

# CITOPAT.CAT

La revista de la **Societat Catalana de Citopatologia**

**Any 2020 / Vol. 12**

## **En aquest número**

- Editorial
- Inaugural: Guia de qualitat de la Societat Catalana de Citopatologia
- Sessió de residents: PAAF en òrgans sòlids
- Conferència: La medicina a l'antic Egipte
- Sessió conjunta amb la Societat Catalana d'Anatomia Patològica
- Citotecnòlegs al segle XXI, cap a on anem?
- Roda de casos
- Article especial: El Rentat Broncoalveolar
- Article especial: Indicadors de la Guia de Qualitat en Citopatologia
- Article especial: NIFTP i la seva repercussió en la PAAF de tiroide

# XII CONGRÉS CATALÀ DE CITOPATOLOGIA

**Hotel Carlemany**  
Girona  
16-17 d'abril de 2021



[www.citopat.cat](http://www.citopat.cat)

SOCIETAT  
CATALANA  
DE CITO  
PATOLOGIA



## Editorial

Benvolguts companys i companyes.

No m'és gens fàcil encetar les pàgines de la nostra revista amb aquest escrit, doncs les circumstàncies del present que vivim son feixugues... Molts de nosaltres ho hem passat malament, ja sigui per la mateixa idiosincràsia de la professió que exercim, o perquè hem rebut el virus en pròpia persona... Tampoc em vull oblidar dels que han patit la pèrdua d'algun ésser estimat i a qui no han pogut acomiadar com haguessin desitjat... La pandèmia de la Covid-19 ens ha marcat les nostres vides i marcarà la història de la humanitat com ho han fet les seves predecessores.

I està clar que també ha marcat el curs 2019-2020 que resumim en aquesta edició. No hem pogut fer-lo normal si entenem la normalitat com el que veníem fent fins ara. Hem hagut de suspendre les trobades científiques i algunes de les nostres sessions, però la junta ens hem mobilitzat, en la mesura que ens ha estat possible, per adaptar-nos a aquesta situació així que hem fet les reunions per videoconferència, hem digitalitzat la roda de casos, per tal que tots la pugueu acabar de mirar, i hem ajornat la seva sessió al setembre. També hem reubicat les sessions que no s'han pogut celebrar durant el curs 2019-2020 al proper 2020-2021 i per aquest motiu s'han hagut d'ajustar els crèdits del mateix a les hores de formació que s'han pogut fer presencials.

Aquesta pandèmia ens està portant a una nova «normalitat» ja que malgrat les dificultats que tenim per trobar-nos, no renunciem a l'intercanvi de coneixement que és el motor de la nostra Societat, així que la junta seguirem treballant perquè el nou curs 2020-2021 compleixi amb les vostres expectatives, tot i que ens haguem d'adaptar a oferir-lo mitjançant l'ajuda de les noves tecnologies que permeten connectar-nos de nou.

Una de les prioritats d'aquesta junta en aquest any 2020 ha estat la revista *Citopat. cat.* Portem 11 números en què aