos de la variedad pequeña.

La presencia de eosinofilia es de poca utilidad en el diagnóstico diferencial, y los eosinófilos se ven frecuentemente aumentados en número en neumotorax, procesos inflamatorios virales, procesos de naturaleza idiopática. Los basófilos algunas veces se encuentran elevados, pero se desconoce el significado de la elevación de los mismos.

La importancia de las células mesoteliales será comentada más adelante, ya que éstas pueden confundirse con células neoplásicas.

Debemos mencionar que en el líquido pleural puede existir otro tipo de células como Plasmáticas, macrófagos y células neoplásicas las cuales se describirán más adelante.

Sin embargo es útil recordar que la presencia de células plasmáticas sugieren un diagnóstico de mieloma múltiple. La presencia de células neoplásicas encontradas en el sedimento de líquido pleural oscila entre un 60 a 90%. Sin embargo la ausencia de las células neoplásicas en un líquido no descarta la presencia de un neoplasma ya que el derrame puede ser producido por varios mecanismos tales como: obstrucción linfática, hipoproteinemia, obstrucción bronquial, etc.

Cuando se trata de un proceso neoplásico que afecta directamente la pleura se ha demostrado que es de mayor eficacia diagnóstica la citología del líquido que la biopsia pleural con aguja. Si tres muestras tomadas en diferente época se someten a estudio citológico, se tendrá un diagnóstico positivo en el 90% de los casos. Las últimas muestras tienen un mayor valor diagnóstico porque contienen células más frescas.

FROTES Y CULTIVOS BACTERIOLOGICOS:

Cuando se efectúa una toracentesis diagnóstica el líquido debe someterse a centrifugación y hacer frotes del sedimento y teñirlos con la coloración de gram, Zeel-Nilzen, papanicolaou, Wright. Deberán hacerse cultivos para gérmenes aerobios, anaerobios, para tuberculosis y Hongos. La posibilidad de tener un cultivo positivo es muy baja en el caso particular de la tuberculosis y debido a lo anterior existen autores que no -- justifican su uso.

También se ha difundido y empleado en el diagnóstico de los derrames el bloque celular, hecho del sedimento procesado en Celoidina o Parafina, cortes histológicos del mismo y coloraciones con Hematoxilina-eosina, PAS, G.M.S., Mucina, etc. - con resultados excelentes.

OTRAS TECNICAS DIAGNOSTICAS:

BIOPSIA PLEURAL:

La biopsia pleural se ha empleado para el diagnóstico de las lesiones pleurales especialmente en la actualidad las realizadas con aguja, con las que simultáneamente puede extraerse líquido. La eficacia diagnóstica es mayor en los procesos neoplásicos (40 a 60%) o bien en lesiones infecciosas como la tuberculosis. Sus complicaciones son raras, y la mayoría de las veces sin consecuencias mayores.

VARIAS:

Existen otras técnicas como la biopsia dirigida por Toracoscopía, Pleuroscopía, broncoscopía, Fibra-óptica y Mediastinoscopía.

ASCITIS:

La presencia de líquido en la cavidad abdominal por arriba de cc. se le denomina ascitis. Las causas que la producen son múltiples sumarizándose en el cuadro No.

ASCITIS:

1.- Trasudado (Causas Hidráulicas-osmóticas)

1.1. Lesiones Cardio Vasculares:

- a) Insuficiencia Cardíaca Congestiva (Derecha, Izquierda o ambas)
- b) Pericarditis constrictiva:
 - Obstrucción Vena Cava Superior (Síndrome Vena Cava Superior)
 - Obstrucción Vena Cava Inferior
- c) Trombosis o Tumor de las Venas Hepáticas Post-Sinusoidales (Síndrome de Budd-Chiari)
- d) Fibrosis Centrolobulillar (sin Cirrosis)
- e) Enfermedad Venooclusiva
- f) Obstrucción Presinusoidal de vasos portales:
 - Fibrosis Hepática congénita
 - Trombosis Vena Porta
 - Degeneración Angiomatosa de la vena Porta.
- g) Aumento del riego sanguíneo Esplácneo:
 - Fístulas Arteriovenosas en la red esplácnea (congénitas o adquiridas)
 - Esplenomegalia Tropical

1.2. Expansión Volumen Circulatorio:

- Hipalbuminemia
- Síndrome de Retención Salina
- Persistencia del conducto de Arancio
- Nefrosis

1.3 Lesión Parenquima Hepático:

- Hepatitis Infecciosa (raramente produce ascitis)
- Hepatitis Alcohólica
- Hepatitis Crónica
- Cirrosis (Diferentes tipos)

2.- Exudados:

2.1. Procesos Infecciosos:

- a) Infecciones Bacterianas primarias o Secundarias
- b) Protozoarios: Ameba Histolítica
- c) Esquistosomiasis
- d) Tuberculosis
- e) Infecciones Virales

2.2. Traumáticas:

- a) Hemoperitoneo
- b) Quiloperitoneo
- c) Perforación de víscera Hueca
- d) Cuerpo Extraño

2.3 Irritaciones Secundarias a procesos Inflamatorios – Agudos y Crónicos. Localizados:

- a) Abscesos Subdiafragmáticos
- b) Enfermedad Pélvica Inflamatoria
- c) Pancreatitis
- d) Peritonitis
- e) Infecciones por Hongos.

2.4 Colagenopatías:

- a) Escleroderma

- b) Periarteritis Nodosa
- c) Lupus eritematoso Sistémico

2.5 Neoplasias:

2.5.1. Benignas

- a) Tumores del Ovario (Fibroma, Tecoma, Tumor de Brenner (Síndrome de Meigs))
- b) Leiomiomas Uterinos
- c) Mesoteliomas

2.5.2. Neoplasias Primarias

- a) Mesoteliomas carcinomatoso
- b) Mesotelioma sarcomatoso

2.5.3. Secundarios o Metástasis de Carcinomas Malignos:

- a) Carcinoma de Ovario
- b) Carcinoma Gástrico
- c) Carcinoma de Páncreas
- d) Carcinoma de Vesícula
- e) Carcinoma de Colon
- f) Carcinoma de Endometrio
- g) Linfomas y Leucemias.

2.6 Varios:

- a) Fiebre del Mediterraneo Familiar
- b) Linfoedema
- c) Mixedema
- d) Diálisis Peritoneal
- e) Amiloidosis
- f) I.R.C.

2.7 Idiopáticas.

Los procedimientos diagnósticos para llegar a determinar si es un tránsido o un exudado en la cavidad abdominal son similares a los empleados en la pleura (estudio de la composición química, histo y Citopatología, etc.) Los resultados de estos análisis son casi idénticos, variando desde luego con el agente etiológico.

A continuación se describen los cambios citológicos encontrados en las cavidades Pericárdica, Pleural y Peritoneal.-

CELULAS PRINCIPALES ENCONTRADAS EN LA AUSENCIA DE -

CANCER:

Células mesoteliales, Macrófagos (histiocitos, leucocitos y a menudo otras células benignas). Estas se describen a continuación:

CELULAS MESOTELIALES:

Cuando ocurre un derrame dentro de una de las cavidades pericárdicas, pleurales y peritoneal, se produce una separación de las dos capas constituyentes de las mismas, y como consecuencia las células mesoteliales de revestimiento adoptan una forma cuboidal. En la presencia de un proceso inflamatorio, y algunas veces bajo otras circunstancias la distribución anatómica de las células mesoteliales se halla distorsionada o alterada. Puede haber una proliferación extensa tanto en grosor o espesor, como en profundidad de las mismas, con la formación de estructuras constituidas de varias capas de células mesoteliales (pseudopapillas), así como de senos y canales en continuidad con la superficie de la cavidad. Las células mesoteliales cuboidales resultantes de proliferación o no, se descaman de la superficie, acumulándose, o aún proliferan dentro de las cavidades corporales, antes de ser eliminadas.

Cuando las células mesoteliales son raspadas de la superficie de la pleura o del peritoneo de la cavidad abdominal ellas aparecen formando conglomerados celulares en forma de sábanas constituidas por células poligonales fuertemente adheridas las unas a las otras (Fig.); cada célula mesotelial tiene aproximadamente 20-micras de diámetro, con un citoplasma eosinófilo o cianófilo, con borde neto y bien demarcado; y con un núcleo generalmente localizado en el centro de las células. El núcleo es de forma redonda u oval, uniforme, y se halla demarcado del citoplasma, conteniendo un nucleolo o cromocentro único centralmente colocado. La cromatina es fina, homogénea y uniformemente distribuida. La membrana nuclear es fina, uniforme y ocasionalmente puede aparecer un pliegue en la misma.

Las células mesoteliales que están nadando o flotando libremente en los líquidos pueden encontrarse solas o en grupos. Estudios basados en la microscopía electrónica han demostrado que varias de las células que se piensan con el microscopio óptico que son mesoteliales, son en realidad macrófagos que se hallan libremente flotando en los mencionados líquidos. Las guías generales para la identificación de las células mesoteliales se dan a continuación.

Las células mesoteliales que se encuentran libres en las cavidades corporales son usualmente redondas u ovales y miden entre 10 a 20 micras de diámetro. El citoplasma es cianófilo o eosinófilo pálido, es homogéneo y es bien definido. Spriggs y Meek puntualizaron que las células mesoteliales que se encuentran libres flotando en los derrames poseen un borde citoplásmico estrecho en cepillo, el cual puede ser observado tanto con el microscopio de luz como con el microscopio electrónico. Con el microscopio de luz las células mesoteliales a menudo muestran una condensación citoplásmica rodeada de una membrana celular, la cual probablemente corresponde a un ribete en cepillo pobemente preservado.

Los núcleos de las células mesoteliales que se encuentran nadando libremente en el líquido son grandes y ocupan cerca de la mitad del diámetro celular. El núcleo usualmente se halla centralmente colocado dentro de la célula. Las características morfológicas del núcleo son de importancia diagnóstica. La membrana nuclear es prominente. La red de cromatina es muy fina e inconspicua, homogénea, regularmente distribuida, con uno que otro cromocentro bien definido, y ocasionalmente uno o dos nucleolos. En las pacientes de sexo femenino ocasionalmente puede encontrarse la cromatina sexual.

Las células mesoteliales en los líquidos se pueden identificar rápidamente en grupos. Los grupos pueden ser grandes y

compuestos por varias docenas de células, y más a menudo constituidos por pequeños números de las mismas. En general los grupos de células mesoteliales son planos y consisten de una sola capa de células uniformes bien adheridas la una a la otra. Lo uniforme de los núcleos, dentro del grupo habla fuertemente a favor del origen mesotelial de la célula aunque los detalles de la estructura nuclear no estén bien definidos. En los grupos pequeños, las células mesoteliales a menudo se distorsionan moldeándose las unas a las otras a nivel de su superficie de contacto. Algunas células mesoteliales adyacentes moldeadas pueden dar la apariencia de estar separadas las unas de las otras por espacios claros, que algunas veces se refieren como "ventanas" (ventanas entre células).

La naturaleza de este espacio claro no es definitivamente conocida, pero puede representar estructuras celulares, tales como microvellos, observados en las células mesoteliales con el microscopio electrónico. Los grupos aplanados pueden contener dos, tres, cuatro, etc. o más células, las cuales algunas veces pueden encontrarse dispuestas formando cadenas pequeñas. El aspecto nuclear es esencialmente similar al de las células obtenidas por raspado de los tejidos. Ocasionalmente los núcleos de las células mesoteliales se tiñen más con la hematoxilina, especialmente en líquidos que han estado acumulados por largo tiempo. La estructura nuclear en estas últimas células no puede ser estudiada por estar degenerada, pero se identifican como células mesoteliales debido a que el tamaño y la configuración nuclear son comparables con aquellas células mesoteliales que se hallan mejor preservadas. Las células mesoteliales pueden también formar grupos mucho más grandes, aunque en estas estructuras llamadas "monocapas tisulares", por su semejanza a lo observado en cultivos de tejido, las células no se encuentran fuertemente adheridas las unas a las otras. Dichos grupos celulares a menudo ocurren como consecuencia de la proliferación anormal de las células mesoteliales de superficie, tales como la observada en la figura 1 y por consiguiente pueden mostrar evidencia de síntesis proteica en la forma de nucleolos que se identifican muy fácilmen-

te como simples o múltiples. La identificación de tales células como de origen mesotelial se basa principalmente en la uniformidad del tamaño nuclear y en la poca o ninguna variación de la estructura nuclear. A veces las células mesoteliales forman estructuras papilares o bien rosetas caracterizadas por estar constituidas por núcleos uniformes y pequeños. Estos difieren de estructuras arquitecturales celulares similares que se originan en tumores de naturaleza maligna. Existe evidencia excelente de que las células mesoteliales son capaces de multiplicarse mientras se encuentran flotando libremente en los derrames. Las figuras mitóticas son usualmente de configuración normal, pero en raras ocasiones son atípicas. Una distribución de célula a célula en la que una célula mesotelial parece que fuera fagocitada por otra puede ocurrir, aunque esto es más comúnmente observado en los macrófagos.

En la ausencia de una fijación apropiada, las células mesoteliales pueden aparecer balonadas con pérdida de los detalles de la estructura nuclear haciendo su identificación difícil.

COLORACIONES TINTORIALES ESPECIALES EN LA IDENTIFICACION DE LAS CELULAS MESOTELIALES.

Nathan Handerfut Foot, examinó la especificidad de la reacción del PAS (ácido peryódico de Schiff) en relación con la célula mesotelial. El encontró como lo hizo Ceellen que el citoplasma de la mayoría de las células mesoteliales contiene gránulos o masas PAS positivos concentrados en la periferia del citoplasma y representan probablemente mucopolisacáridos. Aunque el citoplasma de algunas de las células neoplásicas también tomó el colorante, el color en las mismas es difuso y no se halla confinado a gránulos o masas característicos de las células mesoteliales normales. Foot recomendó la coloración de Nowry para el diagnóstico diferencial entre células mesoteliales y neoplásicas.

Mavrommatis, usando la coloración de Mowry confirmó las observaciones de Foot, pero sugirió que se tuviera precaución en la interpretación de los resultados. Pfitzer usando la coloración de Alcian PAS, observó unos gránulos brillantes color escarlata en las células mesoteliales benignas (y en células de un mesotelioma maligno) y también en las de otras neoplasias malignas. Pfitzer negó cualquier valor diagnóstico con la técnica del PAS. En la experiencia de Koss el método de PAS raramente es de ayuda diagnóstica en una situación morfológica crítica. De uso corriente es la coloración de Mucina, tales como la mucicarmina. Los gránulos positivos de mucicarmina nunca han sido observados en células mesoteliales, pero sí en células neoplásicas de un adenocarcinoma. Una coloración de mucicarmina apropiadamente controlada indica invariablemente metástasis de un carcinoma productor de moco. Marsan y Cayphas usando una batería de coloraciones pudieron observar aspectos citoquímicos para identificar la célula mesotelial con exactitud.

MACROFAGOS

Estudios recientes realizados con el microscopio electrónico de líquidos han demostrado que varias células clasificadas anteriormente como células mesoteliales pertenecen a la familia de los macrófagos. La configuración de superficie de los dos tipos celulares con el electromicroscopio muestran diferencias de grado mayor. Las células mesoteliales están caracterizadas por poseer microvellos cortos o bien una mezcla de microvellos con prolongaciones de superficie; estas últimas manifiestas y visibles sobre todo en células viejas. Los macrófagos tienen una configuración de superficie muy característica, manifiesta en la membrana celular que forma pliegues. Las células mesoteliales contienen algunos lisosomas, pero ellas no tienen un aparato lisosómico elaborado como el que tienen los macrófagos. Deberá recordarse que de acuerdo con la información general el origen del macrófago tiene lugar en la médula ósea y representa un monocito transformado. Sin embargo, no puede descartarse que ocasionalmente las células mesotelia-

les puedan adquirir propiedades fagocíticas y aspectos morfológicos que hacen que la diferenciación entre los dos tipos celulares sea extremadamente difícil con el microscopio de luz. Efrati y Nir observaron cambios ultraestructurales en los derrames pleurales, pericárdicos y peritoneales que ellos interpretaron como evidencia de una transición entre las células mesoteliales y los macrófagos. Estas informaciones requieren mayor investigación para poder ser confirmadas, debido a que los criterios con el microscopio de luz en la identificación de ambos tipos celulares no fue dado. Sin embargo, en estudios realizados con enzimas hidrolíticas tales como la fosfatasa ácida, hallaron en mostrar algunas diferencias entre los dos tipos celulares; hallazgos también confirmados por Raftery.

En los derrames los macrófagos aparecen como células mononucleares similares en tamaño al de una célula mesotelial (10 a 20 micras en diámetro), ellos usualmente se encuentran solos o a veces formando grupos laxos y nunca muestran moldeamiento del citoplasma. Los macrófagos están caracterizados por poseer un citoplasma espumoso lleno con vacuolas pequeñas y con un borde celular fino, impreciso y poco definido; en contraste con el borde citoplasmico bien definido la célula mesotelial. Los núcleos de los macrófagos usualmente se hallan situados en la periferia de las células, son redondos o en forma de riñón y algunas veces se tiñen mucho más densos que el núcleo de las células mesoteliales. Aspectos morfológicos similares pueden ser observados en ambos tipos celulares. La configuración nuclear o las propiedades de coloración son de un valor limitado en la separación de los macrófagos de las células mesoteliales.

El citoplasma del macrófago puede encontrarse marcadamente distendido por vacuolas grandes. No está claro si tales cambios también pueden ocurrir en las células mesoteliales. Pueden haber macrófagos Bi y multinucleados. Estos últimos son

grandes y no difieren en ninguna forma de las células gigantes de tipo Langhans, de tipo Touton, o bien de otras células multinucleadas. Ellos pueden ocurrir espontáneamente, pero usualmente se encuentran en líquidos después de la introducción de material extraño durante cirugía o bien otro tipo de estímulo tal como la radioterapia.

La actividad fagocítica y la actividad lisosómica son funciones características de los macrófagos. Estos aspectos pueden ser usados para la identificación de estas células con el microscopio de luz. La fagocitosis por los macrófagos o la presencia de las partículas fagocitadas puede ser observada con facilidad. El uso de coloraciones para hierro puede demostrar partículas fagocitadas de hemosiderina. Tinciones para enzimas tales como la fosfatasa ácida puede demostrar evidencia de la actividad lisosómica intensa de estas células. Normalmente ninguna de estas funciones es observada en las células mesoteliales. Bakalos y colaboradores indicaron el uso del Sudan negro-B para la identificación positiva de macrófagos y otros tipos celulares de la serie fagocítica.

Los macrófagos en los derrames pueden también ser identificados por coloraciones supravitales como: el rojo neutro o el verde Janus de acuerdo con Hazar y Ruth y Honkis. El método permite la diferenciación entre leucocitos y macrófagos que toman el colorante y las células mesoteliales y células neoplásicas que no lo hacen.

Es debatible si el macrófago puede sufrir división mitótica en los derrames. Ocasionalmente uno puede observar una figura mitótica, la cual puede reflejar una división de un macrófago. En el pasado se ha pensado que la presencia de macrófagos reflejan un proceso inflamatorio crónico. La evidencia actual sugiere fuertemente que los macrófagos son células ubíquicas, las cuales aparecen en los derrames no solamente como consecuencia de una inflamación, sino también en la presencia de cáncer y presumiblemente bajo otras circunstancias.

La relación entre el macrófago y las células cancerosas - se discute más adelante. Puede argumentarse que la diferenciación entre los macrófagos y las células mesoteliales puede llevarse a cabo con dificultad con el microscopio de luz corriente y es de poca o ninguna importancia práctica. Sin embargo las observaciones citadas anteriormente pueden darnos una nueva luz acerca de la naturaleza de algunas anomalías observadas en líquidos, las que fueron en el pasado atribuidas a alteraciones en las células mesoteliales.

LEUCOCITOS

Los leucocitos en los derrames son extremadamente comunes. En caso de derrames de larga duración, los linfocitos pueden ser predominantes. Ellos son numerosos, y si especialmente no se encuentran otros leucocitos, existe la posibilidad de tratarse de una Tuberculosis, Leucemia linfocítica crónica o Linfosarcoma bien diferenciado. Es posible estudiar la distribución de los linfocitos B y T en los derrames. El significado de la presencia de éstos en relación con el cáncer se discutirá más adelante.

Los neutrófilos polimorfonucleares invariablemente indican un proceso inflamatorio, el cual desde luego puede estar asociado con el cáncer. Los leucocitos eosinófilos pueden verse en los derrames pleurales eosinófilos y en una variedad de procesos inflamatorios. Los eosinófilos no son comunes en tuberculosis, y raramente se ven en derrames en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Las células plasmáticas pueden encontrarse en procesos inflamatorios crónicos, en el mieloma múltiple y en la enfermedad de Hodgkin. En la presencia de un proceso inflamatorio se verá el diagnóstico de cáncer no debe de ser hecho, a no ser de que exista una evidencia irrefutable de la existencia de células neoplásicas malignas.

OTRAS CELULAS BENIGNAS ENCONTRADAS EN LOS DERRAMES:

Células similares a los miocitos de anisokoff con su núcleo central característico y su barra de cromatina, de la que irradian numerosos procesos laterales cortos han sido notados en algunos casos de derrame pleural de naturaleza desconocida y de larga evolución. Células hepáticas solas o en grupos pueden encontrarse si este órgano se penetra accidentalmente con la aguja y se aspira la cavidad pleural. La identificación es fácil debido al tamaño de las células y a su citoplasma abundante, finamente vacuolado, con uno o dos núcleos grandes. Característicamente presentan bilis intracitoplásica en grupos pequeños de un color verde oscuro, la que es fácil de identificar sobre todo en preparaciones hechas en fresco. En preparaciones fijadas (formol-alcohol) la bilis forma masas amorfas.

La identificación rápida de células ciliadas indica el origen respiratorio de las mismas, así como también la presencia de macrófagos con carbón presente en su citoplasma; ambos tipos de células son el resultado de perforación traumática del parénquima pulmonar, o bien puede sugerir otras dos posibilidades diagnósticas como lo son: la presencia de una fistula bronquial o bien un teratoma mediastínico o pulmonar.

Las células escamosas, las células adiposas y el músculo esquelético estriado se originan en la epidermis, tejido celular subcutáneo y músculo respectivamente. No tienen ningún significado excepto por recordar el origen de los mismos.

PATRONES CELULARES EN VARIAS ENFERMEDADES NO CANCEROSAS

Patrones celulares y su interpretación en los derrames crónicos.

Sin tomar en consideración la causa, los derrames de larga evolución a menudo se hallan caracterizados por contener un acúmulo de células pobremente preservadas de tipo mesotelial y de macrófagos, los cuales no siempre pueden ser identificados con precisión y a menudo son numerosos y aumentados de tamaño. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes a los cuales se les hace la primera punción, la cual puede dar células mesoteliales hinchadas, aumentadas de tamaño con núcleo hipercromático.

Es posible que tales células mesoteliales sean células muertas o bien sean células ya adultas, y que su aumento de tamaño se deba a la pérdida de la permeabilidad selectiva de la membrana celular. En algunas de tales circunstancias un error diagnóstico de cáncer puede ser hecho si la historia clínica no se toma en consideración.

En material bien preparado y fijado, y que no se halla manipulado demasiado en el laboratorio, estas alteraciones son fáciles de interpretar, dando por lo tanto menor número de errores diagnósticos de cáncer.

A pesar de ello, por razones que todavía no están claras, las células mesoteliales y los macrófagos pueden asumir una apariencia muy anormal que hace su diferenciación de tumores metastásicos muy difícil. Estas anormalidades pueden afectar a células individuales ó a grupos de células, pero afortunadamente son muy raras.

Como una regla para recordar en forma fácil, la asociación de células cancerosas con un proceso inflamatorio severo en un derrame es raro, y su presencia usualmente indica la perforación de una viscera ya por un proceso benigno ó maligno, el cual resulta en una situación clínica crítica. Así si se sospecha de cáncer, pero el líquido extraído muestra evidencia

de un proceso inflamatorio agudo o crónico, es recomendable interpretarlo con precaución y con el conocimiento preciso de la situación clínica del paciente.

La historia clínica es de importancia capital al evaluar los especímenes líquidos, y si existe la menor sospecha de que las células anormales puedan ser benignas, el diagnóstico de cáncer no deberá ser hecho. Lo anterior se debe a que si a un paciente se le hace un diagnóstico erróneo de carcinoma metastásico hacia una cavidad, puede privársele de un tratamiento efectivo de una enfermedad no neoplásica.

Son generalmente de ayuda para evitar errores diagnósticos especialmente en el cáncer los hechos siguientes:

- 1 - Una historia clínica precisa y adecuada
- 2 - Determinación de las proteínas. Si las proteínas son menores de 3 gramos por ciento la presencia de cáncer es menos probable, que si el valor de las proteínas es mayor de 3 gramos por ciento.
- 3 - El diagnóstico citológico de cáncer en derrames no deberá hacerse si:
 - a - la morfología de las células no es óptima; si las células y el tamaño de los núcleos es monótomo y se encuentran dentro de los límites de lo normal (hasta 20 micras de diámetro).
 - b - El núcleo no aparece lo suficientemente aumentado de tamaño en relación con la célula.
 - c - Si no hay anormalidades estructurales obvias; o si existe evidencia de un proceso inflamatorio extenso con la presencia de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y necrosis celular.

Ocasionalmente los problemas diagnósticos se resuelven cuando se hace la segunda punción, ya sea de la cavidad pleural, pericárdica, o peritoneal; ya que el líquido extraído mostrará la morfología de las células con mejores ventajas para su examen.

La disponibilidad de un material bien fijado y preparaciones técnicas satisfactorias es particularmente útil en este tipo de situaciones que dan problemas en el diagnóstico. La mayoría de los errores se suscitan debido al examen del material técnicamente inadecuado, tales como frotes gruesos, frotes marcadamente teñidos; pobemente preparados; preparaciones con papel de filtro pobemente teñidas; o bien evidencia inadecuada de alteraciones celulares. Cuando se estudian bloques celulares deberá hacerse énfasis que en el material celular con el que se hacen los bloques celulares para preparaciones con parafina pueden haber artefactos en la configuración celular, tales como agrupamientos que pueden ser altamente sugestivos de neoplasia lo que puede conducir a cometer errores.

ENFERMEDADES ESPECIFICAS NO NEOPLASICAS ASOCIADAS CON DERRAME:

HIPOPROTEINEMIA:

Los niveles bajos de proteína en la sangre pueden causar acumulaciones de líquido en todas las cavidades del cuerpo humano y edema generalizado (Anasarca). Las causas de hipoproteinemia son varias y comprenden mal nutrición y una gran gama de enfermedades de tipo renal (pérdida de globulina).

En estas situaciones los líquidos pueden ser ocasionalmente remitidos al laboratorio para examen citológico. Estos son trasudados clásicos con bajo contenido protéico, y bajo contenido celular, y no causan ningún problema en el diagnóstico.

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA:

Es tal vez la causa más común de derrame pleural de tipo crónico no debido a cáncer. La acumulación de líquido pericárdico y líquido ascítico también puede ocurrir en esta situación. Aunque es frecuente puntualizar que la cavidad pleural derecha es la más comúnmente afectada, en la experiencia de Koss la distribución de los derrames ocurre por igual en ambas cavidades pleurales. Los líquidos comúnmente tienen un contenido proteico bajo con células en número escaso, de aquí que se clasifiquen como trastudado. Estas células raramente causan un dilema diagnóstico particular, excepto en un paciente ocasional de insuficiencia cardíaca asociada con cambios inflamatorios en donde se observan numerosos leucocitos polimorfonucleares; o bien en aquellos casos en que existen en el líquido macrófagos pobemente preservados y células mesoteliales en sábanas, o bien en grupos. La insuficiencia cardíaca en la enfermedad reumática es la responsable más común de tales hallazgos, pero observaciones similares pueden hacerse en insuficiencias cardíacas asociadas con neumonía o infarto pulmonar. El lector se remite a las discusiones generales de este tipo de problemas para la interpretación de este tipo de material.

DERRAME PLEURAL EN INFARTO PULMONAR:

La embolización de las arterias pulmonares no necesariamente va asociada con infarto pulmonar. El infarto agudo tampoco produce usualmente un derrame inmediato, pero puede llevarse a cabo la reacción pleural y como consecuencia de ello resultar en un derrame pleural crónico; el cual puede ser drenado para alivio del paciente, o bien con fines diagnósticos. Es evidente al observar la figura 6, que en tales fluidos existe proliferación de células mesoteliales, a veces muy marcada y ocasionar problemas diagnósticos mayores, si se observan células mesoteliales formando sábanas o bien grupos.

PROCESOS INFLAMATORIOS:

PROCESOS INFLAMATORIOS AGUDOS:

La neumonía bacteriana aguda, los abscesos pulmonares, la pleuresia aguda; la pericarditis; la peritonitis y estados post-quirúrgicos están fuertemente asociados con acúmulos de líquidos en una o más cavidades del organismo. Tales líquidos raramente presentan un problema diagnóstico, debido a que ellos se encuentran constituidos de un exudado purulento, conteniendo numerosos leucocitos polimorfonucleares y material necrótico.

Como se ha mencionado previamente, no es prudente hacer un diagnóstico de cáncer bajo estas circunstancias, excepto en la presencia de células neoplásicas. La población celular en éstas difiere de los procesos virales, los derrames pleurales contienen un predominio de linfocitos y macrófagos (histiocitos).

PROCESOS INFLAMATORIOS CRONICOS:

La neumonía crónica, pericarditis y peritonitis de varias causas pueden ser responsables del acúmulo de líquidos en las cavidades del organismo. La interpretación citológica de éstos, pueden causar una mayoría de las dificultades principales en el diagnóstico diferencial arriba mencionado; el ejemplo clásico lo es la tuberculosis.

DERRAMES EN TUBERCULOSIS:

El derrame pleural en la tuberculosis ya sea que la pleura esté o no envuelta por el proceso infeccioso está caracterizado por un predominio de linfocitos. Pocos macrófagos o células mesoteliales se hallan presentes en el exudado. El diagnóstico-diferencial comprende las leucemias linfocíticas crónicas y los

linfomas bien diferenciados y en pocas ocasiones la neumonía viral.

El envolvimiento directo de las cavidades del organismo por el bacilo tuberculoso (pleuresía, pericarditis, peritonitis tuberculosa) puede resultar en un problema diagnóstico debido a una mar cada proliferación de células mesoteliales en grupos o bien en sábanas, varias de las cuales pueden asumir una configuración papilar. La presencia de células inflamatorias abundantes y la necrosis pueden poner en alerta a un observador con experiencia para no cometer el diagnóstico erróneo de cáncer en un exudado de este tipo.

En general, el diagnóstico específico de tuberculosis no puede ser hecho en base a la citología del líquido. La presencia de células de Langhans no es específico. En biopsia los granulomas pueden observarse en la pleura o en peritoneo, la cual es una forma de estudiar al paciente. Los estudios microbiológicos de los fluidos usualmente dan resultados limitados de acuerdo con Story y colaboradores.

PROCESOS INFLAMATORIOS CRONICOS NO ESPECIFICOS:

Pueden ocasionalmente producir anomalías mayores de las células mesoteliales tales como, fagocitosis, y en ocasiones figuras mitóticas anormales. Bajo estas circunstancias un diagnóstico erróneo de cáncer puede cometerse con suma facilidad. Afortunadamente tales situaciones clínicas son extremadamente raras y el diagnóstico citológico no se correlaciona con la historia y el curso clínico de la enfermedad.

DERRAME PLEURAL EOSINOFILO:

La etiología exacta de este grupo de enfermedades pobremente definidas todavía no se comprende. Hay falta de acuerdo

universal en relación de cuando un derrame debe ser designado como tal. La mayoría de autores están de acuerdo en que la presencia de un diez por ciento o más de eosinófilos en un exudado de esta naturaleza, es un criterio para clasificarlo en esta categoría; algunos elevan este porcentaje hasta un 50 por ciento. En la experiencia de Koss la presencia de un 10 por ciento es suficiente para hacer el mencionado diagnóstico. Un número de enfermedades incluyendo Alergias, hipersensibilidad a drogas, trauma en tórax, se han implicado como responsables de los derrames pleurales eosinófilas. Sin embargo, en una proporción sustancial de tales pacientes, no existe evidencia clara de un factor sensibilizante el cual puede ser identificado, como responsable del mismo; y el término derrame pleural eosinófilo idiopático ha sido preconizado por algunos autores para designar a los mismos. La eosinofilia síncrena en la sangre periférica es rara, y de aquí que el derrame pleural refleja un evento local confinado a la pleura. Kokkola y Valta estudiaron 78 pacientes con derrame pleural contenido 10 por ciento o más de eosinófilos. En 42 pacientes el derrame fue designado como idiopático (no asociado con ninguna otra enfermedad) 16 pacientes tenían alguna forma de una colagenopatía mal definida, no confirmada por los datos clínicos; 6 pacientes tenían cáncer y 14 pacientes eran tuberculosos.

De interés particular es el derrame eosinofílico idiopático pleural. Generalmente unilateral; aunque se han reportado casos de derrame bilateral. No es raro observar este tipo de derrame en gente joven, por otro lado personas aparentemente sanas solamente con el mencionado derrame se quejan de dolor, probablemente relacionado con el acúmulo de líquido pleural. Ocasionalmente la enfermedad es de tipo severo y puede occasionar al paciente problema debido a la disnea. Veress, Schreiber y Koss revisaron los datos en 30 pacientes con derrames pleurales eosinofílicos observados en el Hospital Montefiori, desde mayo de 1974 a enero de 1977 hubo 11 pacientes por debajo de =

CUADRO No. 1

RESUMEN DE ALGUNOS EXAMENES DE LABORATORIO
EN 30 PACIENTES CON DERRAME PLEURAL EOSINOFILO.

| | Variación | Promedio | Variación | Promedio |
|---------------------------------|-----------|----------|-------------|--------------|
| Eosinófilos (%) | 0 - 50 | 7.17 | 12 - 85 | 38 (N=43) |
| Linfocitos (%) | 7 - 48 | 20.2 | 5 - 73 | 34 (N=43) |
| Total de Proteína grs 8 / de | 5.2-8.3 | 6.9 | 2 - 59 | 4.19(N=33) |
| LDH I M | 124-1240 | 331 | 71 -600 | 26.7 (N=32) |
| Gravedad Específica | | | 1.016-1.037 | 1.027 (N=16) |

la edad de 50 años y 19 pacientes por arriba de los 50 años; reflejando la población hospitalaria de este centro. Seis pacientes tenían historia pasada de cáncer, 4 pacientes historia de asma y 8 pacientes de trauma torácico. Los datos observados en estos pacientes se dan en la tabla

En este cuadro puede observarse que la eosinofilia puede acompañarse de linfocitosis. Los líquidos tienen una densidad alta y un alto contenido protéico indicándonos que eran exudados. La actividad de deshidrogenasa láctica se encontró dentro los límites normales en contraste con los pacientes con cáncer. Los hallazgos en líquido pleural no se correlacionaban con los datos en la sangre periférica. Solamente 4 de los 30 pacientes tenían eosinofilia en la sangre de un 10 por ciento o más.

Al hacer el estudio citológico del sedimento de tales derrames lo importante es la presencia de abundantes eosinófilos acompañados de linfocitos, células mesoteliales escasas; estas últimas algunas veces pueden ser atípicas; macrófagos y ocasionalmente células plasmáticas. Las biopsias pleurales muestran fibrosis. O bien inflamación crónica con depósito de fibrina. Los eosinófilos pueden también observarse en un 25 por ciento de todas las biopsias pleurales.

Es importante hacer notar que a pesar de desconocerse la etiología y la patogenesia de los derrames pleurales a eosinófilos, éstos usualmente se delimitan solos, y tienen un pronóstico excelente, aunque su curso puede algunas veces ser prolongado tardando hasta 2 años. 28 casos de 30 pacientes estudiados en el Hospital Montefiori tenían un seguimiento adecuado. De éstos 6 pacientes murieron de infarto cardíaco. En los 22 pacientes restantes incluyendo 6 pacientes con historia pasada de cáncer, el derrame se resolvió solo sin ningún tratamiento específico.

CIRROSIS DEL HIGADO:

La investigación citológica del líquido ascítico en pacientes con insuficiencia hepática es a menudo de una importancia clínica diagnóstica crucial. El diagnóstico clínico diferencial usualmente comprende cirrosis del hígado y varias formas de tumores hepáticos primarios o metastásicos. En la mayoría de los pacientes el líquido ascítico en la cirrosis del hígado no presenta un problema diagnóstico. La población celular se identifica claramente como células mesoteliales o macrófagos, y no hay un componente inflamatorio. Ocasionalmente sin embargo, existe marcada proliferación de células mesoteliales bajo la forma de estructuras papilares.

En la presencia de una cirrosis hepática activa con necrosis e ictericia, pueden encontrarse células mesoteliales muy atípicas formando grupos. Pueden observarse formaciones papilares o bien rosetas de células mesoteliales, acompañadas por hipercromasia nuclear y ligero aumento de tamaño de los núcleos. Tales grupos celulares a veces están acompañados de macrófagos multinucleados que pueden sugerir a un observador sin experiencia la presencia de células gigantes neoplásicas. En la realidad, la presencia de tales macrófagos es de lo más raro en pacientes con cáncer no tratados; evidencia que deberá ser tomada en cuenta para poder llegar a determinar la naturaleza benigna de la lesión. El núcleo de la célula mesotelial aunque no se encuentra aumentado de tamaño y es hipercromático, generalmente tiene una apariencia monótona, son uniformes en tamaño, lo que sugiere un diagnóstico de la naturaleza benigna de los mismos.

Ocasionalmente en una cirrosis muy activa, con extensa necrosis asociada con ictericia clínica, pueden encontrarse células aisladas con alteraciones marcadas de las mismas. Algunas de estas células parecen ser de origen mesotelial y tienen un nucleo grande, mientras que otras son grandes y tienen un núcleo grande obscuro.

Actualmente se cree que por lo menos las células grandes de este tipo representan células necróticas del parénquima hepático, aunque no existe una forma de probar que las mismas se hallan originado en el hígado. Deberá hacerse énfasis que algunos de los núcleos más difíciles de examinar tienen en realidad poco en su estructura interna que sugieran un patrón cromático anormal. Ellos son núcleos únicamente hinchados y oscuros. Sin embargo, lo anterior únicamente nos da una estimación limitada de la naturaleza de la lesión, ya que algunas veces es difícil tomar una decisión diagnóstica en tales circunstancias, las cuales afortunadamente son raras.

ENFERMEDADES RENALES:

Es muy raro encontrar enfermedades renales asociadas con derrames en las que tengan que hacerse estudios citológicos de los mismos. Sin embargo, existen como por ejemplo en la hipoproteinemia, en la uremia y en los casos de diálisis.

Uremia:

La pericarditis urémica, ha sido reconocida por largo tiempo como un cuadro terminal de la uremia y por ende de la enfermedad renal. La citología de la pericarditis urémica es desconocida debido a que el líquido acumulado virtualmente nunca se aspira. En ocasiones puede desarrollarse una pleuresía urémica y el líquido pleural puede contener numerosas células mesoteliales atípicas. En casos excepcionales tales como el ilustrado en la figura 11 pueden encontrarse células mesoteliales anormales mono y multinucleadas, ocasionalmente con núcleo marcadamente aumentado de tamaño múltiple, con nucleolo en forma irregular.

Estas células fueron clasificadas como malignas, pero el estudio post-mortem demostró solo proliferación anormal

de las células mesoteliales. Mientras este caso es excepcional, tales errores debido a proliferación anormal de células mesoteliales pueden ocurrir en pacientes urémicos y por consiguiente deben ser llevados en mente para su interpretación adecuada.

Ascitis secundaria a diálisis:

Algunos pacientes que han tenido con diálisis peritoneal o Hemodialisis, desarrollan frecuentemente una acumulación crónica intratable de líquido ascítico. En 7 casos de ascitis producida por diálisis personalmente estudiada por Koss la única observación citológica notable fue la presencia de eritrofagocitosis. No se sabe por qué mecanismo los glóbulos rojos se sensibilizan y son fagocitados con células mesoteliales o bien macrófagos. Las biopsias del peritoneo en la ascitis producida por diálisis revelan peritonitis finrionosa con ligera o moderada proliferación de células-mesoteliales.

ENFERMEDADES DEL COLAGENO:

Los derrames pleurales y ocasionalmente la ascitis no son comunes en el grupo pobemente definido de enfermedades que tienen como cambios comunes lesionar los tejidos derivados del mesénquima embrionario. La necrosis de los pequeños vasos sanguíneos y los cambios inflamatorios perivasculares son algunos de los denominadores morfológicos comunes de estos grupos de desórdenes, los cuales tienen por otro lado manifestaciones clínicas diferentes.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:

El hallazgo de un núcleo degenerado de un leucocito fagocitado por otro leucocito o sea la llamada célula del Lupus eritematoso, (células L. E), es con excepción de algunos cambios similares inducidos por drogas virtualmente patognomónico de esta enfermedad.

Tales células pueden ser producidas *in vitro*, incubando sangre del paciente a 37°, por lo tanto no es sorprendente que en los derrames hechos bajo condiciones óptimas de incubación aparezcan células L. E. Tales células han sido observadas en líquido pleural, ascítico, y fluidos sinoviales de pacientes con lupus eritematoso. Kaplan y colaboradores reportaron la presencia de células L. E. en líquido pleural de pacientes ancianos con lupus inducidos por procainamida hidroclorohidraca.

Kelley y colaboradores descubrieron células grandes atípicas similares a células plasmáticas en líquidos pleurales en 8 de 10 pacientes con lupus sistémico, estos autores consideraron estas células como de un significado importante en el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Carr y colaboradores puntualizaron que en la mayoría de los pacientes con lupus, los derrames pleurales tienen un alto contenido de proteína por arriba de 3 gramos por ciento y un contenido de glucosa de más de 55 miligramos por cien mililitros. Este último hallazgo sirve para distinguirlo del derrame de la artritis reumatoidea, donde el derrame pleural usualmente tiene niveles de glucosa menores de 20 miligramos por ciento.

ARTRITIS REUMATOIDEA:

En 1968 Nosanchuk y Naylor describieron un cuadro citológico característico en derrame pleural en 5 de 10 pacientes con artritis Reumatoidea. El aspecto principal de los frotos en estos pacientes están constituidos por un material particularmente amorfó, granular o bien por detritus de varios tipos. El material es algunas veces eosinofílico, otras veces cianofílico y a veces se tiñe de verde con la técnica de papanicolaou. Dentro de este fondo del frote hay células elonga-

das similares a los fibroblastos, (células epiteloides) y numerosas células multinucleadas, a menudo elongadas, células gigantes y leucocitos degenerados. La combinación de detritus, células fusiformes, células gigantes multinucleadas en líquidos es patognomónico de artritis reumatoidea. El origen de esta célula es de los nódulos reumatoideos envolviendo la cavidad pleural. El material granular se origina en el tejido necrótico del nódulo. Las células fusiformes y gigantes se originan en las células epiteloides que característicamente forman las "empalizadas" que recubren la parte periférica de los nódulos reumatoideos. Es notorio que el contenido de glucosa en los líquidos mostrando este aspecto citológico es generalmente por debajo de 20 miligramos por cien mililitros.

Deberá también indicarse que los hallazgos característicos están presentes solamente en aquellos pacientes cuyas pleuras contienen nódulos reumatoideos. Los pacientes con artritis reumatoidea también pueden desarrollar derrames pleurales, que no muestran este aspecto citológico extremadamente característico.

Boddington y colaboradores puntualizaron que el derrame asociado con artritis reumatoidea ocurre más a menudo en hombres y que puede ocurrir durante cualquier tiempo en el curso de la enfermedad primaria y aún como primera manifestación de la enfermedad.

Estos autores puntualizaron que la presencia de material amorfó solamente, es también diagnóstico de derrame reumatoideo. Ellos también reportaron que el material amorfó se hacía fluorescente con antisuero antiglobulina gamma, reacción que no fue observada en los líquidos control.

ESCLERODERMA:

Las células mesoteliales en la Escleroderma son marcadamente hipercromáticas, los núcleos aumentados de tamaño. En un paciente

estudiado por Koss el origen de las células no pudo ser determinado a pesar de que se hicieron estudios de las células de revestimiento del peritoneo.

ANORMALIDADES CITOLOGICAS MISCELANEAS.

EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA:

El efecto agudo de la radiación en las células mesoteliales no ha sido extensamente estudiado. Se observa aumento de tamaño y vacuolización de las células mesoteliales en líquidos después de la instilación de fósforo radioactivo (fósforo 32).

La presencia de células mesoteliales de forma anormal con marcada hipercromasia nuclear y distorsión se observó en un paciente que recibió 5 mil rads al abdomen por un Leiomi sarcoma inoperable del Duodeno. Dos años después de este tratamiento el paciente murió con ictericia y Ascitis considerable. A la autopsia no se encontró tumor, pero las células mesoteliales de revestimiento peritoneal eran histológicamente anormales, mientras que las células hepáticas mostraban necrosis, posiblemente como resultado tardío de la radiación.

AMILOIDOSIS:

En un caso de Amiloidosis generalizada, Koss encontró grupos de células mesoteliales o bien de macrófagos que tenían un patrón marcadamente anormal de la cromatina con nucleolo prominente. La diferenciación de tales células de las neoplásicas es difícil.

ENDOMETRIOSIS:

En una paciente con Endometriosis del pulmón y de la pleura diagnosticada por biopsia por Aspiración por Gramber

y Williams había eritrofagocitosis.

ERITROFAGOCITOSIS:

La Eritrofagocitosis puede ocasionalmente observarse tanto en derrames pleurales como peritoneales, por ejemplo como se observa en la Ascitis por Dialisis. Varios otros ejemplos han sido observados bajo una variedad de circunstancias. Se desconoce si la superficie del eritrocito ha sido modificada para que estas células puedan ser fagocitadas. Tampoco se sabe si la eritrofagocitosis es llevada a cabo por células mesoteliales o bien por macrófagos, aunque estos últimos parecen ser los candidatos más probables para llevar a cabo esta función. Deberá puntualizarse que en el Síndrome que se conoce como Chediak Higashi, la eritrofagocitosis ha sido observada comúnmente.

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES:

Dekrm y colaboradores identificaron eritrofagocitos en pacientes con anemia de células falciformes en crisis y con derrame pleural. Estos autores hicieron énfasis en el significado diagnóstico potencial de esta observación.

MEGACARIOCITOS:

Koss observó un paciente con metaplasia mieloide extensa predominantemente megacariocítica, con la presencia de megacariocitos típicos en el líquido ascítico.

PARASITOS:

Como con otros métodos citológicos diagnósticos, una variedad de parásitos pueden ser observados en los líquidos. Así pueden observarse Microfilaria de la Manzzonella Dzardi en el líquido ascítico de acuerdo con Figueroa, y huevos de parásitos del pulmón del tipo Paragominus Kellycoetti, reportado por Ma-

calon.

Jacobson describió un caso de Quiste Hidático secundaria, diagnosticado por él, en líquido pleural. El escolex característico y los ganchos del Equimococo Granuloso fueron identificados fácilmente. Deberá recordarse que el líquido de los quistes del equimococo es altamente antigenico y cuando se aspira puede causar una reacción anafiláctica severa al paciente. Así no debe intentarse en forma liberal aspirar un paciente en que se sospeche Equinococosis.

LIQUIDO PERICARDICO:

La mayor parte de comentarios en las páginas precedentes pueden aplicarse a los derrames pericárdicos, ya que hay pocas condiciones clínicas que parecen ser específicas para una cavidad en particular. La configuración de las células mesoteliales en los derrames pericárdicos es usualmente en sábanas o bien en grupos. Una distribución similar se encuentra en las células mesoteliales atípicas observadas en la pericarditis crónica. La configuración y el tamaño de estos grupos celulares es ocasionalmente de importancia en el diagnóstico diferencial del cáncer.

DERRAMES EN LA PRESENCIA DE CANCER:

NEOPLASMAS PRIMARIOS DE LAS CAVIDADES CORPORALES.

MESOTELIOMAS:

Los neoplasmas primarios del mesotelio y del tejido conectivo de soporte, aunque raros se ven cada día con mayor frecuencia. El sitio primario más común de estos tumores es la pleura, seguido después por el Peritoneo y ocasionalmente por el pericardio. El envolvimiento simultáneo o en secuencia de dos o

tres de estas cavidades corporales por estos tumores malignos es - común. La proliferación benigna del mesotelio y muy raramente los mesoteliomas primarios, pueden ocurrir en sacos Herniarios y - en las células de revestimiento de los sacos de Hidroceles.

También se han reportado mesoteliomas, aparentemente algunos de ellos primarios en el epitelio de revestimiento del ovario. Es de interés hacer notar que algunos mesoteliomas peritoneales espontáneos aparentemente de etiología viral pueden ocurrir en el hamster de oro (Golden Hamster). En el hombre la exposición al asbesto, ha mostrado ser un factor etiológico importante en la génesis de los mesoteliomas y del cáncer pulmonar. Debido a que la presencia de fibras de asbesto es ubiquita, su mera presencia en el tejido pulmonar o en el mesotelio no necesariamente conducen a la formación de neoplasias. Las reacciones fibrosas pleurales benignas en formas de placas o bien difusas conteniendo fibras de asbesto se encuentran con gran frecuencia, aún más que en los mesoteliomas.

La clasificación actual de los tumores de origen mesotelial ampliamente difundida se halla influenciada por los cultivos de tejidos reportados por Stout y Murray en 1942. Estos autores reportaron que un fragmento de tejido pleural solitario en cultivo de tejidos dió lugar al crecimiento de células mesoteliales similares. De acuerdo a los conocimientos de Koss, no habido una confirmación reciente de este hallazgo, la cual es contraria a las observaciones hechas con el microscopio electrónico en las células mesoteliales. Por consiguiente deberán llevarse a cabo investigaciones críticas más a conciencia en vista de que la evidencia que existe no es concluyente y es más razonable asumir como lo hizo Kepler y S en 1931 que la mayor parte de los tumores que envuelven las superficies mesoteliales pueden ser de origen mesotelial o bien del tejido conectivo de soporte del mismo, aunque desde luego pueden ocurrir algunas formas mixtas. Por razones obvias los tumores del mesotelio tienen un tejido conectivo de soporte

como lo poseen otros neoplasmas de origen epitelial. También los tumores del tejido conectivo algunas veces acarrean consigo porciones del mesotelio de revestimiento con el cual pueden proliferar juntos y dando lugar a estructuras papilares o bien tubulares.

La clasificación siguiente es siempre basada en un estudio del Hospital Memorial llevado a cabo por Ratzer y colaboradores.

CUADRO No. 2

CLASIFICACION DE LOS TUMORES DE ORIGEN MESOTELIAL

TUMORES DE LAS CELULAS MESOTELIALES DE REVESTIMIENTO:

Benigno: mesotelioma papilar

Maligno: Mesotelioma carcinomatoso

TUMORES DEL TEJIDO CONECTIVO DE SOPORTE DEL MESOTELIO:

Benigno: Fibromas y otros tumores raros como las placas pleurales.

Maligno: fibrosarcoma mesoteliomatoso

Tipos mixtos: mesoteliomas parecidos a sinoviomas.

No se observó derrame pleural en ninguno de los pacientes con tumores pleurales benignos vistos en el Memorial Hospital. Solamente uno de 18 pacientes con mesoteliomas benignos de la pleura reportados por Forster y Ackerman tenían derrame pleural. Las placas pleurales secundarias a irritación Crónica o cicatrizantes no causan derrames como regla general. La mayoría de los mesoteliomas fueron observados en radiografía de tórax y citológicamente tienen muy pocas características que soporten el diagnóstico preciso de los mismos.

Los derrames pleurales o pericárdicos y la ascitis son la regla general en los mesoteliomas carcinomatosos, pero en la experiencia de Koss son raros en los tumores sarcomatosos primarios del mesotelio. Uno de 5 mesoteliomas sarcomatosos produjeron derrames en la serie de Klima y colaboradores y en 8 de 15 casos discutidos por Ratker y colaboradores. En esta última serie en algunos pacientes el derrame ocurrió tardíamente en la enfermedad.

Un diagnóstico citológico preciso de un mesotelioma maligno diagnosticado tempranamente en el curso de la enfermedad pueda tal vez contribuir a solventar el diagnóstico temprano de estos neoplasias, los cuales hasta el momento tienen un pronóstico desfavorable.

MESOTELIOMA CARCINOMATOSO:

HISTOLOGIA:

La histología más característica de estos tumores es la formación de estructuras papilares delicadas en las cuales existe una porción central fina, ramificada y vascularizada de tejido conectivo, cubierta con una sola o una doble capa de células ovales, redondas o ligeramente elongadas de citoplasma acidófilo, de tamaño variable. Ya sea que el tumor sea sólido, forma glándulas o bien estructuras tubulares. La identificación de las estructuras papilares en forma de "árboles de navidad" es de ayuda diagnóstica.

en la diferenciación del mesotelioma carcinomatoso de los adenocarcinomas metastásicos. Otro punto de asistencia diagnóstica es la búsqueda de cambios mesoteliales in situ confinados a una sola capa de células mesoteliales que recubren un órgano. Las células neoplásicas a menudo se disponen en empalizadas, son más grandes que las células mesoteliales normales, frecuentemente son elongadas, o en forma de bastoncitos, y se encuentran unidas por un extremo estrecho a la superficie del órgano. Sus núcleos son grandes y contienen nucleolos distintos a menudo múltiples. Transiciones entre las formas in situ y las estructuras papilares son frecuentes. En las formas glandulares y tubulares del mesotelioma carcinomatoso; una mucicarmina negativa a menudo permite la diferenciación de éstos de los adenocarcinomas metastásicos de sitios primarios diferentes. De especial interés es el diagnóstico diferencial de los mesoteliomas de las formas periféricas de adenocarcinoma pulmonar con fibrosis pleural descrita por Harbor y colaboradores como Carcinoma Seudomesoteliomatoso. En tales casos el Líquido pleural no contiene ninguna célula maligna.

CITOLOGÍA:

La precisión en el diagnóstico clínico de la existencia de derrame, el cual a menudo es la primera evidencia de la enfermedad, es de primordial importancia en el diagnóstico del mesotelioma carcinomatoso.

Estos tumores frecuentemente, pero no siempre descaman células malignas abundantes, solas y en grupos. La presencia de numerosos grupos papilares de células en derrames de un paciente, sin ningún cáncer primario conocido deberá llamarnos la atención acerca de la posibilidad de un mesotelioma carcinomatoso. Los grupos ocasionalmente son grandes y más complejos que cualquier grupo de células mesoteliales benignas. Las células neoplásicas en grupos o bien solas recuerdan cercanamente

las células mesoteliales benignas, debido a la presencia de un citoplasma abundante, ocasionalmente vacuulado, el cual a menudo contiene un borde citoplásmico bien definido y distinto y un núcleo comparativamente pequeño, hipercromático. La presencia de nucleolos grandes e irregulares no es frecuente. La dificultad de diferenciar tales células neoplásicas de células mesoteliales benignas ha sido puntuizada por otros observadores tales como: Taylor, Kleishman, Baby y Dunfur.

Sin embargo, virtualmente en cada caso de mesotelioma carcinomatoso uno mira por lo menos unas pocas y ocasionalmente células con anomalías en número suficiente para sospechar el diagnóstico posible de un tumor maligno. Pueden también observarse formas celulares bizarras, irregularidades nucleares y nucleo los grandes; estructuras que semejan glándulas y las células multinucleadas peculiares. Se han visto de vez en cuando presencia de cuerpos calcificados similares a los cuerpos spongiosos. Aún cuando se tenga la evidencia de un proceso maligno, la identidad exacta del cáncer subyacente puede permanecer obscura debido a que el observador se encuentre en presencia de un carcinoma metastásico asociado con una proliferación rara, pero benigna de células mesoteliales. En una revisión previa de los diagnósticos llevados a cabo en el laboratorio de Koss, el diagnóstico de cáncer se estableció en 9 de 11 casos de mesoteliomas pleurales carcinomatosos.

La sospecha que el cáncer diagnosticado fue en efecto un mesotelioma carcinomatoso se expresó en muy pocos casos, pero antes de 1963 ningún paciente fue diagnosticado únicamente por citología. Con la experiencia ganada con el correr del tiempo fue posible establecer el diagnóstico de un mesotelioma primario en varios pacientes observados personalmente por Koss. En uno de ellos el diagnóstico temprano condujo a un éxito en la resección quirúrgica de la lesión.

En otro paciente la enfermedad fue primaria en el pericardio, y todavía en otra oportunidad el diagnóstico se hizo varios años antes basándose en el estudio del líquido pleural - confirmándose por el estudio tisular del tumor. Es de mencionar que Becker y colaboradores reportaron un caso de un mesotelioma papilar aparentemente benigno del pericardio con un patrón citológico súgéstivo de un mesotelioma carcinomatoso.

MESOTELIOMA FIBROSARCOMATOSO:

HISTOLOGIA:

Estos son tumores malignos de varios patrones histológicos que recuerdan otros fibrosarcomas y están formados por bandas de células elongadas, francamente malignas siendo esto la regla más que la excepción en tales casos. En contraste con el mesotelioma carcinomatoso Koss nunca ha observado un mesotelioma In Situ asociado con uno de los fibrosarcomas. Como se ha dicho anteriormente este tipo de neoplasia es mucho menos frecuente asociado con un derrame primario que con un mesotelioma carcinomatoso. Además, si los derrames ocurren, raramente contienen células neoplásicas debido a lo sólido de estos tumores. En la mayoría de los casos el diagnóstico de mesotelioma carcinomatoso ha sido establecido en biopsias directas de lesiones pleurales. Un neoplásmo maligno constituido por células fusiformes del diafragma con cuerpo de asbestos fue reportado como un Leiomirosarcoma por Diene y Col.

CITOLOGIA:

En los mesoteliomas sarcomatosos no hay ninguna de las dificultades diagnósticas encontradas con el mesotelioma carcinomatoso. En el material aspirado de los tumores las células cancerosas son fusiformes, a menudo formando sábanas o bien remolinos, y tienen las anormalidades nucleares características de cáncer.

TIPOS MIXTOS DE MESOTELIOMAS MALIGNOS:

Las variedades mixtas de mesoteliomas malignos recuerdan los sinoviomas malignos, y desde luego requieren una mención especial. Estos tumores están compuestos de sábanas sólidas de células pequeñas, fusiformes, dentro de las cuales existen cavidades como hendiduras, tapizadas por células cuboidales. En nuestra opinión, es posible que solamente en este tumor primario se den las situaciones siguientes: que el mesotelioma mixto esté formado solo por células o bien que tanto las células mesoteliales como las de sostén proliferen y sean las responsables de la formación de este tipo de tumor, que en esta situación sería una de las variantes de los tumores de coalición.

Con este tipo de tumor los derrames contienen células malignas, las que usualmente son fusiformes en configuración y a menudo se acompañan por células mesoteliales marcadamente atípicas, pero no claramente malignas.

OTROS TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DE LAS SUPERFICIES

MESOTELIALES:

Estos son extremadamente raros, Koss cita un caso de Willson que tuvo la oportunidad de observar. Se trataba de un carcinoma de células Escamosas de la pleura que se desarrolló en un paciente con un Pneumotorax de varios años de duración.

La presentación citológica fue de un carcinoma de células escamosas queratinizante con formación de perlas corneas y varias escamas anucleadas. En el momento de la autopsia el tumor se encontraba localizado en la pleura y ya había dado metástasis a hígado.

CANCERES METASTATICOS:

La dificultad frecuentemente encontrada en relación con el diagnóstico de neoplasmas metastáticos en las cavidades del organismo se debe a dos factores: 1.- Anormalidades de las células mesoteliales o de los macrófagos, que pueden simular un tumor maligno; o que las mencionadas células puedan opacar la presencia de células neoplásicas propiamente dichas. 2.- A menudo el observador olvida que los líquidos corporales constituyen un medio natural de cultivo de tejidos, en donde las células tumorales pueden proliferar sin los límites impuestos por la estructura de otros órganos y tejidos. Es conocido para todos aquellos estudiantes de cultivos de tejidos en experimentación In Vitro, que la identificación morfológica de las células cultivadas benignas o malignas se lleva a cabo con dificultad. En igual forma los aspectos característicos de las células neoplásicas humanas como se describen para los diferentes órganos pueden sufrir modificaciones sustanciales, cuando son capaces de llevar a cabo una proliferación no restrictiva en un derrame. Las formas anormales celulares que a menudo ayudan en identificación de las células cancerosas aspiradas o exfoliadas pueden no estar presentes en un líquido, mientras que debido a la tensión superficial del líquido y a la viscosidad y falta de elasticidad del citoplasma de la célula, ésta puede asumir una forma neutral, de apariencia redonda. La Hipercromasia nuclear es otro aspecto que algunas veces es difícil de identificar en las células neoplásicas en los líquidos. También se debe llevar en mente que las células mesoteliales y los macrófagos proliferados pueden mostrar alteraciones nucleares que dificultan el diagnóstico diferencial con las células neoplásicas.

A pesar de estas palabras de precaución es enteramente posible en la mayoría de los casos identificar las células neoplásicas con precisión y a menudo se puede identificar el tipo de tumor e incluso sugerir el origen primario del mismo, aún

en ausencia de una historia clínica precisa.

IDENTIFICACION EN LOS DERRAMES DE LAS CELULAS EN CANCERES METASTATICOS:

El diagnóstico de cáncer metastático en las cavidades pleural, pericárdica o peritoneal es de importancia capital para el paciente y el médico tratante. En la mayor parte de los casos el pronóstico es fatal y por lo tanto puede anticiparse al paciente o a sus familiares el desenlace de la enfermedad.

Sin embargo, con el uso apropiado de la terapia, algunos tumores metastáticos tienen un mejor pronóstico que otros. Por ejemplo un carcinoma metastático de la mama puede ser controlado durante varios años ya sea por manipulación hormonal o quimioterapia. Los linfomas malignos y algunos de los tumores malignos en niños tales como el neuroblastoma y el rhabdiosarcoma embrionario pueden también responder a una terapia energética. Por consiguiente, la responsabilidad del patólogo es de doble importancia: 1.- Debe de identificar las células con precisión y 2.- Debe tratar de tipificar el tipo del tumor y de ser posible el sitio primario del mismo. Esto último algunas veces es facilitado por la revisión del material histológico si se halla disponible y por una historia clínica precisa.

Como regla general es mejor tomar ciertas precauciones en el diagnóstico, antes de ponerle el sello al paciente de que tiene un carcinoma metastático; ya que ante la presencia de una evidencia deficiente para hacer dicho diagnóstico, probablemente se le niegue al mismo futuras investigaciones y tratamientos. El diagnóstico conclusivo de cáncer es necesario en los derrames, así como también con otro tipo de neoplasias.

TECNICAS:

El uso de preparaciones impecables es de importancia capital para asegurar con precisión el diagnóstico. Las técnicas de laboratorio se discutirán con detalle más adelante. Hay tres tipos de preparaciones como regla general: Los frotos, las preparaciones por medio de papel de filtro y los bloques hechos con parafina para el estudio histológico del sedimento (técnica del bloque celular).

En la experiencia de Koss el diagnóstico citológico en los derrames de cáncer es más fácil en los frotos que en las preparaciones hechas con papel de filtro o bien en bloques celulares.

Con las últimas dos técnicas las distorsiones de las células debido al uso impropio de los filtros y artefactos de las células al adherirse las mismas durante la centrifugación excesiva. El último tipo de artefacto se observa en los bloques en parafina. A esto hay que agregar la distorsión producida por la cuchilla de corte. Es también importante hacer una fijación rápida y excelente del material, el cual debe ser procesado sin ningún retardo.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS CELULAS NEOPLASIA

CAS EN LOS DERRAMES:

TAMAÑO CELULAR

El tamaño de las células neoplásicas en los líquidos originados en los tumores metastáticos pueden variar grandemente de acuerdo con el tipo de neoplasia. La comparación en tamaño debe de hacerse con las células fácilmente identificables en los frotos tales como los eritrocitos, linfocitos, polimorfonucleares y células mesoteliales. Generalmente hablando, los tumores ma-

lignos metastáticos pueden ser clasificados en los derrames en tres grupos, constituidos por células pequeñas, células grandes y células de tamaño mediano.

TIPOS CELULARES GRANDES:

Las células son significativamente más grandes que las células mesoteliales. Varios tumores escamosos o epidermoides y adenocarcinomas, los melanomas malignos y varios sarcomas están dentro de este grupo. Cuando se combinan con aspectos nucleares anormales los cuales se mencionarán posteriormente; la identificación de tales células es fácil.

TIPOS DE CELULAS PEQUEÑAS:

Los tumores se hallan constituidos de células mucho más pequeñas que las células mesoteliales. La mayoría de los linfomas, varios de los tumores malignos de la infancia (Neuroblastoma, tumor de Wilms) y ciertos carcinomas (carcinomas de células pequeñas de la mama, carcinoma de células en Avena del Pulmón), pertenecen a esta categoría. Debe de ponerse una atención cuidadosa a los aspectos nucleares y a la inter-relación de las células entre sí para identificarlas con precisión.

CELULAS DE TAMAÑO MEDIANO:

Las células son aproximadamente del mismo tamaño que las células mesoteliales. Una variedad de carcinoma de la mama, carcinoma gástrico Pancreático, o bien de origen pulmonar se encuentran dentro de este grupo. Este es tal vez el grupo de tumores más difícil de identificar en los frotos y por lo tanto es en donde más errores diagnósticos se cometan.

ANORMALIDADES NUCLEARES.

TAMAÑO Y FORMA NUCLEAR:

La mayoría de las células neoplásicas en los líquidos tienen un núcleo aumentado de tamaño. El radio núcleo citoplasma varía de acuerdo con el tipo de tumor. En algunos de los tumores productores de moco, y en los carcinomas escamosos o epidermoides queratinizantes, el citoplasma puede ser abundante y el radio núcleo citoplasma no se halla alterado en forma manifiesta. En la mayoría de otros tumores, sin embargo, el radio núcleo-citoplasma es mucho más grande que en las células mesoteliales.

En líquidos las formas de los núcleos de los carcinomas metastáticos raramente son anormales. La mayoría tienen un núcleo de forma redonda u oval con bordes lisos. Ocasionalmente, cuando se hace un examen cuidadoso de los mismos puede observarse un borde irregular el cual es de ayuda diagnóstica cuando se halla asociado con otras características de malignidad tales como la hipercromasia.

En los Sarcomas, principalmente en los linfomas, las anomalías de configuración nuclear principalmente las protrusiones nucleares en forma de dedo hacia el citoplasma son de significado diagnóstico.

HIPERCROMACIA NUCLEAR Y TEXTURA NUCLEAR:

En la mayoría, aunque no en todos los tumores malignos, las células neoplásicas en los derrames se encuentran aumentados de tamaño, con núcleos marcadamente hipercromáticos. En algunas circunstancias, los núcleos son homogéneos y opacos. En la mayoría de los cánceres, la cromatina aparece granular irregularmente distribuida, y su textura a menudo es mucho más

densa que en las células mesoteliales y en la de los macrófagos. Muy raramente puede observarse un núcleo claro y transparente.

NUCLEOLO:

Excepto en los carcinomas escamosos o epidermoides queratinizantes de célula grande, los nucleolos son grandes, de forma irregular, solos o múltiples. En raras ocasiones anormalidades similares de los nucleolos pueden ocurrir en las células mesoteliales constituyendo una importante fuente de error. Como un hecho de interés práctico otros aspectos anormales se hallan usualmente presentes con cáncer y éstos deben ser reconocidos antes de que se haga el diagnóstico.

MITOSIS ANORMALES:

Las figuras de mitosis anormales, tales como las mitosis multipolares o lagos cromosómicos son los hallazgos más frecuentes y precisos para indicar algunos aspectos de las células neoplásicas en los derrames. Sin embargo Koss encontró pocos casos de mitosis atípicas en líquidos pleurales en donde se hizo exploración pleural quirúrgica y no se encontró cáncer.

Papanicolaou en su Atlas también mencionó casos similares. Deberá puntualizarse que con seguridad tales situaciones son extraordinariamente raras, y que su presencia no debe diferir el valor diagnóstico de malignidad. Ocasionalmente la membrana nuclear falta o es defectuosa y se halla llena de gránulos cromáticos en el área nuclear. Estas imágenes sugieren una profase mitótica y son raras en células benignas.

CUERPOS DE CROMATINA SEXUAL MULTIPLE:

En cánceres ocurriendo en pacientes de sexo femenino deberá examinarse los cuerpos de Cromatina Sexual, los que pueden

ser de asistencia diagnóstica. Dos o más cuerpos de cromatina sexual son virtualmente diagnósticos de células neoplásicas. Esta observación es particularmente útil en el diagnóstico de cáncer mamario y en el carcinoma ovárico en donde las anomalías morfológicas de las células malignas no son pronunciadas. Las células mesoteliales y los histiocitos tienen un cuerpo cromático sexual, único, excepto en aquellas circunstancias raras de superhembras (Cariotipos 47, XXX).

ZONAS NUCLEARES CLARAS:

Las zonas claras dentro del núcleo corresponden a invaginaciones citoplásmicas y han sido observados en una gran variedad de células cancerosas tales como células de Melanocarcinomas metastáticos, adenocarcinomas del pulmón y carcinomas del tiroides. Koss nunca ha observado este proceso en células benignas en los derrames pleurales.

FORMA NUCLEAR:

Células fusiformes o en forma bizarra casi siempre sugieren un diagnóstico de tumor maligno metastático, a menudo con una constitución cromosómica rara. Varios sarcomas tienen esta apariencia. Otras configuraciones celulares también pueden ser observadas como por ejemplo: Células columnares ó células que recuerdan a las células de revestimiento bronquial. Debido a que las células benignas en líquidos usualmente nunca asumen esta apariencia, éstas formas raras celulares pueden ser de ayuda en la identificación de un cáncer. Las únicas excepciones pueden ocurrir cuando la aguja de biopsia usada para aspiración del líquido penetra dentro del órgano subyacente. Células hepáticas, células de revestimiento bronquial y muy raramente fibroblastos benignos pueden ser observados en tales líquidos.

AGREGADOS CELULARES:

Las células mesoteliales pueden formar agregados celulares - como los descritos previamente, éstos usualmente son pocos en número y raramente están constituidos de un gran número de células. Cuando tales agregados celulares son numerosos, la posibilidad de un mesotelioma maligno debe de llevarse en mente.

Varios tumores malignos, principalmente adenocarcinomas de varios sitios primarios pueden formar un gran número de agregados celulares a menudo compuestos de varias células superimpuestas - las unas sobre las otras y las células individuales no pueden enfocarse con facilidad. Agregados celulares redondos correspondiendo a proyecciones papilares, o formando estructuras similares a glándulas con un lumen central son particularmente útiles en la identificación de los tumores malignos.

Productos celulares:

Varios productos de la actividad metabólica de las células tales como moco (demostrado por medio de coloraciones especiales) - melanina, cuerpos psamomatosos, estriaciones citoplásmicas transversales y queratina nunca son producidos por células benignas en derrames. De aquí que su identificación es diagnóstica de un tumor metastático.

Los cuerpos redondos u ovales concéntricamente laminados y calcificados con un tamaño de 20 a 50 milímicras, usualmente referidos como cuerpos psamomatosos, se observan más comúnmente en tumores metastáticos de origen ovárico, pero también pueden ser producidos por mesoteliomas carcinomatosos, adenocarcinoma broncogénico; carcinoma del tiroides y algunas veces por otros tumores metastáticos. Cuerpos psamomatosos también han sido observados - en los carcinomas pancreáticos metastáticos, el carcinoma de la pelvis renal, el carcinoma del endometrio y el Carcinoma mamario.

Deberá notarse que la presencia de cuerpos psamomatosos es de valor diagnóstico de interés ilimitado, en el material aspirado del fondo de saco vaginal en la búsqueda de cáncer ovárico metastático.

SUPERFICIES CELULARES:

Meek y col. observaron la presencia de estructuras peculiares en las superficies de algunas células neoplásicas en los derrames pleurales y peritoneales. Estas son prolongaciones similares a pelos, a menudo se encuentran cubriendo la superficie células completas, son particularmente marcados en ciertos casos de carcinoma metastático del ovario. La microscopía electrónica reveló que estas estructuras citoplasmáticas eran similares a microvellos elongados, que fueron interpretados por los autores como un intento posible de las células a formar contactos intercelulares. En igual forma Epner y Schneider observaron células malignas "ciliados" en casos de carcinoma del ovario.

Domagala y Woike y posteriormente Domagala y Koss demostraron usando electromioroscopía que la superficie de ciertas células cancerosas en los derrames se encuentra cubierta por numerosos microvellos de tamaño variable y configuración. Estas observaciones fueron hechas en adenocarcinomas malignos de varios tumores primarios entre los cuales se encontraban adenocarcinomas y carcinomas escamosos o epidermoides. Posteriormente fue documentado por Domagala y Koss que algunas de las células cancerosas en una superficie dura tales como un vidrio, los microvellos eran capaces de formar extensiones de longitud variable similar a lo hecho por células cultivadas en superficies duras *in vitro*. La microscopía electrónica demuestra que la superficie de las células cancerosas es marcadamente diferente a la configuración de superficie de los histiocitos y células mesoteliales. El significado de los microvellos también

observados en otros procesos malignos en el hombre no se comprende en la actualidad. Sin embargo, este aspecto tiene algún significado prometedor por la identificación de células cancerosas en derrames.

ALGUNOS ASPECTOS CITOGENETICOS:

El hallazgo de células con número anormal de cromosomas y configuración de los mismos ha sido demostrada en el diagnóstico de células cancerosas en derrames. Benedil puntualizó que cromosomas grandes acrocéntricos a menudo se encontraban asociados con tumores malignos metastáticos, sin tomar en consideración el sitio de origen del tumor primario, y el tipo histológico del mismo.

Estudios equivalentes usando medidas citofotométricas de DNA también demostraron DNA anormal en la presencia de cáncer metastático. Maius y Volinska compararon la sensibilidad en los diagnósticos citológicos hechos con microscopía de luz y estudios citogenéticos en 58 pacientes con cáncer. En 38 pacientes la citología de rutina demostró cáncer, mientras que los estudios citogenéticos fueron positivos solamente en 24 de estos pacientes. En numerosos pacientes el análisis cromosómico reveló cáncer, mientras que la citología de rutina fue negativa. Los estudios citogenéticos no concluyentes en este grupo de pacientes pudieron haber sido alterados por tratamiento previo. En general es necesario realizar el análisis de una población grande de células cancerosas en división para llevar a cabo un análisis cromosómico con éxito; de aquí que el método puede ser usado solamente como una fuente diagnóstica accesoria, la cual desde luego no reemplaza la citología de rutina.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS:

Otra forma de interés actual de estudiar los derrames pleurales es la relación de varias poblaciones celulares comprometidas en las respuestas inmunes de las células cancerosas en los mencio-

nados derrames. Estudios con microscopía electrónica hechos por Domagala y Koss sugieren fuertemente que los contactos celulares entre linfocitos y macrófagos y células cancerosas pueden ocurrir en los derrames. Esta última relación ha sido confirmada con microscopía de luz. Células neoplásicas en contacto con número variable de macrófagos se ha observado repetidamente.

Domagala, Emerson y Koss estudiaron la distribución de los linfocitos B y T en la sangre periférica y en los derrames de pacientes con carcinomas metastáticos primarios en varios sitios. En la mayoría de los casos había un aumento significativo estadísticamente de los linfocitos T en los derrames. Observaciones similares han sido hechas por Djeu y Col. Estos hallazgos reflejan que parece que existe una emigración selectiva de linfocitos T hacia los derrames en pacientes que tienen cáncer. Estas observaciones sugieren que algunos mecanismos inmunes de significado desconocido pueden operar, aún en los estados terminales de cáncer.

IDENTIFICACIÓN DE PATRONES COMUNES DE CIERTOS TUMORES:

El diagnóstico de patrones de crecimiento de ciertos tumores es ocasionalmente más difícil de determinar en los derrames pleurales que en otros estudios citológicos, debido a la exuberante proliferación de células que puede llevarse a cabo dentro de los derrames. La mejor manera de identificación de tales tipos de tumores ocurren cuando las células cancerosas forman estructuras multicelulares similares a las observadas en los tejidos, por ejemplo gládulas o acinis. El otro tipo de identificación se basa en las relaciones celulares arquitecturales cuando están en grupos y en la identificación de los productos de las mismas.

Los adenocarcinomas son a menudo fácilmente reconoci-

bles y en igual forma los carcinomas escamosos o epidermoides que forman queratina. Los carcinomas escamosos ocasionalmente pueden causar problemas en su identificación. El aspecto citológico de los Linfosarcomas malignos metastáticos y de otros tipos de tumores se discutirán más adelante.

CARCINOMA ESCAMOSO NO QUERATINIZANTE:

La identificación del carcinoma escamoso o epidermoide no queratinizante es a menudo difícil. Las células neoplásicas pueden variar en tamaño y encontrarse solas o en grupos. Las células neoplásicas están caracterizadas por poseer un núcleo a menudo hipercromático y anormal pero la eosinofilia citoplasmática caractérística de este tipo de tumor en otros medios diagnósticos está ausente. Deberá hacerse énfasis que la eosinofilia citoplasmática puede ocasionalmente ser observada en otro tipo de tumores así como en células mesoteliales. Grupos de células tumorales, ya sea en frotes o en bloques celulares no son de ayuda especial en establecer el diagnóstico de carcinoma epidermoide.

El diagnóstico diferencial comprende una variedad de carcinomas de otros tipos histológicos principalmente adenocarcinomas metastáticos pobemente diferenciados, los cuales pueden tener una presentación citológica idéntica.

CARCINOMA ESCAMOSO O EPIDERMOIDE QUERATINIZANTE:

Los carcinomas escamosos o epidermoides productores de queratina bien diferenciados raramente se identifican en los derrames. Las razones de ello no está claro. Sprigs discutiendo los derrames en la presencia de cáncer escamoso del pulmón también hizo énfasis en la rareza del carcinoma metastático identificado como tal. De todos modos cuando tales tumores dan metástasis y crecen en los derrames su identificación es relativamente fácil. Las células como regla general son productores de queratina abundante. Esto resulta en la presencia de escamas anucleadas de formas y tama-

rios variables. Los núcleos de las células cancerosas son comparativamente escasos, y en tales células las anomalías nucleares clásicas de variación de tamaño y forma e Hipercromasia son raras. Ocasionalmente, las células recuerdan las células escamosas normales, más comúnmente los núcleos aparecen necróticos, únicamente se observa a veces la sombra de los mismos y además son pálidos (núcleos fantasmas). La formación de perlas comeas cuando está presente es definitivamente diagnóstica de este tipo de cáncer.

Como una regla general la presencia de numerosas células escamosas en un derrame a pesar del estado de las anomalías nucleares de tales células es desde el punto de vista práctico diagnóstico de carcinoma escamoso o epidermoide metastático. La contaminación con células escamosas o epidermoides de la epidermis removida durante la aspiración es muy rara, y cuando existe se observan pocas células.

ADENOCARCINOMA:

Son generalmente fáciles de identificar en los líquidos y mucho más fácil que los dos tumores discutidos anteriormente. Esta identificación se ayuda si las células forman agregados multicelulares redondos u ovales dando una apariencia sugestiva de crecimientos papilares. Para diferenciar tales crecimientos de grupos similares de células mesoteliales, deben de identificarse las anomalías nucleares. Usualmente hay en las células cancerosas aumento nuclear marcado, alguna hipercromasia,核lo grande y anormales. También es de ayuda en la identificación de los adenocarcinomas la presencia de estructuras glandulares formadas por células anormales. En bloques hechos con parafina las estructuras glandulares de los adenocarcinomas pueden algunas veces ser identificadas con facilidad, siempre que existan anomalías nucleares.

Cuando los adenocarcinomas metastáticos no forman tales estructuras, pero ocurren como células aisladas, su identificación es más difícil. Si existe producción de moco por las células cancerosas ésta puede ser documentada por el uso de coloraciones especiales. Otras características particulares pueden identificar a los tumores según el sitio de origen. Sin embargo, siempre habrá un grupo de adenocarcinomas metastáticos en los cuales una identificación específica del tumor primario es imposible. Es particularmente importante mencionar que la mera presencia de vacuolas citoplasmáticas no es diagnóstico de adenocarcinoma. Tales vacuolas pueden ocurrir en células tumorales de otros tipos, pero también en células benignas como macrófagos y células mesoteliales.

REPRESENTACION CITOLOGICA DE ALGUNAS FORMAS FRECUENTES DE CARCINOMAS METASTATICOS:

CARCINOMA DE LA MAMA:

Este es el tumor más comúnmente asociado con derrame pleural en mujeres. El carcinoma de la mama puede causar también ascitis y ocasionalmente derrame pericárdico. La identificación del origen primario del tumor puede tener significado pronóstico debido a que en varias circunstancias los derrames secundarios a cáncer de la mama pueden ser controlados por manipulación hormonal, quimioterapia o radioterapia.

La presentación citológica del carcinoma de la mama depende hasta cierto punto del tipo histológico del tumor, el cual es variable. El tamaño celular es desde células muy grandes hasta células muy pequeñas. Las células tumorales grandes corresponden a carcinomas papilares y carcinomas coloides o mucinosos. Las metástasis de carcinomas Ductales Infiltrantes con un estroma fibroso (Carcinoma Escirroso) usualmente producen células de tamaño mediano o pequeño. Los carcinomas lobulares infiltrantes generalmente se encuentran constituidos de células cancerosas pequeñas, las que pueden oca-

nalmente producir moco y recordar las células en anillo de sello de un carcinoma mucoide.

El carcinoma de la mama de tipo célula grande en los derrames, usualmente tiene el aspecto clásico de adenocarcinoma metastático formando agrupaciones celulares grandes tridimensionales, de forma redonda u oval en donde las células se encuentran superimpuestas las unas sobre las otras formando las llamadas esferas proliferativas. Las células neoplásicas aisladas son frecuentes. Los aspectos clásicos nucleares de cáncer son usualmente claros y comprenden mitosis anormales, aumento de tamaño del núcleo y nucleolo prominente. El grado de hipercromasia es variable. Es de gran interés que los cuerpos de cromatina sexual, únicos o múltiples, pueden ser identificados fácilmente en algunas de dichas células. Los grumos de cromatina sexual múltiples en un solo núcleo prácticamente aseguran el diagnóstico de cáncer, más fácilmente de origen mamario, a pesar de otros aspectos celulares. Las células mesoteliales tienen solamente un cuerpo de cromatina sexual, a menos de que el paciente tenga un cariotipo anormal, el cual es extremadamente raro. A veces se observan los patrones en "cultivos de tejidos" con proliferación abundante de células cancerosas. Ocasionalmente las células cancerosas se disponen en fila india. La dificultad diagnóstica en el carcinoma de la mama en los derrames ocurre cuando las células neoplásicas de tamaño mediano o pequeño, no pueden ser fácilmente identificables por su tamaño; del de las células mesoteliales o macrófagos. Las células cancerosas están a menudo dispuestas en fila india, un patrón que reproduce la distribución o disposición arquitectural de las células cancerosas en los tejidos; siendo esto de gran valor diagnóstico. Cadenas largas de células cancerosas dispuestas en filas indias son virtualmente diagnósticas de carcinoma de la mama. Las células mesoteliales pueden formar cadenas cortas, las cuales ocasionalmente se encuentran compuestas de más de tres a cuatro células. Células de otro tumor primario pueden también formar estructuras en forma de cadena, pero las células

son usualmente más grandes que las del carcinoma de mama, con la excepción del carcinoma de células en Avena del pulmón. El reconocimiento de las anomalías nucleares de las células que se encuentran en fila india, tales como, el aumento del tamaño del núcleo, hipercromasia, o una configuración cuadrada, es esencial para el diagnóstico del cáncer. En la ausencia de tales anomalías, el diagnóstico diferencial con células mesoteliales puede también ser muy difícil. Los carcinomas mamarios constituidos por células de tamaño pequeño pueden también proliferar, para formar esferas proliferativas, mórlulas o patrones que se conocen con el nombre de "cultivo de Tejidos", y pueden formar grupos similares a los descritos para los cánceres de tipo célula grande. Si tales células se encuentran aisladamente, el diagnóstico se hace muy difícil a menos que existan anomalías nucleares bien definidas o un número mayor que lo normal de cuerpos de cromatina sexual.

Sprigs y Gerome puntuaron la presencia de células en anillo de sello en algunos cánceres de la mama en los derrames. El citoplasma de tales células es grande, distendido debido a la presencia de moco vacuulado, el que posee una inclusión central-eosinóflica. Dicha inclusión observada con el microscopio electrónico es una masa amorfa presumiblemente moco concentrado localizado dentro de un espacio citoplasmico recubierto por un microvello. Esta representación citológica corresponde a la presencia de célula en anillo de sello que ocasionalmente se observa en el carcinoma mamario y parece ser una característica única de este tipo de carcinoma de la mama en tejidos y carcinomas metastáticos. Los derrames debido a carcinomas metastáticos de la mama en hombres son extremadamente raros. En un caso personalmente observado por Koss el tipo de célula en los derrames fue de la variedad de célula grande.

CARCINOMA DEL PULMON:

Es la enfermedad maligna más frecuentemente observada como

causa de derrame pleural en el hombre en los países desarrollados. Un aumento rápido en la incidencia de esta enfermedad en mujeres ha sido recientemente documentada. El derrame pericárdico y la ascitis asociadas con el cáncer del pulmón son mucho menos frecuentes. La presentación citológica depende del tipo del tumor.

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS QUERATINIZANTE:

El hallazgo de células escamosas o escamas anucleadas es diagnóstico de la enfermedad, aún en la ausencia de cambios nucleares. Este tipo de tumor es visto relativamente infrecuente en los derrames pleurales, presumiblemente debido a que solo las células viables sobreviven y éstas tienen poca o ninguna tendencia a formar queratina.

CARCINOMA ESCAMOSO VARIEDAD CELULAS GRANDES:

Las características en el citoplasma son de ayuda para identificar este tipo de tumor en el espuma, pero están totalmente ausentes en los derrames. El citoplasma es delgado, delicado y transparente y los núcleos son hipercromáticos y grandes. Las células ocurren solas o en pequeños grupos. La identificación exacta de este tipo de tumor raramente se hace en líquidos, excepto ocasionalmente en bloques celulares.

ADENOCARCINOMA DEL PULMON:

Este tumor está caracterizado por estar compuesto por células grandes usualmente formando grupos distintos, algunas veces con configuración redonda o papilar. En ocasiones pueden ser observadas estructuras glandulares. En mujeres estos tumores pueden confundirse con carcinoma de la mama de la variedad Célula grande. Cuando las células cancerosas ocurren solas raramente se identifica el tipo de tumor. A veces, sin em-

bargo, las células tumorales asumen una configuración sugestiva de origen bronquial; con un plato terminal de aparente formación de cílias. El núcleo tiene un nucleolo grande y es menos hipercromático que las células del carcinoma epidermoide. Los bloques celulares a menudo revelan formación glandular.

CARCINOMA INDIFERENCIADO VARIEDAD CELULAS EN AVENA, CELULAS REDONDAS Y/O PEQUEÑAS DEL PULMON:

En derrames estos tumores se hallan constituidos por células pequeñas con núcleos hipercromáticos y citoplasma escaso. Salhadin y colaboradores usando material teñido con el método de papanicolaou; y Sprigs y Wellington usando frotos secos y con coloración de May Grumwald o Giemsa; simultáneamente reportaron de la especificidad de la presentación citológica de este tipo de tumor en los derrames. Las células malignas son pequeñas y forman grupos de tamaños variables. Mientras la mayoría de las células cancerosas son redondas, pueden observarse células elongadas. Puede ocurrir un considerable moldeamiento celular. Tal vez la característica más importante del carcinoma indiferenciado (Variedad de células redondas y/o en Avena) en derrames, es la formación de cadenas constituidas por células neoplásicas aplanas de tamaño variable. Estas recuerdan una pila de monedas de varios tamaños o bien "perlas de un Rosario". Salhadin a esta última representación la compara con la distribución de las vértebras. Esta distribución de las células del carcinoma de células en Avena es similar a las filas indias de células observadas en los carcinomas de células pequeñas de origen mamario. Desde el punto de vista citológico los dos tumores pueden ser confundidos. Sin embargo, el carcinoma mamario casi nunca ocurre en los hombres, mientras que el carcinoma de células en Avena es común en éstos más que en mujeres.

Debido al tamaño pequeño y formas de las células cancerosas en el carcinoma indiferenciado de células redondas otra entidad clínica importante en el diagnóstico diferencial es el Linfoma maligno. Este

último nunca forma células elongadas o grupos celulares en los cuales las células se encuentran fuertemente adheridas las unas a las otras. Algunas veces las células del carcinoma de células en avena pueden estar disociadas y aparecer solas, resultando un dilema diagnóstico que no puede ser resuelto en la ausencia de datos clínicos.

CARCINOMA DEL OVARIO:

Después del carcinoma de la mama, el carcinoma del ovario es el tumor maligno más frecuente en mujeres que da lugar a la presencia de derrames. La ascitis es el derrame más frecuente en el cáncer del ovario, aunque pueden ocurrir asociados derrames pleurales. La identificación exacta del tipo del tumor puede algunas veces ser posible, dependiendo del tipo histológico del mismo.

CARCINOMA DEL OVARIO DE TIPO SEROSO (CISTOADENO CARCINOMA SEROSO)

La presentación citológica de este tipo de neoplasia es usualmente de un adenocarcinoma papilar constituido por células grandes y a menudo acompañado por cuerpos psamomatosos. Esta presentación es algunas veces característica en el líquido ascítico para permitir un diagnóstico acerca del sitio del tumor primario. En el líquido pleural el diagnóstico diferencial incluye el carcinoma broncogénico, Mesotelioma carcinomatoso y el carcinoma del tiroides; los cuales pueden también tener una configuración citológica similar y ocasionalmente formar cuerpos psamomatosos. Sin embargo, es raro para el cáncer del ovario producir un derrame pleural sin evidencia clínica de enfermedad abdominal. Así una historia clínica cuidadosa es de ayuda en el diagnóstico diferencial. Otros tumores que ocasionalmente pueden formar cuerpos psamomatosos en líquido ascítico son el carcinoma del Endometrio, el carcinoma Renal y los me-

soteliomas. Los carcinomas del ovario de bajo grado de malignidad, los llamados "Endosalpingiomas" tienen una presentación característica y pueden presentar grandes sábanas de células uniformes.

CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO DEL OVARIO:

Estos pueden citológicamente tener la apariencia de ser benignos o malignos, y la propiedad de diseminarse en la superficie peritoneal y producir moco.

La producción de moco resulta en la formación de una entidad llamada Pseudo-mixoma peritoneal, en esta entidad el moco puede algunas veces ser abundante y producir distensión abdominal. La identificación macroscópica y citológica del pseudomixoma peritoneal es muy característica. El moco obtenido de la cavidad abdominal es viscoso, blanco o amarillo. Al examen microscópico hay muy pocas células y prácticamente se encuentran ausentes los macrófagos, las células mesoteliales y los leucocitos.

Las células columnares en el moco pueden ser bien, pobemente o mal diferenciadas. Las células neoplásicas bien diferenciadas tienen un núcleo pequeño, uniforme, y están solas o bien en pequeños grupos, flotando dentro del moco grueso. Anormalidades nucleares marcadas pueden ocurrir en las variantes histológicas más indiferenciadas del tumor, pero las características esenciales de malignidad, tales como las descritas se aplican a todos los grados histológicos. Ocasionalmente, solo se observa un material mucoso grueso acelular. Lo anterior asociado con la historia clínica puede sugerir un diagnóstico de pseudomixoma peritoneal. Desafortunadamente esta apariencia citológica y también histológica aparentemente benigna no corresponde al curso clínico de la enfermedad. Las células productoras de moco son las más difíciles de erradicar y los pacientes mueren de obstrucción intestinal. El pseudomixoma peritoneal puede ser secundario a una complicación de un mucocele roto de un adenocarcinoma bien diferenciado del apéndice o de un divertículo de Meckel; de adenocarcinomas del estómago, colon, vesícula biliar, páncreas, etc.

En estos últimos la enfermedad puede observarse en hombres.

CARCINOMA ENDOMETRIOIDE DEL OVARIO:

El tercer subgrupo de los tumores malignos ováricos son similares histológicamente a adenocarcinomas del endometrio, pueden producir ascitis o derrame pleural debido a las metástasis. La presentación citológica tiene pocos aspectos característicos diferentes de los adenocarcinomas anteriormente descritos. Pueden observarse cuerpos psamomatosos. El carcinoma endometrioides del ovario se desarrolla en focos de endometriosis en varias localizaciones, no pudiendo diferenciarse estos últimos de los primeros.

OTROS TIPOS DE TUMORES DEL OVARIO:

En mujeres jóvenes pueden encontrarse un grupo de tumores del ovario poco comunes como lo son los carcinomas Embrionarios y los Disgerminomas. Las células tumorales de éstos se reconocen fácilmente como malignas. El carcinoma Embrionario algunas veces referido como un tumor endodérmico sinusal puede formar grupos papilares de células tumorales. Las células del Disgerminoma son usualmente solas o forman pequeños grupos. Los núcleos están provistos de nucleolo grande. Puede verse células gigantes multinucleadas. Es de interés que las células descamadas del Disgerminoma no necesariamente indican un pronóstico desfavorable; y, con un tratamiento vigoroso el paciente puede recobrarse en su totalidad. Los Seminomas metastáticos de origen testicular, del retroperitoneo o del mediastino tienen una presentación citológica similar a los disgerminomas del ovario. Ocasionalmente los carcinomas escamosos primarios originados de teratomas benignos (Quistes Dermoides) del ovario, pueden dar lugar a metástasis conduciendo a derrames peritoneales. La citología y la histología es similar a la de los carcinomas escamosos o epidermoídes metastáticos localizados en otros sitios distintos al ovario.

EXUDADO DEL FONDO DE SACO DE DOUGLAS:

La evaluación del líquido acumulado en el fondo de saco de Douglas del peritoneo es importante para determinar el estadio de los tumores ováricos antes de llevar a cabo su tratamiento. Si el tumor macroscópicamente se halla confinado a los ovarios, la presencia de células tumorales en líquidos aspirados del fondo de saco o bien del lavado del mismo tienen un pronóstico desfavorable, pero no necesariamente quiere decir que no existe una esperanza para el paciente. El punto principal para el diagnóstico diferencial son grupos o sábanas de células mesoteliales pobremente preservadas o alteradas por cambios inflamatorios o efectos post-radiación las cuales pueden sugerir células tumorales a un ojo sin experiencia.

CARCINOMAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL:

La gran mayoría de tumores de origen gástrico o colónico son adenocarcinomas productores de moco en grado mayor o menor. Estos son más comúnmente observados en el líquido ascítico. La presentación citológica es a menudo la de un adenocarcinoma, ya sea en la forma de células aisladas o bien en grupos. Cuando las células se encuentran aisladas muestran un nucleolo grande o bien cuando están en grupos que forman estructuras papilares bien definidas. Ocasionalmente el tipo tumoral no puede ser determinado.

Existen dos presentaciones citológicas que sugieren fuertemente aunque no completamente un diagnóstico de un adenocarcinoma metastático primario en el tracto gastrointestinal. La presencia de células neoplásicas lumnares grandes sugieren fuertemente un adenocarcinoma metastático primario en el colon. Las células en anillo de sello derivadas de un adenocarcinoma productor de moco son grandes, redondas u ovales, con un núcleo excéntrico, anormal, marcadamente hipercloromático, el citoplasma de estas células da una reacción positiva para moco. Las células en anillo

de sello deben de ser diferenciadas de un macrófago vacuulado, que puede ser de tamaño y configuración similar, excepto por la ausencia de anomalías nucleares. Ocasionalmente los carcinomas lobulares de la mama pueden también tener una presentación citológica idéntica, pero las células malignas son mucho más pequeñas.

Los carcinomas escamosos del Esófago o del Cardias del estómago, tienen una presentación citológica igual al cáncer del pulmón del mismo tipo histológico.

Rozzell mencionó los carcinomas escamosos queratinizantes del estómago, pueden ocurrir en los caballos y producir metástasis compuestas de células escamosas bien diferenciadas, las que pueden ser identificadas en el líquido ascítico.

CARCINOMAS PANCREATICOS METASTATICOS:

Estos no tienen una característica citológica peculiar -- cuando se observan en líquidos. Las células cancerosas generalmente tienen un nucleolo grande que ocasionalmente sugieren un adenocarcinoma.

Contrario a lo establecido en la literatura que algunos carcinomas Hepatocelulares no pueden ser identificados en el líquido ascítico, varios de estos casos han sido observados por Koss y colaboradores. Las células cancerosas son usualmente de tamaño moderado, pero pueden ser ocasionalmente de tamaño grande, ocurren solas o bien en grupos sugestivos de un adenocarcinoma. Los aspectos citoplásmicos específicos característicos, tales como la presencia de material similar a la bilis y la formación de canaliculos biliares han sido identificados con microscopía electrónica.

OTROS CARCINOMAS:

La identificación precisa de patrones específicos de otros tumores malignos epiteliales raramente es posible. Los carcinomas del tiroides pueden formar cuerpos psamomatosos, pero también pueden hacerlo otros tipos de cánceres.

El carcinoma del riñón tiene pocas características citológicas -- que lo identifican como tal. El tamaño celular, su configuración y su citoplasma finamente vacuulado pueden dificultar el diagnóstico con células mesoteliales y con macrófagos. Los carcinomas originados en el Uretelio (Pelvis Renal, Ureter, Vejiga y Uretra) o bien -- los adenocarcinomas del tracto Urinario inferior originados en una Cistitis glandular o Extrofia Vesical raramente se identifican con precisión. Sin embargo, los carcinomas escamosos queratinizantes de estos órganos usualmente muestran los aspectos citológicos diagnósticos característicos de este tipo de neoplasmas en otras localizaciones. Los carcinomas del endometrio usualmente se presentan -- como adenocarcinomas papilares o tienen un patrón de un tumor -- maligno pobemente diferenciado.

PRESENTACION CITOLOGICA DE NEOPLASMAS ORIGINADOS EN EL TEJIDO HEMATOPOYETICO Y LINFOIDE.

LINFOMAS:

El diagnóstico citológico de los linfomas en los derrames puede efectuarse en un gran número de casos. Tal diagnóstico nos es teóricamente únicamente de interés académico, ya que su identificación puede tener implicaciones terapéuticas significantes y además tiene valor en el pronóstico. Los linfomas pueden ser tratados con éxito -- por gran número de métodos. Así la identificación de linfomas en un derrame no implica una situación sin esperanza como es el caso en otros tipos de neoplasmas malignos. La identificación rápida de la enfermedad puede conducir a un tratamiento agresivo y puede -- ser compatible con varios años de vida útil.

La experiencia en el laboratorio de Koss basada en el estudio --

de 200 pacientes consecutivos con Linfomas y con enfermedades relacionadas con derrame pleural fueron llevados a cabo por Melamed (Tabla 3).

En años recientes la terminología histológica de los varios tipos de linfomas malignos ha sido modificada por Rapaport y por Lukes en varias ocasiones. Hasta 1980 no hay evidencia concluyente en relación de cuál de las clasificaciones de los Linfomas es la más aceptada y existe mucho debate acerca de la terminología empleada; ya que no se ha demostrado en forma concluyente de que existan según el nombre que se le dé al Linfoma, un cambio en su comportamiento biológico y tratamiento de los mismos, con excepción de la enfermedad de Hodgkin's.

CUADRO No. 3

INCIDENCIA DE LINFOMAS MALIGNOS DIAGNOSTICADOS EN DERRAMES DE ACUERDO CON EL TIPO HISTOLÓGICO:

DIAGNÓSTICO CITOLOGICO DE CÁNCER

| Diagnóstico Histológico | Presente | | Sospechoso # Pac. | No presente # Pac. |
|---------------------------------------|-------------------|-----------|-------------------|--------------------|
| | Total # Pacientes | Pacientes | | |
| Reticulosarcoma (Linfoma Histológico) | 71 | 53 | 75 | 11 |
| Linfosarcoma (Difuso) | 32 | 19 | 59 | 7 |
| (Nodular) | 16 | 9 | 56 | 4 |
| Enfermedad de Hodgkin | 56 | 14 | 25 | 36 |
| Leucemia Aguda | 10 | 5 | 3 | 2 |
| Leucemia Crónica | 6 | 4 | 1 | 1 |
| Leucolinfosarcoma | 4 | 4 | | |
| Mieloma Múltiple | 3 | 2 | 1 | |
| Enfermedad de Letterer S. | 2 | 1 | 1 | |

En varios casos no existe una demarcación histológica definida entre los diferentes tipos de linfomas. La diferenciación entre ciertos tipos de linfomas y reticulosarcoma (linfoma histiocítico), o entre un linfoma histiocítico con células gigantes y la enfermedad de Hodgkin es cuestión de opiniones. Por lo tanto no es sorprendente que tales problemas también se reflejen en el estudio citológico.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS LINFOMAS MALIGNOS EN LOS DERRAMES:

Sin tomar en consideración los tipos de linfomas malignos— las células cancerosas de tales neoplasias virtualmente nunca se encuentran en agregados o en grupos celulares, haciéndolo siempre en forma aislada. Las células cancerosas están solas y se debe aceptar como regla general que en un derrame la presencia de células malignas agregadas o en grupos son cualquier cosa menos un linfoma maligno, a pesar del tamaño y constitución de las células individuales de dichos agregados. El diagnóstico de linfoma maligno se hace tomando en consideración el patrón del froté y en el análisis de las anormalidades celulares individuales. Esto último se describe más adelante.

LINFOMA HISTIOCITICO (RETICULOSARCOMA VARIEDAD HISTIOCITICA)

Este tipo de linfoma maligno es tal vez el más fácil de identificar citológicamente debido a que las anormalidades celulares son usualmente evidentes y el número de células malignas en el líquido son abundantes. Las células del reticulosarcoma usualmente varían en tamaño; la mayoría son del tamaño de linfocitos grandes. Hay usualmente gran variación en el tamaño de las células, algunas de las cuales pueden ser muy bizarras. Sin embargo, las anormalidades más importantes se encuentran en el núcleo. El núcleo es raramente redondo u oval y más a menudo tiene un

contorno irregular. Las protrusiones nucleares hacia el citoplasma en la forma de proyecciones en forma de lenguas, pequeñas, solas o múltiples, son características de las células reticulares malignas y son raras en otros tipos de tumores malignos.

Atkin y Beaker observaron protrusiones nucleares en un carcinoma del ovario en líquido ascítico y atribuyeron dichas protrusiones a la presencia de un cromosoma anormalmente grande. Es de interés que un análisis de la constitución cromosómica de los linfomas malignos hecho por Miles reveló que varios tumores tenían cromosomas marcadores grandes. Todavía no se ha demostrado que las protrusiones nucleares observadas a menudo en las células del reticulosarcoma en los derrames son debidos a la presencia de cromosomas marcadores grandes.

Las anormalidades nucleolares son frecuentes y a menudo llaman la atención en el Reticulosarcoma. Los nucleolos son grandes, irregulares en tamaño y comúnmente múltiples. Koss nunca ha observado un reticulosarcoma sin anormalidades nucleolares obvias. Usualmente, existe una relación entre el tamaño del núcleo y el tamaño del nucleolo. Las células tumorales grandes tienen un nucleo lo grande, algunas veces muy numerosos en comparación con las células tumorales pequeñas; y en ocasiones pueden observarse cromocentros prominentes.

El citoplasma de las células del reticulosarcoma usualmente es escaso, basófilo, pálido y delicado, raramente bien preservado. Cuando el citoplasma se encuentra intacto, puede encontrarse una vacuolización fina. El contraste entre este citoplasma delicado y el núcleo hiperchromático usualmente es bien marcado. Ocasionalmente sin embargo, el citoplasma puede ser sorpresivamente abundante.

El diagnóstico de reticulosarcoma en los derrames presenta comparativamente poca dificultad, tanto en lo que se refiere a la presencia de enfermedad maligna como en la identificación del tipo

tumoral. Existiendo pocas dificultades en el diagnóstico diferencial. Si los tumores se encuentran compuestos de células uniformes pequeñas, la diferenciación de un Linfosarcoma pobremente diferenciado puede ser opinión personal del que está examinando el frote, lo mismo sucede en el examen del material histológico.

Los Reticulosarcomas con células grandes pueden confundirse con otros tumores malignos principalmente con carcinomas. La ausencia de organización celular en agregados a menudo es de gran ayuda en establecer el diagnóstico diferencial.

LINFOSARCOMA:

Este tipo de Linfoma maligno está usualmente caracterizado en los exudados por la presencia de células malignas pequeñas que miden de 6 a 12 micras de diámetro, raramente más grandes. La presentación citológica diagnóstica más común es la variedad de tipo linfocítico. Las células son usualmente redondas u ovales con citoplasma escaso, raramente visible; hay una variación significante en el tamaño de estas células. Los núcleos son hipercromáticos, ocasionalmente irregulares en forma, aunque comúnmente son redondos u ovales. Los nucleolos pueden estar presentes en varias de estas células, pero ellos no se distinguen con facilidad como por ejemplo en las células del Reticulosarcoma. Las protrusiones nucleares son visibles.

La fragmentación nuclear en la forma de cariorrexis masiva de los núcleos se observa ocasionalmente. Esto puede representar efecto del tratamiento, aunque se ha observado repetidamente en ausencia de historia de tratamiento previo. La cariorrexis masiva no ha sido vista por Koss en ningún otro tipo de tumor, más que en los Linfosarcomas, y parece ser una característica diagnóstica de este tipo de enfermedades.

La presentación citológica característica del Linfosarcoma -

virtualmente nunca se confunde con otros cánceres; pero, no es infrecuente confundirlo con un proceso inflamatorio. Una preparación citológica técnicamente impecable es necesaria para establecer el diagnóstico, lo cual desafortunadamente no puede modificarse con la ayuda del empleo de otras técnicas para la preparación de los frotos. La diferenciación entre las células del Linfosarcoma y las de una Leucemia Linfocítica Crónica y linfocitos normales -- puede ser difícil y algunas veces imposible, aún bajo el examen de frotos técnicamente impecables.

ENFERMEDAD DE HODGKIN'S:

El diagnóstico de enfermedad de Hodgkin's en derrames puede ser hecho si se observan células de Reed-Sternberg. Aunque la célula de Reed-Sternberg puede ser una célula mononuclear, debe hacerse el diagnóstico siempre que se encuentren células con dos-núcleos o más. En las células binucleadas los dos núcleos son una imagen en espejo el uno del otro, más a menudo los núcleos son - ovales y separados por una banda de citoplasma. Sin tomar en consideración la forma del núcleo, los nucleolos son usualmente grandes y únicos simétricos y presentes en ambos núcleos. Es de hacer notar que pueden encontrarse pequeñas partículas fagocitadas en el citoplasma de tales células o bien éste producir fibras de reticulina. Acompañando a las células de Reed-Sternberg se encuentran células mononucleadas del tipo descrito en el reticulosarcoma, células linfocíticas de varios tipos. Las células plasmáticas se observan ocasionalmente maligno el diagnóstico citológico de enfermedad de Hodgkin's es el más difícil. La diferenciación de la célula de Reed-Sternberg, de células mesoteliales atípicas por un lado y de células cancerosas de origen epitelial por el otro, pueden ser fuente de error y de dificultad diagnóstica sustancial. La diferenciación de enfermedad de Hodgkin's del Reticulosarcoma de la variedad Histiocítica es algunas veces imposible.

DIFERENCIACION DE LINFOMAS MALIGNOS DE ENFERMEDADES NO MALIGNAS.

La diferenciación de los linfomas de otros tumores malignos ha sido discutida previamente. Deberá puntualizarse que la presencia de abundantes linfocitos en una gran variedad de enfermedades presentes en los derrames puede ser secundario a la presencia de enfermedades Infecciosas, principalmente tuberculosis; sin embargo, esta última se halla acompañada de una proliferación mesotelial marcada, que raramente es manifiesta en los linfomas malignos, excepto en la enfermedad de Hodgkin's.

De todo modo, las enfermedades no cancerosas pueden ocasionalmente tener una presentación citológica similar a la observada en el linfoma maligno. Uno de tales ejemplos mencionados por Melamed se observó en el líquido ascítico de un niño con hepatitis a células gigantes y con hematopoyesis extra medular extensa. Las reacciones leucemoides de varios tipos acompañados por derrames pueden también resultar en patrones celulares confusos.

En el análisis final el diagnóstico citológico de linfoma maligno es a veces difícil y debe tomarse en consideración la evidencia clínica, como sucede con el estudio del material histológico.

Los efectos de la terapia en las células de los linfomas malignos se discuten más adelante.

DERRAMES EN LEUCEMIA:

La leucemia linfocítica crónica da un patrón citológico muy uniforme de linfocitos, su diferenciación de un exudado inflamatorio rico en linfocitos o de un linfosarcoma metastático bien diferenciado puede ser extremadamente difícil y deberá --

usualmente descansar en evidencia clínica y hematológica.

Otras células leucémicas pueden a menudo identificarse en los derrames. Las Leucemias agudas mieloídes y monocítica pueden confundirse con Reticulosarcoma de la variedad histiocítica. Los derrames en la leucemia mielogena crónica deben ser diferenciados de reacciones inflamatorias y en efecto ellas pueden representar una reacción inflamatoria con un componente celular leucémico.

Es extremadamente raro para pacientes con leucemia que desarrollen derrames en ausencia de un diagnóstico previo de la existencia de los mismos, de aquí que el citopatólogo hace solo en ocasiones el diagnóstico de leucemia como causa primaria de un derrame en ausencia de historia de la enfermedad confirmada por otros métodos diagnósticos. El papel del citopatólogo en tales casos es simple y consiste en ayudar a delinear la extensión de la enfermedad para el tratamiento de la misma.

MIELOMA MULTIPLE:

El múltiple mieloma diseminado puede estar asociado con derrame pleural o ascitis. En varios de tales casos una población uniforme de células plasmáticas se observa con suma facilidad. En dos pacientes observados por Koss el diagnóstico de mieloma fue hecho en derrames antes de que hubiera evidencia clínica de enfermedad esquelética. En estos dos pacientes uno con un derrame pleural y el otro ascítico, la población celular se encontraba constituida por células plasmáticas bien diferenciadas. En uno de estos pacientes la biopsia pleural mostró tracón con células plasmáticas, y la inmunoelectroforesis de líquido pleural mostró patrones anormales de globulinas. En ambos casos la evidencia subsecuente de lesiones óseas inconspicuas fue obtenida después de que el paciente falleció. Nuevamente deberá hacerse énfasis de que la presencia de células plasmáticas aisladas puede observarse en linfomas, específicamente en la enfermedad de Hodgkin's y en procesos

inflamatorios crónicos. Deberán también descartarse otras entidades clínicas en las que exista proliferación de células plasmáticas.

PRESENTACION CITOLOGICA DE SARCOMAS Y OTROS CANCERES MENOS COMUNES.

SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS Y HUESOS:

Una gran variedad de sarcomas metastáticos pueden producir derrames en los que pueden identificarse las células cancerosas. Este tema ha sido extensamente estudiado por Hadju. Todos los sarcomas de tejidos blandos tienden a formar células grandes, bizarras, de formas pleomórgicas. En general, la identificación del tipo de tumor en forma exacta es raramente posible en líquidos, aunque desde luego existen excepciones; lo que es raro para los sarcomas, aún para aquellos de origen mesotelial de producir derrames como primera manifestación de la enfermedad. El conocimiento de la historia del paciente y la revisión del material histológico previo es de mucha ayuda en la determinación del tipo de tumor. Deberá mencionarse que la derivación exacta de varios sarcomas de células fusiformes se debate muy a menudo, aún ante la presencia de material histológico abundante. De aquí que es fácil comprender que tales problemas diagnósticos no pueden ser resueltos en el examen citológico de células presentes en un líquido.

SARCOMAS DE CELULAS FUSIFORMES:

Los sarcomas de tejido conectivo, nervio, músculo liso, o músculo estriado, membrana sinovial o hueso pertenecen a este grupo. Histológicamente los tumores están caracterizados por células elongadas, que a menudo forman bandas, las cuales tienen núcleos claramente anormales. Frecuentemente se hallan células gigantes neoplásicas multinucleadas. Cuando se observan en lí-

quidos las células tumorales son grandes, bizarras, a menudo multinucleadas. Los núcleos son grandes, hipercromáticos, con múltiples nucleolos grandes. Así la identificación de la enfermedad maligna a menudo es fácil.

A veces en citología es posible la clasificación de este tipo de tumores.

RABDOMIOSARCOMA:

Están caracterizados principalmente por la presencia de células tumorales grandes, bizarras, a menudo multinucleadas. El diagnóstico puede establecerse algunas veces con facilidad si existen estriaciones longitudinales y/o transversales. Esto puede ocurrir con rabdomiosarcomas metastáticos, primarios en varios sitios o con sarcomas mixtos mesodérmicos del aparato genital femenino, los cuales contienen elementos del rabdomiosarcoma (Sarcomas mixtos mesodérmicos Heterologos).

El rabdomiosarcoma embrionario se discutirá más adelante.

LEIOMIOSARCOMA:

Las células cancerosas en el leiomirosarcoma raramente tienen la forma elongada característica observada en los tejidos blandos o en los órganos ginecológicos. Las células son pocas en número, redondas u ovales, con núcleos anormales, rodeadas de un citoplasma escaso, pobremente demarcado. Las células gigantes son muy raras. En ausencia de historia pasada y de material histológico, el diagnóstico preciso de leimiosarcoma es difícil hacerlo en líquidos.

SARCOMAS DE HUESO:

Los sarcomas osteogénicos metastáticos pueden producir derrame, especialmente en la cavidad pleural en asociación con metástasis pulmonares. Mientras ocasionalmente se observan células neoplásicas

cas bizarras, la formación de tejido osteoide por este tipo de células no ha sido observado, de tal suerte que el diagnóstico exacto de este tipo de tumor en derrames es virtualmente imposible. Es de interés sin embargo que las células gigantes multinucleadas con núcleos regulares, uniformes, con nucleolos pequeños -- pueden observarse en tales derrames. Células similares se han notado en material de tumores de células gigantes recurrentes del hueso y así puede presumirse que estas células pertenecen a las familias de los osteoclastos. Estas células son mucho más grandes que los macrófagos multinucleados o megacariocitos y su presencia puede tener un valor diagnóstico. La demostración citoquímica de la fosfatasa alcalina es también diagnóstica de sarcoma osteogénico.

MELANOMA MALIGNO:

Este grupo de tumores usualmente de origen cutáneo y ocular y de un comportamiento impredecible frecuentemente se asocian con la presencia de derrames. Contrario a la mayor parte de otros tumores malignos existe evidencia clínica de la enfermedad antes de que ocurra la metástasis. El acúmulo de líquidos en los melanomas malignos puede ocurrir como primera manifestación de la presencia de este tumor, algunas veces muchos años después de que se resecó o trató el tumor primario. De tal suerte que la identificación de este tipo de neoplasia puede ser de una importancia considerable en el diagnóstico.

Los melanomas malignos metastáticos en líquidos usualmente forman una población rica de células claramente malignas, algunas de ellas bizarras de forma variable y configuración. Los gránulos citoplásicos de color café o negro si están presentes son de valor diagnóstico en esta enfermedad. La mayoría de las células cancerosas ocurren solas, pero puede observarse también en pequeños grupos. Las células son mono o multinucleadas, a menudo están caracterizadas por tener un núcleo localizado en la periferia. Yamada y colaboradores y posteriormente Hadju y Sabino hicie-

ron énfasis que la presencia de zonas claras o bien la presencia de agujeros dentro del núcleo (vacuolas nucleares), es un hallazgo -- frecuente en células del melanoma maligno.

Las vacuolas nucleares pueden ser diferenciadas de nucleolos muy grandes enfocando cuidadosamente el microscopio hacia abajo y arriba con los lentes de alto aumento. Se mirará que las vacuolas tienen un contorno irregular, varían en tamaño, dependiendo de la profundidad del foco, y están presentes en todos los niveles del núcleo. El nucleolo por el contrario ocupa solamente una banda del grueso del espesor nuclear y está fuera de foco tan pronto como el lente se enfoca por debajo de la membrana nuclear. Las vacuolas nucleares representan invaginaciones del citoplasma dentro del núcleo y pueden ocurrir en un buen número de tejidos normales, así como en otros tumores malignos. Los carcinomas del tiroides y los carcinomas broncogénicos entre otros, pueden ocasionalmente presentar tales inclusiones. Otro hallazgo común de la célula del melanoma maligno es la presencia de nucleolos simples o múltiples de gran tamaño, los cuales pueden algunas veces ocupar alguna parte substancial del área nuclear. También pueden observarse imágenes de fagocitosis de célula a célula.

El pigmento melánico que es el hallazgo característico principal para identificar tales células en el melanoma maligno, no es constante. Hadju y Sabino usando la coloración del Ferro cianido Férrico, demostraron melanina en células tumorales en derrames. Es de interés que el paciente estudiado con múltiples muestras de líquidos la presencia de pigmento se encontró presente -- prácticamente en todas las células. Por el contrario otros casos la formación de pigmento se halla confinado a pocas células o -- puede estar completamente ausente. De todas maneras la identificación del melanoma es fácil con un pequeño margen de error si las otras características de malignidad se hallan presentes en las células. Pocos de otros tumores metastáticos tienen esta apariencia tan variable.

OTROS TUMORES METASTATICOS MALIGNOS:

Tumores mixtos mesodérmicos del útero pueden producir - ascitis o derrame pleural. Las células tumorales son muy bizarras, algunas veces combinación de los cuadros de células de un carcinoma y células de un sarcoma de células fusiformes pueden ser observadas en el froté. Si el tumor metastático en sarcomas mixtos tienen el aspecto de un Rábdomiosarcoma, pueden observarse células cancerosas con estriaciones longitudinales y transversales.

TUMORES TESTICULARES:

Los tumores testiculares más comunes capaces de dar metástasis y derrames son los Seminomas, Teratomas malignos y en hombres de edad, los Linfomas malignos. Los Seminomas metastáticos están caracterizados por una población constituida por células malignas grandes a menudo acompañadas por numerosas células pequeñas similares a linfocitos. Los teratomas malignos se identifican más fácilmente en líquidos que los carcinomas Embrionarios. Los Linfomas malignos de origen primario testicular son raros y tienen una presentación citológica similar a la de otros linfomas malignos en otras localizaciones.

TUMORES MISCELANEOS:

Es virtualmente imposible mencionar y permitirnos solamente describir la presentación citológica de una multitud de otros tumores malignos de una gran variedad de origen, la cual puede ocasionalmente dar lugar a la formación de derrames debido a las metástasis. En tales circunstancias el conocimiento de la historia clínica y la revisión del material histológico pueden ayudar en la identificación del tipo de neoplasia.

OTROS TUMORES METASTATICOS MALIGNOS:

DERRAMES EN NIÑOS:

La variedad de tumores malignos en niños hasta la edad de 10 años capaces de producir derrames son relativamente pocas. Es raro, para dichos tumores producir derrames antes de que se haga el diagnóstico clínico, pero ocasionalmente esto puede ocurrir. Los tumores malignos de la infancia se hallan constituidos de células pequeñas y por consiguiente recuerdan a los linfomas malignos y otros tumores de células pequeñas. Estos puntos deberán llevarse en mente en el diagnóstico diferencial, el cual deberá siempre incluir linfomas y Leucemias.

TUMOR DE WILLM'S:

Estos tumores renales malignos comprenden elementos celulares de un adenocarcinoma y de un sarcoma. El patrón citológico en los derrames está usualmente caracterizado por la presencia de células cancerosas redondas, pequeñas, o dispuestas en pequeñas pelotas o grupos, sugestivas de un Carcinoma Embrionario. Ocasionalmente uno puede también observar células malignas elongadas, sugestivas de un sarcoma de células fusiformes. El diagnóstico se basa en una mezcla de tipos celulares, los cuales en un niño es característico de tumor de Willm's.

NEUROBLASTOMA:

Este neoplasma originado en la cresta neural usualmente en primarios en la médula supra-renal y se halla caracterizado por estar construido por células pequeñas, redondas, ocasionalmente formando pequeños agregados, con un lumen central, las llamadas rosetas. En líquidos las células del neuroblastoma recuerdan las células pequeñas observadas en el tumor de Willm's descritas arriba.

La formación de rosetas la cual es diagnóstica de estos tumores - es muy frecuente observarla en líquidos. El sarcoma de Ewing - del hueso tiene una presentación histo y citológica similar a la del neuroblastoma.

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO:

Tres sitios anatómicos de localización de estos tumores - malignos derivados del músculo se observan casi exclusivamente en la infancia; tumores originados en la vagina en niñas; en la próstata en niños y de la vejiga urinaria en ambos sexos.

En todos estos órganos el tumor puede asumir una configuración en forma de racimo de uvas, de aquí el nombre de sarcoma Botrioides, el Rabdomiosarcoma embrionario de los tejidos blandos derivados de los músculos periféricos puede ser visto en niños y en adultos.

Los tumores están caracterizados por proliferación de células malignas de tamaño pequeño o mediano, ocasionalmente asumiendo un patrón organoide (rabdomiosarcoma alveolar). Las estriaciones del citoplasma diagnósticas de este tipo de tumor - no se observan fácilmente y a menudo debe buscarse Mioglobina en el citoplasma de las células tumorales para hacer el diagnóstico. En los derrames el patrón comúnmente observado - es el de células tumorales elongadas. Algunas veces las células tumorales son grandes y recuerdan el tipo adulto del rabdomiosarcoma (rabdomiosarcoma pleomórfica).

CARCINOMAS EMBRIONARIOS:

Estos tumores originados en varios sitios anatómicos (Ovario, testículo, Mediastino anterior, Retroperitoneo, Región Sacrococcigea) se ven predominantemente en la infancia o en la adolescencia, pero también pueden ocurrir en adultos. Muy a-

menudo estos neoplasmas representan el desarrollo unilateral de un componente de un teratoma, por ejemplo en el testículo o en el mediastino. La presentación citológica de estos tumores en líquidos es la misma a pesar del sitio anatómico. Las células tumorales de tamaño moderado, a menudo tienen una apariencia monótoma, - ocurren predominantemente en grupos o aisladas. Los núcleos se hallan provistos por nucleolos grandes y conspicuos. Esta configuración citológica, esencialmente es sugestiva de un adenocarcinoma, el cual cuando es visto en un paciente jóven es diagnóstico de Carcinoma Embionario.

LINFOMAS MALIGNOS Y LEUCEMIAS:

Los linfomas malignos y las leucemias son el grupo de neoplasias malignas más comunes en la infancia. La presentación citológica es similar a la observada en otros grupos de edad. Deberá mencionarse que en niños con alteraciones inmunes, tales como anormalidades genéticas con el Síndrome de Down's, son más susceptibles al desarrollo de enfermedades neoplásicas que los niños normales.

TUMORES RAROS DE LA INFANCIA:

En un caso de enfermedad de Letterer-Siwe fue posible identificar las células tumorales en el derrame pleural pertenecientes a la clase de histiocitos debido a sus similaridades morfológicas - con los histiocitos normales y por su capacidad fagocítica. En un paciente con teratoma maligno del pericardio creciendo principalmente como un adenocarcinoma Embionario se identificó como tal en un líquido pericárdico.

FRECUENCIA DE METASTASIS DE TUMORES DE VARIOS SITIOS:

Varios de los tumores malignos se manifiestan primariamente - como un derrame. El sitio primario frecuentemente permanece des conocido y no hay datos estadísticos disponibles que permitan ha-

cer un estudio comprensivo y preciso acerca de la frecuencia relativa con la cual varios tipos tumorales dan metástasis a las diferentes áreas del cuerpo. Sin embargo, en la experiencia de Koss y la nuestra en el Hospital General San Juan de Dios, las metástasis más comúnmente observadas se presentan en las tablas: 4, 5, 6, 7, 8, 9 etc. En la ausencia de historia clínica, estas tablas ofrecen alguna guía acerca de las fuentes más comunes del origen de las células malignas.

CUADRO No. 4

FRECUENCIA RELATIVA DEL ORIGEN DEL NEOPLASMA PRIMARIO Y SUS METASTASIS EN LOS DERRAMES EN LAS CAVIDADES CORPORALES EN LA MUJER ADULTA EN EL HOSPITAL MEMORIAL DE NEW YORK.

| LIQUIDO PLEURAL | LIQUIDO PERITONEAL (ASCITIS) |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1.- Mama | Ovario |
| 2.- Ovario | Mama |
| 3.- Tracto Gastrointestinal (Estómago, Esófago, Colon) | Tracto Gastrointestinal (Colon, Estómago, Páncreas) |
| 4.- Pulmón | |
| 5.- Linfomas | Linfomas |

CUADRO No. 5

FRECUENCIA RELATIVA DEL ORIGEN DEL NEOPLASMA PRIMARIO Y SUS METASTASIS EN LOS DERRAMES EN LAS CAVIDADES CORPORALES EN LA MUJER ADULTA EN EL HGSJDD.

LIQUIDO PLEURAL

1.- Mama

2.- Ovario

3.- Tracto Gastrointestinal
(Estómago, Colon)

4.- Linfomas

5.- Pulmón

LIQUIDO PERITONEAL

Ovario

Tracto Gastrointestinal

(Estómago, Colon)
Mama

Linfomas

CUADRO No. 6

FRECUENCIA RELATIVA DEL ORIGEN DEL NEOPLASMA PRIMARIO Y SUS METASTASIS PRODUCTORAS DE DERRAMES EN LAS CAVIDADES CORPORALES EN EL HOMBRE-ADULTO EN EL HOSPITAL MEMORIAL DE NEW YORK.

LIQUIDO PLEURAL

1.- Pulmón

2.- Tracto Gastrointestinal
(Estómago, Esófago, Páncreas, Colon)

3.- Linfomas Malignos

LIQUIDO PERITONEAL

(ASCITIS)

Tracto Gastrointestinal

(Estómago, Páncreas y Colon)

Linfomas Malignos.

CUADRO N°. 7

FRECUENCIA RELATIVO DEL ORIGEN DEL NEOPLASMA PRIMARIO Y SUS METASTASIS PRODUCTORAS DE DERRAMES EN LAS CAVIDADES CORPORALES EN EL HOMBRE ADULTO EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.

LIQUIDO PLEURAL

1.- Pulmón

2.- Tracto Gastrointestinal

(Estómago, Colon)

LIQUIDO PERITONEAL

Tracto Gastrointestinal

(Estómago, Colon)

Linfomas.

CUADRO N°. 8

FRECUENCIA RELATIVA DEL ORIGEN DE LAS METASIS EN TUMORES MALIGNOS EN NIÑOS.

LIQUIDO PLEURAL O PERITONEAL

- 1.- Leucemia - Linfomas
- 2.- Tumor de Wilms
- 3.- Neuroblastoma
- 4.- Rabdomiosarcoma embrionario
- 5.- Tumor de Ewing

RESULTADOS DEL DIAGNOSTICO CITOLÓGICO EN LA EVALUACION DE LA PRESENCIA DE CANCER EN DERRAMES DE LAS CAVIDADES PLEURAL Y ABDOMINAL EN EL HOSPITAL MEMORIAL DE NEW YORK.

| Número |
|-----------------------------------------|
| Total de pacientes |
| 311 |
| Total de especímenes |
| 611 |
| Pacientes con cáncer comprobado |
| 305 |
| Pacientes con diagnóstico positivo |
| 141 (46%) |
| Error diagnóstico en ausencia de cáncer |
| 0 |

CUADRO No. 9

RESULTADOS DEL DIAGNOSTICO CITOLOGICO EN LA EVALUACION DE LA PRESENCIA DE CANCER EN DERRAMES DE LAS CAVIDADES PLEURAL Y PERITONEAL EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.

| | Número |
|-----------------------------------------|-----------|
| Total de pacientes | 247 |
| Total de Especímenes | 494 |
| Pacientes con cáncer comprobado | 243 |
| Pacientes con Diagnóstico Positivo | 121 (50%) |
| Error diagnóstico en ausencia de cáncer | 0 |

FRECUENCIA RELATIVA DEL ORIGEN DE LAS NEOPLASIAS EN TUMORES MALIGNOS EN LIQUIDOS

LIQUIDO PLEURAL O PERITONEAL

- 1.- Leucemia - Linfomas
- 2.- Tumor de Wilms
- 3.- Neuroblastoma
- 4.- Rabdomiosarcoma embrionario
- 5.- Tumor de Ewing

CAVIDAD PERICARDICA:

La frecuencia relativa de tumores observados en la cavidad pericárdica no puede establecerse debido a que el líquido pericárdico raramente se obtiene con propósito de examen citológico..

En general los sitios primarios parecen ser los mismos que para los derrames pleurales tanto en hombres como en mujeres, y numerosos ejemplos de carcinoma metastásica de origen mamario, pulmonar o gástrico han sido reportados en la literatura. La presentación citológica de las células en estos derrames es la misma como para otros líquidos corporales y no necesita ser repetida.

Deberá notarse sin embargo, que la acumulación de líquidos en el pericardio debido a tumor metastásico puede ser aguda y por lo tanto constituir un peligro para la vida del paciente debido a interferencia con la función cardíaca. Por lo tanto es necesario realizar un diagnóstico rápido y un tratamiento energético para salvar la vida del paciente.

APLICACION DE LA CITOLOGIA DE LOS LIQUIDOS CORPORALES COMO UN INDICE DE LA RESPUESTA DE LOS CANCERES A LA TERAPIA:

Desde el momento que algunos tumores en animales producen ascitis aquellos han sido utilizados como una fuente en la evaluación de los agentes quimio-terapéuticos, y por consiguiente era lógico pensar que una correlación de las respuestas de las células tumorales en los líquidos humanos hacia la efectividad de la terapia anticáncer podría llevarse a cabo.

En la actualidad estudios a largo plazo de las respuestas de varios neoplasias malignos a la radiación y a los agentes quimioterapéuticos no han sido llevados aunque existe alguna información.

Las células de los linfomas malignos en los derrames reaccionan a la acción de la radioterapia o a los agentes alquilantes con cariorrexis.

Este efecto puede ser tan marcado que Melamed lo consideró como diagnóstico de linfoma maligno y lo llamó (patrón de fragmentación nuclear). Este patrón puede ocurrir en cualquier tipo histológico de linfoma, y también puede observarse en ausencia de historias de terapia. Esta alteración celular parece ser inherente a la naturaleza del tumor, las razones para que se produzca este tipo de respuesta no están claras.

La experiencia de Koss ha demostrado que algunos carcinomas que presentan un patrón titular similar al obtenido en cultivo de tejidos o bien una proliferación difusa de células uniformes responde mejor a la administración sistémica de agentes quimioterapéuticos, que aquellos que tienen diferentes patrones de crecimiento. Entre estos últimos, las células fueron creciendo en grupos o bien formando papilas o estructuras glandulares.

Una respuesta aleatoria ha sido observada en un caso de carcinoma del ovario diseminado, tratando con 5-fluorouridina. Este compuesto se introdujo directamente dentro de la pleura y el peritoneo y produjo anomalías mitóticas muy marcadas de las células cancerosas, formándose como consecuencia de esto formas celulares gigantes y grotescas. Estos cambios citológicos precedieron la remisión clínica.

No hubo un efecto obvio en relación con los agentes víricos que se investigaron como teniendo acción anticáncer.

EFFECTOS DE LA RADIACION Y DROGAS RADIOMIMETICAS:

Los efectos de la radiación pueden ser observados después de la aplicación intracavitaria de Fósforo radioactivo o radia-

ción externa. Los efectos tanto en las células mesoteliales como en las células cancerosas son en esencia similares a aquellas observadas en otros órganos y tejidos. Se observan balonamiento de las células, vacuolización citoplásica, y aumento de tamaño nuclear; tanto en las células mesoteliales como en las células cancerosas. La cariorrexis observada en los linfomas malignos ha sido previamente mencionada. Esta última es rara en otros tipos de tumores.

Entre las drogas radiomiméticas los agentes alquilantes han sido los más estudiados. Sus efectos en algunas células cancerosas pueden ser idénticos a los producidos por la radiación resultando balonamiento de las células y aumento de tamaño del núcleo o degeneración del mismo.

CELULAS NEOPLASICAS EN DERRAMES COMO UN MEDIO DE INVESTIGACION BIOLOGICA:

Desde varios puntos de vista los derrames debido a cáncer raramente son adecuados como un medio de estudio de las células cancerosas. Las células malignas en los derrames pueden proliferar y formar cultivos tisulares. Koleer ha utilizado los derrames como una forma de estudiar y determinar la constitución cromosómica o su equivalente en DNA de las células neoplásicas.

Además se han hecho intentos de diferenciar las células mesoteliales en los derrames por medio de coloraciones, empleando varias técnicas cito-químicas. Así se han hecho determinaciones de Fosfatasa Acida y alcalina y demostrar su frecuencia en células originadas en carcinomas de la próstata y Sarcoma Osteogénico respectivamente. Alguna de las técnicas usadas para demostrar sistemas enzimáticos por medio del tetrasolium pueden ser aplicados. Así la deshidrogenasa láctica podría ser demostrada en células tumorales en derrames. Esta observación es interesante en vista de los datos de Broblesky, quien demostró un aumento en esta enzima en los derrames debidos a cáncer.

Los derrames intracavitarios observados en humanos pueden ser empleados para estudios de la configuración ultraestructural de las células cancerosas y otros tipos celulares y su relación mutua; estudios inmunológicos y bioquímicos de estos cultivos tisulares ocurriendo naturalmente están solamente en su inicio. Los derrames humanos pueden también servir para la investigación de los efectos de varios agentes terapéuticos en una manera similar a la aplicada a los sistemas experimentales. Y finalmente las células cancerosas tumorales *in vitro*. Esta es una fuente útil para el estudio de los aspectos biológicos del cáncer humano y su respuesta a los agentes quimioterapéuticos.

EVALUACION DE LOS RESULTADOS DIAGNOSTICOS EN LOS DERRAMES:

Esta área de aplicación de la citología diagnóstica es la más difícil de evaluar objetivamente. Hay varias razones para esto, la más importante es de que los derrames pueden ocurrir en pacientes con cáncer los cuales no son debidos a la presencia de cáncer en las cavidades. Aún al hacer la comparación de los resultados citológicos con el material de autopsia puede confundir, a menos que no exista un retardo significativo en el uso de los dos procedimientos. De otra manera las metástasis de un paciente con cáncer pueden desarrollarse posteriormente y no existir en el momento en que se extraiga el líquido del derrame.

El evitar hacer el diagnóstico erróneo de cáncer en los derrames parece ser tan importante como la determinación de la presencia de células cancerosas. Con excepción de los linfomas, el cáncer de la mama y otros pocos tumores el diagnóstico de derrame de etiología neoplásica, es sinónimo de sentenciar al paciente a muerte. Raramente se le investiga al paciente más y el tratamiento es usualmente paliativo. Deberá evitarse a toda costa un error de este tipo. Así una medida útil de laboratorio en esta área

no es diagnosticar correctamente el mayor número de cáncer sino un número menor de casos diagnosticados incorrectamente. Grunzy en una revisión completa de este tópico reportó resultados correctos positivos de varias fuentes que oscilaban entre 50 a un 90%; el trabajo ampliamente conocido de Shafir resultó en un 80% de diagnósticos correctos positivos. Es mucho más difícil determinar el número de errores es CEELEN en 1964 puntuó que tales errores fueron hechos en la revisión de 617 casos. Grunce en 1964 reportó 3 diagnósticos falsos positivos en 140 pacientes, sin que se conociera historia clínica de cáncer.

En un hospital de cáncer tal como lo es el Memorial de New York es muy difícil determinar la precisión total del diagnóstico citológico en relación con la presencia o ausencia de cáncer en los derrames, debido a que muy pocos pacientes con derrames son admitidos a este centro asistencial.

Una determinación mejor puede ser obtenida por un estudio simultáneo de biopsias pleurales y citología pleural según lo demuestra el Doctor Fritz.

Estos resultados claramente documentan que en la enfermedad maligna el examen citológico del fluido es un método más preciso que la biopsia pleural debido a que por así decirlo, la superficie examinada es mayor. En las enfermedades infecciosas, particularmente en las enfermedades granulomatosas, tales como la tuberculosis, la biopsia pleural es superior al examen citológico en establecer la etiología del desorden. Datos similares han sido observados por Von Hoff y por Liboise. Así como también todo lo mencionado anteriormente ha sido observado por nosotros en el Hospital General San Juan de Dios. Esto último se muestra en las tablas números : 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17, haciendo una comparación entre el Memorial Hospital y el Hospital San Juan de Dios.-

- una muestra de sangre y el resultado se menciona en el ~~CUADRO No. 10~~ cuadro que sigue.

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DIAGNOSTICOS ENTRE BIOPSIA PLEURAL Y ESTUDIO CITOLOGICO EN DERRAMES PLEURALES EN EL HOSPITAL MEMORIAL DE NEW YORK.

| Pacientes estudiados | No. |
|------------------------------------------------------|-----|
| Pacientes con cáncer | 72 |
| Pacientes con cáncer y derrame neoplásico | 46 |
| Pacientes con cáncer y derrame pleural no neoplásico | 26 |
| Pacientes sin cáncer | 90 |
| Total | 162 |

CUADRO No. 11

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DIAGNOSTICOS ENTRE BIOPSIA PLEURAL Y ESTUDIO CITOLOGICO EN DERRAMES PLEURALES EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.

| Pacientes Estudiados | No. |
|------------------------------------------------------|-----|
| Pacientes con Cáncer | 49 |
| Pacientes con Cáncer y derrame neoplásico | 29 |
| Pacientes con Cáncer y derrame pleural no neoplásico | 20 |
| Pacientes sin Cáncer | 98 |
| Total | 162 |

CUADRO N°. 12

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DIAGNOSTICOS
DE BIOPSIAS PLEURALES Y CITOLOGIA DE LOS DERRA-
MES PLEURALES EN EL HOSPITAL MEMORIAL DE NEW -
YORK.

DATOS CLINICOS

| Pacientes con Cáncer | Número | Femenino | Masculino |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|-----------|
| Con sospecha clínica de cáncer metastásico a pleura | 61 | 39 | 22 |
| Sin sospecha clínica de metástasis (Insuficiencia cardíaca, Enfermedad obstructiva crónica pulmonar y otros problemas médicos). | 11 | 4 | 7 |
| Total | 72 | 43 | 29 |
| Pacientes con evidencia microscópica de cáncer metastásico | 44 | 32 | 12 |

CUADRO N°. 13

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DIAGNOSTICOS
DE BIOPSIAS PLEURALES Y CITOLOGIA DE LOS DERRA-
MES PLEURALES EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN
DE DIOS.

DATOS CLINICOS

| Pacientes con Cáncer | Número | Femenino | Masculino |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|-----------|
| Con sospecha clínica de cáncer metastásico a pleura | 32 | 12 | 20 |
| Sin sospecha clínica de metástasis (Insuficiencia cardíaca, Enfermedad obstructiva crónica pulmonar y otros problemas médicos) | 33 | 8 | 25 |
| Total | 65 | 20 | 45 |
| Pacientes con evidencia microscópica de cáncer metastásico. | 42 | 10 | 32 |

CUADRO No. 14

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL DIAGNOSTICO OBTENIDO POR BIOPSIAS Y CITOLOGIA EN DERRAME PLEURAL EN EL HOSPITAL MEMORIAL DE NEW YORK.

CASOS COMPROBADOS DE CANCER METASTATICO

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Citología positiva y biopsia positiva | 15 |
| Citología positiva y biopsia negativa | 28 |
| Biopsia positiva y citología negativa (Revisión de Citología fue sospechosa) | 1 |
| Total | 44 |

Iniciantes con evidencia microscópica de metástasis.

CUADRO No. 15

COMPARACION DE LOS RESULTADOS DEL DIAGNOSTICO OBTENIDO POR BIOPSIAS Y CITOLOGIA EN DERRAME PLEURAL EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.

CASOS COMPROBADOS DE CANCER METASTATICO

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Citología positiva y biopsia positiva | 12 |
| Citología positiva y biopsia negativa | 28 |
| Biopsia positiva y citología negativa (revisión de citología fue sospechosa) | 2 |
| Total | 42 |

CUADRO N°. 16

COMPARACION DE LOS RESULTADOS ENTRE EL DIAGNOSTICO OBTENIDO POR BIOPSIA Y CITOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL EN EL HOSPITAL MEMORIAL DE --- NEW YORK.

CAUSAS DE DERRAMES BENIGNOS EN PACIENTES CON HISTORIA CONOCIDA DE CANCER

| | |
|-----------------------------------|----------|
| Neumonía | 12 casos |
| Insuficiencia Cardíaca congestiva | 18 casos |
| Hipoproteinemia | 2 casos |

CUADRO N°. 17

COMPARACION DE LOS RESULTADOS ENTRE EL DIAGNOSTICO OBTENIDO POR BIOPSIA Y CITOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.

CAUSAS DE DERRAMES BENIGNOS EN PACIENTES CON HISTORIA CONOCIDA DE CANCER.

| | |
|------------------------|----|
| Neumonía | 23 |
| Insuficiencia Cardíaca | 10 |
| Hipoproteinemia | 30 |

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- 1.- Debido a que los valores de la Densidad oscilan demasiado en los diferentes estudios realizados, este parámetro no debe de ser usado para distinguir entre un exudado y un Trasudado. Es un exudado cuando la relación de Deshidrogenasa láctica del líquido pleural en relación con la sérica es mayor de 0.6. Es un trasudado cuando el valor es menor.
- 2.- Un derrame se clasifica como Exudado cuando:
 - a) El valor total de la deshidrogenasa láctica en el líquido es mayor de 200 unidades.
 - b) La relación proteínas líquido pleural con la sérica es mayor de 0.5
 - c) La relación deshidrogenasa láctica líquido pleural y la sérica es mayor de 0.6.-
 - d) Los valores de glucosa en un derrame muy por debajo de los valores normales en el suero sugieren el diagnóstico de un Exudado de naturaleza bacteriana, tuberculosa o neoplásica.
 - e) Los valores de glucosa disminuidos en el líquido pleural en la artritis Reumatoidea y normales o elevados en el Lupus Eritematoso Sistémico, son un buen parámetro para distinguir entre estas dos Colagenopatías.
- 3.- De acuerdo con Light la relación de la concentración de niveles de proteína en líquido pleural con valores séricos de proteína es un parámetro adecuado para distinguir entre un exudado y un Trasudado. La relación de 0.5 es la más adecuada y con este valor se clasifican mal menos del 10% de Exudados y el 2% de Trasudados.
- 4.- El conteo de más de 100,000 glóbulos rojos por mm. cúbico es común en traumatismos, neoplasias o Embolia Pulmonar, única-

mente el 10 al 50% de los derrames secundarios a tuberculosis dan una reacción hemorrágica.

5.- Valores de glóbulos blancos menores de 1000 por mm. cúbico se asocia frecuentemente con Trasudado y valores mayores con exudados.

6.- Para distinguir si un derrame es hemorrágico o bien éste se contaminó con sangre se deben hacer coloraciones de Wright y Pearls. Con la primera coloración los macrófagos muestran cuerpos de inclusión hemoglobínica que se tiñen de un color rosado y con la segunda los gránulos - se tiñen de Azul (hemosiderina).

7.- La determinación de los valores de amilasa en un líquido corporal sugieren un derrame secundario a pancreatitis. También puede encontrarse elevada en procesos neoplásicos no necesariamente primarios en páncreas o en Ruptura esofágica o Gástrica. En estos últimos la amilasa es de origen salival.

8.- La infección por el bacilo de Koch del mesotelio puede producir al igual que en otros epitelios de los órganos de la economía, una Hipérplasia atípica de las células-mesoteliales y ser causa de resultados falsos positivos.

9.- La presencia de células gigantes en el sedimento de un líquido corporal no es sinónimo de tuberculosis.

10.- En el hidrotórax o Ascitis secundarias a hepatopatías agudas o crónicas pueden observarse células atípicas como resultado de la infección, o bien como una reacción de las células ante los productos de degradación de la necrosis de las células hepáticas.

11.- Cuando existe un frote de un derrame tanto pleural, peritoneal y peritoneal que contenga demasiada célula de tipo inflamatorio debe tenerse cuidado al hacerse el diagnóstico de carcinoma metastático; lo anterior es cierto tanto en procesos agudos y subagudos (Neumonía, Enfermedad Pélvica Inflamatoria).

12.- La presencia de eritrofagocitosis es común en el líquido ascítico secundario a diálisis peritoneal. Tiene valor diagnóstico en la presencia de un Síndrome de Chediak Higashi, al igual que en las anemias Hemolíticas.

13.- Para determinar el sitio primario del tumor es indispensable conocer la Historia clínica y edad del paciente.

14.- Las características de malignidad observadas en los núcleos y nucleolos de las células en los derrames son en general las mismas a los observados en otros órganos de la economía. En igual forma las características citoplasmáticas sirven para identificar hasta donde es posible el sitio del tumor primario.

15.- El diagnóstico de carcinoma en un líquido en donde no se encuentra el tumor primario el diagnóstico diferencial deberá hacerse entre Mesotelioma Carcinomatoso y Carcinoma Pseudohepatocitomatoso, recurriendo a coloraciones especiales ya que el tratamiento de ambos es diferente.

16.- La presencia de cuerpos de Asbesto es de ayuda diagnóstica cuando en el diagnóstico de Mesoteliomas están presentes; tanto en los de localización pleural como Peritoneal. Sin embargo, cuando están ausentes no descartan el diagnóstico de Mesotelioma. Recordar que estos tumores en ambas cavidades corporales pueden ser concomitantes o sincrónicas o asincrónicas.

- 17.- El diagnóstico de cáncer en el estudio del sedimento de un líquido corporal cuando las células se encuentran formando estructuras tales como Acinis, acúmulos o glándulas el diagnóstico de cáncer debe hacerse con reserva y después de -- un análisis cuidadoso, ya que el exceso de centrifugación -- puede producir estructuras semejantes.
- 18.- En el sedimento de los líquidos corporales la presencia de -- agregados celulares formando esferas proliferativas o móru-
las, papilas y pseudopapilas y acinis, tiene valor diagnósti-
co de metástasis de un proceso neoplásico. Se recomienda-
hacer un análisis cuidadoso de las células constituyentes de
las mismas, ya que ocasionalmente las células mesoteliales-
en hiperplasia atípica pueden producir una configuración --
arquitectural similar.
- 19.- La presencia de papilas o Pseudopapilas en el sedimento de un líquido corporal es diagnóstico de cáncer. Recoméndan-
dose hacer un análisis detallado de las células constituyen-
tes de los mismos.
- 20.- La presencia de grupos de células con núcleo hipercromáti-
co, irregularidad celular, en líquido ascítico y pleural es --
diagnóstico de Adenocarcinoma.
- 21.- Deberá llevarse siempre en mente que los histiocitos o ma-
crófagos con una sola vacuola grande pueden confundirse --
con las células en "Anillo de sello" de un Adenocarcinoma
mucinoso. El diagnóstico diferencial entre ambos tipos de
células se hace tomando en consideración los caracteres nu-
cleares y la relación vacuola-citoplasma-núcleo. En caso-
de duda recurrir a coloraciones de mucina para diagnóstico
diferencial entre ambas células.

- 22.- El Pseudomixoma Peritoneal es el resultado de metástasis de un Adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado.
- 23.- La presencia de Perlas de Queratina y cuerpos samomatosos en un derrame pleural es diagnóstico de Carcinoma Escamo-
so Queratinizante metastático.
- 24.- La presencia de células neoplásicas individuales o aisladas,
en un Derrame sugiere y es compatible con un diagnóstico --
de una enfermedad maligna del Sistema Retículo Endotelial.
- 25.- En niños la presencia de células neoplásicas de forma redon-
da e hipercromática y citoplasma escaso, deben hacernos --
pensar en varias posibilidades diagnósticas entre ellas:
- Leucemias y Linfomas
Tumor de Wilms
Neuroblastoma.
- Debemos recordar que en estos dos últimos las células neo-
plásicas forman estructuras Acinares, tubulares, Rosetas y --
Pseudorosetas.
- 26.- Raramente en las células mesoteliales pueden observarse fi-
guras de mitosis atípicas, de tal suerte que la presencia de --
las mismas en general pueden considerarse como de un alto-
valor diagnóstico de un proceso neoplásico.
- 27.- La presencia de dos o más cuerpos de Barr en un líquido pleu-
ral, pericárdico y peritoneal en una mujer con cariotipo co-
nocido, es diagnóstico de carcinoma metastático.
- 28.- El hallazgo de células con número anormal de cromosomas o-
bien con configuraciones anormales de los mismos es diagnós-
tico de cáncer en derrames.

- 29.- El examen de líquido peritoneal por Culdocentesis es útil para el establecimiento del estadio de carcinomas del Ovario. En la actualidad a este respecto existen varios trabajos de investigación que tratan de ver si es posible observar los cambios en las células mesoteliales y leucocitos producidos por las hormonas ováricas y testiculares y el eje hipotalamo-hipofisiario, así como los cambios producidos por el feto y el sexo del mismo.
- 30.- La radioterapia aplicada al mesotelioma puede producir en células constituyentes de los mismos cambios citoplásicos y nucleares similares a los producidos en otros tejidos. Tales como aumento de tamaño de la célula, aumento del núcleo, hipercromasia, vacuolización citoplasmática y multinucleación.
- 31.- La positividad para cáncer en líquidos con el estudio únicamente de sedimento de líquido pleural por el método de papanicolaou oscila entre el 60 al 90%. Mejores resultados se obtienen si se estudia tanto el sedimento por el método de papanicolaou, como por el método del bloque celular.
- 32.- La citología es más eficaz en diagnosticar cáncer que las biopsias con aguja. Si tres muestras tomadas en diferentes épocas se someten a estudio citológico, se tendrá un diagnóstico positivo del 90% de los pacientes. Las últimas muestras tienen mayor valor diagnóstico porque contienen un número elevado de células frescas y viables.
- 33.- Los especímenes deberán ser procesados en forma inmediata para evitar artefactos secundarios a deshidratación o autolisis celular.
- 34.- El diagnóstico de positividad de neoplasia primaria o metastásica en un paciente debe ser definitivamente concluyente; ya que de lo contrario se priva al paciente de ser tratado en una forma adecuada.-

INTRODUCCION

- 1.- Bahrenburg, L.P.H: On the diagnostic results of the microscopical examination of the ascitic fluid in two cases of carcinoma involving the peritoneum. Clev. Med. Gaz 11: 274, 1896.
- 2.- Balduini, M: La citología dei versamenti delle grandi sierose. Instituto siero-terapico milanese. Serafino Belfanti, Milán, 1947.-
- 3.- Bamforth, J: Cytological diagnosis in medical practice. Churchill, London 1966.
- 4.- Bertalanaffy, F.D. and L.C. Bertalanaffy: Cell renewal. Internat Rev. cytol. 13: 357, 1962.
- 5.- Boegehold, E: Hydrops adiposus pleurae. Berl Klin Wschr 15: 347, 1878.
- 6.- Chapman, C.B and E. J. Whalen: the examination of serous fluids by the cell-block technic. N. Engl. J. Med. 237: 215,- 1947.
- 7.- Downey, L. S. (ed) Handbook of hematology. Hamilton, London, 1938.
- 8.- Dudgeon, L.S. and C. V. Patrick: A new method for the rapid-microscopical diagnosis of tumours: whith an account of 200 cases so examined. Br Med J Surg 15:250, 1927.
- 9.- Ehrlich, P: Beiträge zur atiologie und histologie pleuritischer-exsudate. Charité-AnnIn 7: 199, 1880.
- 10.- Foot, N. C: the identification of neoplastic cells en serous -- effusions Critical analysis of smears from 2029 persons. Amer J. Path. 32: 961, 1956.-

- 11.- Ishihara, T. et al: chromosome constitution of cells in effusions of cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 27: 893, 1961.-
- 12.- Josefson, A: nachweis von geschwulstexellen in exsudaten, Harm und Lymphdrusen. *Z. klin Med.* 82: 331, 1916.
- 13.- Karczynski and wernicki: *przegl lek* 17 and 18, 1896.-
- 14.- Koss, L.G: *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. J.P. Lippincott co. Philadel. 1979 3d. ed.-
- 15.- Koniger, H: die zytologische untersuchungsmethode, ihre Entwicklung und ihre klinische verwertung an den ergussen seroser hohlen. Fischer, Jena, 1908.-
- 16.- Labbé, M: *le cytodiagnostic*. Bailliere, Paris, 1903.-
- 17.- Lopes Cardozo, P.A; Critical evaluation of 3000 cytologic analyses of pleural fluid, ascitic fluid and pericardial fluid. *Acta cytologica* 10:45, 1966.
- 18.- Lucke, A. and E. Klebs: Beitrag zur ovariotomie und zur kenntniss der abdominal geschwulste. *Virchows Arch Path anat. physiol.* 41:1, 1867.-
- 19.- Luse, S.A. and J.W. Reagan: A histocytological study of effusions. *Cancer Philadel.* 7: 1155 and 1167, 1954.
- 20.- Makino, S. et. al: cytological studies of tumors. The chromosomes of thirty human tumors. *Z. Krebsforsch* 63 : 184, 1959.
- 21.- Malloizel, L: *Recherches anatomo-cliniques sur les reactions pleuro-corticales* Tesis, Paris, 1907.

- 22.- Mandlebaum, F.S: the diagnosis of malignant tumors by paraffin sections of centrifuged exudates. *J. Lab. clin Med* 2: 580, 1917.
- 23.- Milchener, R: Uber die emigration von mastzellen bei myelogener leukamie. *Z. klin Med.* 37: 194, 1899.
- 24.- Murphy, W.M. and Alan B.P. Ng: Determination of primary site by examination of cancer cells in body fluids. *Am. J. Clin. Pathol.* 58: 479-488, 1972.
- 25.- Naylor, B. and R. W. Schmidt: The case for exfoliative cytology of serous effusions. *Lancet* 1; 711, 1964.
- 26.- Papanicolaou, G: *Atlas of exfoliative cytology*, commonwealth Fund, Cambridge Mass. 1954.
- 27.- Pick, L: Discussion of fraenkl's paper on tumours of the lung and pleura *Dtsch. Med. Wschr.* 37: 570, 911.-
- 28.- Quensel, U: Zur frage der zytodiagnostic der Ergusse seroser Hohlen. *Acta. med. Scand* 68; 427, 1928.
- 29.- Quincke, H: Ueber fetthalji transsudate. *Hudrops chylosus und hydrops adiposus*. *Dtsch. Arch Klin Med.* 16: 121-339, 1675.
- 30.- Quincke, H.: Huber die geformten bestandteile von Transsudaten. *Dtsch Arch Klin Med* 30: 580, 1882.
- 31.- Rathmell, T.K. Cytological study of pleural effusions semi-nar. *Inter. Med. Res. Div. Sharp and Dohnme* 1959.-
- 32.- Ravaut, P.: Le diagnostic de la nature desepanchements serofibrineaux de la plevre. *Tesis*, Paris, 1901.

- 33.- Reagan, J.W.: Esfoliative cytology of pleural, peritoneal and pericardial fluids. C.A. 10:153, 1960.
- 34.- Reinecke, J: Zwei falle von krebsimpfung in punctions - kanalen bei carcinomatoser peritonitis. Virchows Arch - Path. Anat. Physiol. 51 : 391, 1870.
- 35.- Reinhardt, B: Uber die entstehung der konchenzellen. - Virchows Arch Pat. Anat. physiol. 1:20, 1847.
- 36.- Rieder, H: zur dia gnose der "neubildung" bei klinisch - mikroskopischen untersuchungen von transsudaten. Dtsch, Arch. Klin Med. 54: 544, 1895.
- 37.- Romeo, V. and L. Ferri: Modern methods for cytological - diagnosis of pleural and peritoneal effusions. Scientia - med. Ital. 6: 68, 1957.-
- 38.- Sani, G. et al: Fluorescence microscopy in the cytodiag- nosis of cancer. Thomas, Springfield, 1964.
- 39.- Sano, M. E: The diagnostic value of tissue culture studies of pleural effusions. Surg. Gunec. Obstet. 97: 665, 1953.
- 40.- Scheure-Karpin, R: Technik zytologischer untersuchungen in exsudaten. Die Heilberufe. 8: 266, 1956.
- 41.- Spriggs, A.I: The cytology of serous effusions. Tesis. Ox - ford. 1952.
- 42.- Spriggs, A.I: et al: Chromosomes of human cancer cells. - Br. Med. J. 2: 1431, 1962.
- 43.- Widal, G. and P. Ravaut: Applications clinique de l' etu de histologique des épanchements sero-fibrineux de la -- pevre. C.R. Seanc Soc. Biol. 52: 648, 651 and 653, 1900.

- 44.- Winiarski. Kronika lek. 12: 1896.-
- 45.- Wihman, G: A contribution to the knowledge of the cellular content in exudates and trasudates. Acta med. Scand. 130 : Supp 205, 1948.
- 46.- Wittekind, D. and A Volker. Untersuchungen an ergussen se roser hohlen mit dem kobimierten phasenkontrast fluorescenz -mikroskop. Z. klim med. 155: 403, 1958.-

ANATOMIA:

- 1.- Rouviere compendio de anatomía y Dissección. Salvat Editores Mallorca, Barcelona, 1972.-
- 2.- Testut, A. Compendio de Anatomía Descriptiva, Salvat -- Editores, Mallorca, Barcelona, 1975.-

CLASIFICACION DE LOS LIQUIDOS EN TRASUDADOS Y EXUDADOS:

- 1.- A manual of Cytotechnology 3a. edition 1973, National - committee for careers in the medical laboratory.
- 2.- Anzueto Ramírez y Aragón Díaz, MD. Derrame Pleural, - Hospital Gral. San Juan de Dios. Guatemala 1979.
- 3.- OMS: Citología de las Localizaciones no Ginecológicas. Ginebra 1977.-

DERRAMES EN LA AUSENCIA DE CANCER

- Alarcón-Segovia, D.: Drug-induced lupus syndromes. Mayo -- Clin. Proc. 44:664-681, 1969.
- Boddington, M.M., Spriggs, A.I., Morton, J. A. and Mowat, A. G.: Cytopathology of rheumatoid pleural effusions. J. Clin.- Pathol., 24:95-106, 1971.
- Calle, S.: Megakaryocytes in an abdominal fluid. Acta Cytol. 12:78-80, 1968.
- Campbell, G. D., and Webb, W. R.: Eosinophilic pleural effusion: a review with the presentation of seven new cases. Am. Rev. Resp. Dis. 90:194-201. 1964.
- Carr, D. T., Lillington, G. A., and Mayne, J. G.: Pleural-fluid glucose in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin. Proc., 45:409-412. 1970.

- Ceelen, G.: PAS reaction as aid in interpretation of pleural and - abdominal cytology. pp. 135-138. In Transactions of the Fifth - Annual Meeting of the Inter-Society Cytology Council, 1957.
- Contino, C. A., and Vance, J. W.: Eosinophilic pleural effusion. - N. Y. State J. Med., 66:2044-2048. 1966.
- Curran, W. S., and Williams, A. W.: Eosinophilic pleural effusion. A clue in differential diagnosis. Arch. Intern. Med., 111-809- 813, 1963.
- Dekker, A., Graham, T., and Bupp, P.A.: The occurrence of sickle cells in pleural fluid: Report of a patient with sickle cell disease. Acta Cytol., 19:251-254, 1975.
- Domagala, W., and Koss, L.G.: Configuration of surfaces of hu- man cancer cell in effusions. A scanning electron microscope- study of microvilli. Virch. Archiv B (Zellpathol.) 1977 26: 27- 42, 1977.
- Domagala, W., and Woyke, S.: Transmission and scanning electron microscopic studies of cells in effusions. Acta Cytol., 19:214 - 224, 1975.
- Efrati, P., and Nir., E.: Morphological and cytochemical investi - gation of human mesothelial cells from pleural and peritoneal - effusions. A light and electron microscopy study. Israel J. Med. Sci., 12:662-673, 1976.
- Figueroa, J. M.: Presence of microfilariae of *Mansonella ozzardi* in ascitic fluid. Acta Cytol., 17:73-75, 1973.
- Foot, N.C.: The identification of mesothelial cell in sediments of - serous effusions. Cáncer, 12:429-437, 1959.
- Foot, N.C., and Holmquist, N.D.: Supravitral staining of sediments of serous effusions. A simple technique for rapid cytological -- diagnosis. Cancer, 11:151-157, 1958.
- Franklin, E.C.: Beta microglobulin - Small molecule - Birg role? - N. Engl. J. Med. 293:1254-1255, 1976.
- Granberg, I., and Willems, J.S.: Endometriosis of lung and pleura - diagnosed by aspiration biopsy. Acta Cytol., 21:295-297, 1977.
- Greene, B.M., and Colley, D.G.: Eosinophils and immune mecha- nisms. II. Partial characterization of the lymphokine eosinophil stimulation promoter. J. Immunol., 910-917, 1974.

- Guhl, R.: Über pleurale Eosinophilie, die sogenannte "Eosinophile Pleuritis." Schweiz. Med. Wschr., 87:838-842, 1957.
- Hunder, G.G., and Pierre, R. V.: In vivo LE cell formation in synovial fluid. Arthritis Rheum., 13:448-451, 1970.
- Jacobson, E.S.: A case of secondary echinococcosis diagnosed by cytologic examination of pleural fluid and needle biopsy of pleura. Acta Cytol., 17:76-79, 1973.
- Jarvi, O.H., Kunnas, R.J., Laitio, M. T., and Tykko, J.E.S.: The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. (A follow-up study of 338 patients). Acta Cytol., 16:152-157, 1972.
- Kalafut, F., and Medzihradshy, J.: In vitro migration inhibition of peritoneal cells from sensitized rats by semiallogenic tumor cells bearing specific transplantation antigen. Neoplasma, 20:363-368, 1973.
- Kaplan, A.I., Zakher, F., and Sabin, S.: Drug-induced lupus erythematosus with in vivo lupus erythematosus cells in pleural fluid. Chest, 78:875-876, 1978.
- Kumar, N., Varkey, B., and Mathai, G.: Post-traumatic pleural fluid and blood eosinophilia. J.A.M.A., 234:625-626, 1975.
- Kelley, S., McGarry, P., and Hutson, Y.: Atypical cells in pleural fluid characteristic of systemic lupus erythematosus. Acta Cytol., 15:357-362, 1971.
- Kokkola, K., and Valta, R.: Aetiology and findings in eosinophilic pleural effusion. Scand. J. Resp. Dis. (Suppl.) 89:161-165, 1974.
- MacMurray, F.G., Katz, S., and Zimmerman, H.J.: Pleural-fluid eosinophilia. N. Engl. J. Med., 243:330-334, 1950.
- Marsan, C., and Cayphas, J.: The aid of some histochemical stains in the identification of mesothelial cells, Preliminary results. Acta Cytol., 18:252-258, 1974.
- Mavrommatis, F.S.: Some morphologic features of cells containing PAS positive intracytoplasmic granules in smears of serous effusions. Acta Cytol., 8:426-430, 1964.

- Metzger, A. L., Coyne, M., Lee, S., and Kramer, L. S.: In vivo LE cell formation in peritonitis due to SLE. J. Rheumatol., 1:130-133, 1974.
- Murad, T. M.: Electron microscopic studies of cells in pleural and peritoneal effusions. Acta Cytol., 17:401-409, 1973.
- Nosanchuk, J.S., and Naylor B.: A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis. Am. J. Clin. Pathol., 50:330-335, 1968.
- Pandya, M.: In vivo LE phenomenon in pleural fluid. Arthritis Rheum., 19:962-963, 1976.
- Pfizer, P.: Alcian-PAS positive granules in mesothelioma and mesothelial cells. Acta Cytol., 10:205-213, 1966.
- Quensel, U.: Zur Frage der Zytodiagnostik der Ergüsse seroser Höhlen. Acta Med. Scand., 68:427-457, 1928.
- Raftery, A. T.: An enzyme histochemical study of mesothelial cells in rodents. J. Anat. 115:365-373, 1973.
- Ramsey, S.J., Tweeddale, D. N., Bryant, L. R., and Braunstein, H.: Cytologic features of pericardial mesothelium. Acta Cytol., 14:283-290, 1970.
- Rhodes, J. M., Birch-Andersen, A., and Ravn, H.: The effect of cyclophosphamide, methotrexate and x-irradiation on the ultrastructure and endocytic capacity of murine peritoneal macrophages. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 483:443-453, 1975.
- Robertson, R.F.: Pleural eosinophilia, Br. J. Tuberc., 48:111-119, 1954.
- Storey, D.D., Dines, D.E., and Coles, D.T.: Pleural effusion. A diagnostic dilemma. J.A.M.A., 236:2183-2186, 1976.
- Soendergaard, K.: On the interpretation of atypical cells in pleural and peritoneal effusions. Acta Cytol. 21:413-416, 1977.
- Tavel, M.E.: Ascites; etiological considerations with emphasis on value of several laboratory findings in diagnosis. Am. J. Med.-Sci., 237:727-743, 1959.
- Veress, J., Schreiber, K., and Koss, L. G.: Eosinophilic pleural effusion. Report of 30 cases. Acta Cytol. 23:1979.

Volkman, A.: The origin and turnover of mononuclear cells in peritoneal exudates in rats. *J. Exper. Med.*, 124:241-253, 1966.

DIALYSIS ASCITES

Arismendi, G.S., Isard, M.W., Hampton, W. R., and Maher, J. R.: The clinical spectrum of ascites associated with maintenance hemodialysis. *Am. J. Med.*, 60:46-51, 1976.

Feingold, L. N., Gutman, R. A., Walsh, F. X., and Gunnells, J. C.: Control of cachexia and ascites in hemodialysis patients by binephrectomy. *Arch. Int. Med.*, 134:989-997, 1974.

Gotloib, L., and Servadio, C.: Ascites in patients undergoing maintenance hemodialysis. Report of six cases and physiopathologic approach. *Am. J. Med.*, 61:465-470, 1976.

Gutch, C.F., Mahony, J.F. Pingera, W., Holmes, J. H., Ramirez, G., and Ogden, D. A.: Refractory ascites in chronic dialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 2:59-62, 1974.

Marcel, B.R., Koff, R.S., and Cho, S.I.: Ascites following renal transplantation. *Am. J. Dig. Dis.*, 22:137-139, 1977.

Rodríguez, H.J., Walls, J., Slatopolsky, E., and Klahr, S.: Recurrent ascites following peritoneal dialysis. A new syndrome? *Arch. Intern. Med.*, 134:283-287, 1974.

Wang, F., Pillay, V.K., Ing, T. S., Armbruster, K.F., and Rosenberg, J.C.: Ascites in patients treated with maintenance hemodialysis. *Nephron.*, 12:105-113, 1974.

DERRAMES EN LA PRESENCIA DE CANCER.

TUMORES DEL MESOTELIO

Becker, S.N., Papin, D.W., and Rosenthal, D.L.: Mesothelial papilloma: A case of mistaken identity in a pericardial effusion. *Acta Cytol.*, 20:266-268, 1976.

Benge, T., and Gröntoft, O.: Cytologic diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Acta Cytol.*, 9:207-212, 1964.

Borow, M., Conston, A., Livornese, L., and Schalet, N.: Mesothelioma following exposure to asbestos. A review of 72 cases. *Chest*, 5:641-646, 1973.

Dionne, G.P., Beland, J.E., Wang, N.-S.: Primary leiomyosarcoma of the diaphragm of an asbestos worker. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100:390-398, 1976.

Foster, E. A., and Ackerman, L. V.: Localized mesotheliomas of the pleura. The pathologic evaluation of 18 cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 34:349-364, 1960.

Godwin, M.C.: Diffuse mesotheliomas; with comment on their relation to localized fibrous mesotheliomas. *Cancer*, 10:298-319, 1957.

Harrington, J.S., Gilson, J.C., and Wagner, J.C.: Asbestos and mesothelioma in man. *Nature*, 232: 54-55, 1971.

Harwood, T. R., Gracey, D. R., and Yokoo, H.: Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung: A variant of peripheral lung cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, 65:159-167, 1976.

Klemperer, P., and Rabin, C. B.: Primary neoplasms of the pleura. *Arch. Pathol.*, 11:385-412, 1931.

Klempner, S.: The exfoliative cytology of diffuse pleural mesothelioma. *Cancer*, 15:691-704, 1962.

Klima, M., Spjut, H. J., and Seybold, W. D.: Diffuse malignant mesothelioma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 65:583-600, 1976.

Laurini, R. N.: Diffuse pleural mesothelioma with distant bone metastasis. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 82:296-298, 1974.

McCaughay, W.T.E., Wade, O.L., and Elmes, P. C.: Exposure to asbestos dust and diffuse pleural mesotheliomas, *Br. Med. J.*, 2:1397, 1962.

Mehnert, Von W. H., Bender, E., Graffi, A., Schramm, T., and Wildner, G. P.: Mesotheliome beim Goldhamster. IV. Weitere Untersuchungen zur Makroskopie und Histologie mit Literaturübersicht. *Arch. Geschwulstforsch.*, 43:22-35, 1974.

- Naylor, B.: The exfoliative cytology of diffuse malignant mesothelioma. *J. Pathol. Bact.* 86:293-298, 1963.
- O'Donnell, R. H., Mann, R. H., and Grosh, J. L.: Asbestos, an extrinsic factor in the pathogenesis of bronchogenic carcinoma and mesothelioma. *Cancer*, 19:1143-1148, 1966.
- Parmley, T.H., and Woodruff, J.D.: The ovarian mesothelioma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120:234-241, 1974.
- Ratzer, E. R., Pool, J. L., and Melamed, M. R.: Pleural mesotheliomas. Clinical experiences with thirty-seven patients. *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.*, 99:863-880, 1967.
- Roberts, G.H.: The pathology of parietal pleural plaque. *J. Clin. Pathol.*, 24:348-353, 1971.
- Rous, V., and Studeny, J.: Aetiology of pleural plaques. *Thorax*. 25:270-284, 1970.
- Selikoff, J. J., Churg, J., and Hammond, E. C.: Relation between exposure to asbestos and mesotheliomata. *N. Engl. J. Med.*, 272:560-565, 1965.
- Stout, A. P., and Murray, M.: Localized pleural mesothelioma. *Arch. Pathol.*, 34:951-964, 1942.
- Sytman, A.L., and MacAlpin, R.N.: Primary pericardial mesothelioma: report of 2 cases and review of the literature. *Am. Heart J.* 81:760-769, 1971.
- Walters, Jr., K. L., and Martinez, A.J.: Malignant fibrous mesothelioma metastatic to brain and liver. *Acta Neuropathol. (Berlin)*. 33:173-177, 1975.
- Whitewell, F., and Rawcliffe, R. M.: Diffuse malignant pleural-mesothelioma and asbestos exposure. *Thorax*. 26:6-22, 1971.
- Yoon, I. L.: Malignant mesothelioma of the peritoneum. Report of a case and review of the literature. *J.A.M.A.* 181:1107-1110, 1962.

CANCERES METASTATICOS

- Ashton, P.R., Hollingsworth, A.S., Jr., and Johnston, W.W.: The cytopathology of metastatic breast cancer. *Acta Cytol.*, 19:1-6, 1975.

- Atkin, N.B., and Baker, M.C.: A nuclear protrusion in a human tumor associated with an abnormal chromosome. *Acta Cytol.*, 8:431-433, 1964.
- Backman, A., and Pasila, M.: Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion. *Scand. J. Resp. Dis. (Suppl.)*, 89:155-157, 1974.
- Bakalos, D., Constantakis, N., and Tsicricas, Th.: Recognition of malignant cells in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol.*, 18:118-121, 1974.
- Benedict, W. F., Brown, C.D., and Porter, I. H.: Long acrocentric marker chromosomes in malignant effusions and solid tumors. *N. Y. State J. Med.*, 71:952-955, 1971.
- Benedict, W. F., and Porter, I. H.: The cytogenetic diagnosis of malignancy in effusions. *Acta Cytol.*, 16:304-306, 1972.
- Bierman, H. R., Marshall, G. J., Kelly, K. H., and Alexander, M.-J.: Method for evaluation of chemotherapeutic agents in man. *Cancer*, 13:328-333, 1960.
- Cailleau, R., Young, R., Olive, M., and Reeves W. J., Jr.: Breast tumor cell lines from pleural effusions. *J. Natl. Cancer Inst.*, 53:661-674, 1974.
- Ceelen, G. H.: The cytological diagnosis of ascitic fluid. *Acta Cytol.*, 8:175-185, 1964.
- Clarkson B., Ota, K., Ohkita, T., and O'Connor, A.: Kinetics of proliferation of cancer cells in neoplastic effusions in man. *Cancer*, 18:1189-1213, 1965.
- Danner, D. E., and Gmelich, J. T.: A comparative study of tumor cells from metastatic carcinoma of the breast in effusions. *Acta Cytol.*, 19:509-518, 1975.
- Davis, R. H., Sackman, J. W., Kramer, D. L., and Balin, H.: Effect of abdominal transplanted mammary tumor on peritoneal fluid cytology in mice. *Obstet. Gynecol.*, 45:190-192, 1975.
- DeMello, R.P., and DeKastner, M.R. Q.: Cytological studies in exudates and transudates for tumor cells. *Hospital (Rio)*, 62:47-53, 1962.
- Djeu, J.Y., McCoy, J.L., Cannon, G.B., Reeves, W. J., West, W. H., and Herberman, R. B.: Lymphocytes forming rosettes with sheep ery-

- throcytes in metastatic pleural effusion. *J. Nat. Cancer Inst.*, 56:1051-1052, 1976.
- Domagala, W., Emeson, E. E., Greenwald, E., and Koss, L.G.: A scanning electron microscopic and immunologic study of B-cell lymphosarcoma cells in cerebrospinal fluid. *Cancer*, 40:716-720, 1977.
- Domagala, W., and Koss, L. G.: Configuration of surfaces of human cancer cells in effusions. A scanning electron microscopic study of microvilli. *Virch. Arch. B. Cell Path.*, 26:27-42, 1977.
- Domagala, W., and Woyke, S.: Transmission and scanning electron microscopic studies of cells in effusions. *Acta Cytol.*, 19: 214-224, 1975.
- Ebner, H.J.: Untersuchungen zur Cytologie und Cytochemie Cilioepithelialer Tumorzellen im Punktat Seröser Ovarialcystome und Cystadenocarcinome. *Z. Krebsforsch.*, 59:581-593, 1953-1954.
- Ebner, H.J., and Schneider, W.: Zur Zytologie eines menschlichen Aszitestumor. *Zbl. Gynaek.*, 78:1486-1494, 1956.
- Farr, G.H., and Hajdu, S.I.: Exfoliative cytology of metastatic ne-roblastoma. *Acta Cytol.*, 16:203-206, 1972.
- Freni, S.C., James, J., and Prop. F.J.A.: Tumor diagnosis in pleural and ascitic effusions based on DNA cytophotometry. *Acta Cytol.*, 15:154-162, 1971.
- Goodlin, R.C.: Utilization of cell chromosome number for diagnosis of cancer cells in effusions. *Nature*, 197:507, 1961.
- Green, N., Gancedo, H., Smith, R., and Bennett, G.: Pseudomyxoma peritonei - nonoperative management and biomedical findings. A case report. *Cancer*, 36:1834-1837, 1975.
- Grunze, H.: Cytologic studies of pleural fluid. *Acta Un. Int. Cancr.* 14:504-507, 1958.
: The comparative diagnosis accuracy, efficiency and specificity of cytologic technics used in the diagnosis of malignant neoplasma in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. *Acta Cytol.*, 8:150-163, 1964.

- Hajdu, S.I., and Hajdu, E.O.: *Cytopathology of Sarcomas and -- Other Nonepithelial Malignant Tumors*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1976.
- Hajdu, S.I., and Koss, L. G.: Cytologic diagnosis of metastatic myosarcomas. *Acta Cytol.*, 13:545-551, 1969.
- Hajdu, S.I., and Nolan, M.A.: Exfoliative cytology of malignant germ cell tumors. *Acta Cytol.*, 19:255-260, 1975.
- Hajdu, S.I., and Savino, A.: Cytologic diagnosis of malignant melanoma. *Acta Cytol.*, 17:320-327, 1973.
- Hazard, J. B.: Cytologic studies of cell suspensions with special reference to neoplasms. *Lab. Invest.*, 3:315-336, 1954.
- Holland, W. W., Doll, R., and Carter, C.O.: The mortality from leukaemia and other cancers among patients with Down's Syndrome (Mongols) and among their parents. *Br. J. Cancer*, 16:178-186, 1962.
- Hollander, D. H., and Borgaonkar, D.S.: The quinacrine fluorescence method of Y-chromosome identification. *Acta Cytol.*, 15:452, 454, 1971.
- Ishihara, T., and Sandberg, A. A.: Chromosome constitution of diploid and pseudodiploid cells in effusions of cancer patients. *Cancer*, 16:885-895, 1963.
- Jackson, J.F.: Chromosome analysis of cells in effusions from cancer patients. *Cancer*, 20:537-540, 1967.
- Kapadia, S.B.: Cytological diagnosis of malignant pleural effusion in myeloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101:534-535, 1977.
- Keettel, W.C., Pixley, E.E., and Buchsbaum H.J.: Experience with -- peritoneal cytology in the management of gynecologic malignancies. *Am J. Obstet. Gynecol.*, 120:174-182, 1974.
- Kmetz, D. R., and Newton, W. A., Jr.: The role of clinical cytology in a pediatric institution. *Acta Cytol.*, 7:207-210, 1963.
- Koller, P. C.: Cytologic variability in human carcinomatosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63:793-817, 1956.
- Koprowska, I.: Exfoliative cytology in study of ascites tumors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63:738-747, 1956.

- Koss, L. G.: Examination of effusions (pleural, ascitic and pericardial fluids). In Wied, G.L., Koss, L. G., and Reagan, J. W. (eds.): *Compendium on Diagnostic Cytology*, ed. 4. *Tutorials of Cytology*, Chicago. 1976.
- Krivinkova, H., Ponten, J., and Blondal, T.: The diagnosis of cancer from body fluids. A comparison of cytology, DNA measurement, tissue culture, scanning and transmission microscopy. *Acta Path. Microbiol. Scand. (Sect. A.)* 84:455-467, 1976.
- Labay, G.R., and Feiner, F.: Malignant pleural endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110:478-480, 1971.
- Lopes-Cardozo, E., and Harting, M.C.: On the function of lymphocytes in malignant effusions. *Acta Cytol.*, 16:307-313, 1972.
- Luse, S.A., and Reagan, J. W.: Histocytologic and electron microscopic study of effusions associated with malignant disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63:1331-1346, 1956.
- Maekawa, K., and Kushibe, M.: Repression of propagation of Ehrlich ascites tumors by means of attenuating tumor cells. *Cancer*, 30:366-372. 1972.
- Martini, N., Freiman, A. H., Watson, R. C., and Hilaris, B. S.: Malignant pericardial effusion. *N.Y. State J. Med.*, 76:719-721, May, 1976.
- Melamed, M.R.: The cytological presentation of malignant lymphomas and related diseases in effusions. *Cancer*, 16:413-431, 1963.
- Miles, C. P., Geller, W., and O'Neill, F.: Chromosomes in Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Cancer*, 19: 1103-1116. 1966.
- Miles, C. P., and Wolinska, W.: A comparative analysis of chromosomes and diagnostic cytology in effusions from 58 cancer patients. *Cancer*. 32:1458-1469, 1973.
- Miller, A.J.: Some observations concerning pericardial effusions and their relationship to the venous and lymphatic circulation of the heart. *Lymphology*, 3:76-78, 1970.

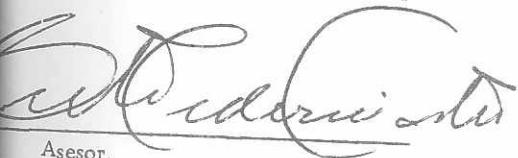
- Miner, R.W. (ed): *Ascites tumors as tools in quantitative oncology*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 63:637-1030. 1956.
- Perou, M. L., and Littman, M.S.: Diagnostic study of serous effusions with emphasis on some unusual findings. *Am. J. Clin. Pathol.*, 25:467-479, 1955.
- Rhodes, J. M., Birch-Andersen, A., and Ravn, H.: The effect of cyclophosphamide, methotrexate and X-irradiation on the ultrastructure and endocytic capacity of murine peritoneal macrophages. *Acta Path. Microbiol. Scand. (Sect. A)*. 83:443-453. 1975
- Rona, A., Marshall, K., and Raymont, E.: The cytologic diagnosis of an ovarian mucinous cystoma from a virtually acellular specimen of abdominal fluid. *Acta Cytol.* 13:672-674, 1969.
- Safa, A.M., and Van Orstrand, H.S.: Pleural effusion due to myeloma. *Chest*, 64:246-248, 1973.
- Salhadin, A., Nasiell, M., Nasiell, K., Silfversward, C., Hjerpe, A., Wadas, A-M., and Enstad, I.: The unique cytologic picture of oat cell carcinoma in effusions. *Acta Cytol.*, 20:298-302, 1976.
- Sano, M.E.: Diagnostic value of tissue culture studies of pleural effusions; 5 year follow-up of cases. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 97:665-676, 1953.
- Saphir, O.: Cytologic diagnosis of cancer from pleural and peritoneal fluids. *Am. J. Clin. Pathol.* 19:309-314, 1949.
- Sieglar, R., and Koprowska, I.: Mechanism of ascites tumor formation. *Cancer Res.*, 22:1273-1277, 1962.
- Söderström, N., and Biörklund, A.: Intranuclear cytoplasmic inclusions in some types of thyroid cancer. *Acta Cytol.* 17:191-197, 1973.
- Soule, H. D., Vázquez, J., Long, A., Albert, S., and Brennan, M.: A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 51:1409-1416, 1973.
- Spriggs, A. I.: Malignant cells in serous effusions complicating bronchial carcinoma. *Thorax*, 9:26-34, 1954.
- : *The Cytology of Effusions in the Pleural, Pericardial and Peritoneal Cavities*, ed. 2. London, William Heinemann, 1972.

- Spriggs, A. I., and Boddington, M. M.: Oat-cell bronchial carcinoma. Identification of cells in pleural fluid. *Acta Cytol.*, 20:525-529, 1976.
- Spriggs, A. I., Jerome, D. W.: Intracellular mucous inclusions. A feature of malignant cells in effusions in the serous cavities, particularly due to carcinoma of the breast. *J. Clin. Pathol.*, 28:929-936, 1975.
- Spriggs, A. I., and Meek, G. A.: Surface specializations of free tumour cells in effusions. *J. Pathol. Bact.* 82:151-159, 1961.
- Spring-Mills, E. and Elias J. J.: Cell surface differences in ducts from cancerous and noncancerous human breasts. *Science*, 188:947-949, 1975.
- Strum, S.B., and Rappaport, H.: Hodgkin's disease in the first decade of life. *Pediatrics*, 46:748-759, 1970.
- Takagi, F.: Studies on tumor cells in serous effusion. *Am. J. Clin. Pathol.*, 24:663-675, 1954.
- von Haam, E.: A comparative study of the accuracy of cancer-cell detection by cytological methods. *Acta Cytol.*, 6:508-518, 1962.
- Von Hoff, D. D., and LiVolsi, V.: Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura, a review of 272 biopsies. *Am. J. Clin. Pathol.*, 64:200-203, 1975.
- Wanebo, H.J., Martini N., Melamed, M.R., Hilaris, B., and Beattie, E. J., Jr.: Pleural mesothelioma. *Cancer*, 38:2481-2488, 1976.
- Weick, J.F., Kiely, J.M., Harrison, E.G., Carr, D. T., and Scanlon, P. W.: Pleural effusion in lymphoma. *Cancer*, 31:848-853 1973.
- Wilson, L.M., Kinnier and Draper, G.J.: Neuroblastoma, its natural history and prognosis. A study of 487 cases, *Br. Med. J.*: 3:301-307, 1974.
- Witte, S.: Cytodiagnostik mit Hilfe einer Fluorochromierung in vivo. *Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med.* 61:254-256, 1955.
- Woyke, S., and Czerniak, B.: The surface coat of the human effusion cells. *Acta Cytol.*, 21:447-454. 1977

- ; The morphology of cells in effusions settled on glass. *Acta Cytol.*, 21:508-513, 1977.
- Woyke, S., Domagala, W., Olszewski, W.: Alveolar cell carcinoma of the lung: An Ultrastructural study of the cancer cells detected in the pleural fluid. *Acta Cytol.*, 16:63-69, 1972.
- Woyke, S., Domagala, W., and Olszewski, W.: Ultrastructure of hepatoma cells detected in peritoneal fluid. *Acta Cytol.*, 18:130-136, 1974.
- Wroblewski, F.: Significance of alterations in lactic dehydrogenase activity of body fluids in diagnosis of malignant tumors. *Cancer*, 12:27-39, 1959.
- Wroblewski, F., and Wroblewski, R.: Clinical significance of lactic dehydrogenase activity of serous effusions. *Ann. Intern. Med.*, 48:813-822, 1958.
- Yamada, T., Itou, U., Watanabe, Y., and Ohashi, S.: Cytologic diagnosis of malignant melanoma. *Acta Cytol.*, 16:70-76, 1972.
- Yamagishi, K., Tajima, M., Suzuki, A., and Kimura, K.: Relation between cell composition of pleural effusions in patients with pulmonary carcinomas and their clinical courses. *Acta Cytol.*, 20:537-541, 1976.
- Zemanski, A.P., Jr.: Examination of fluids for tumor cells; analysis of 113 cases checked against subsequent examination of tissue. *Am. J. Med. Sci.*, 175:489-504, 1928.

Br.

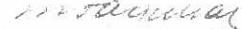




Asesor.

ctor Federico Castro Maldonado

Dr.



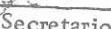
Revisor.



r de Fase III

Alfredo Nuila E.

Dr.



Secretario

Dr. Raúl A. Castillo Rodas

Dr.



Decano.

Dr. Rolando Castillo Montalvo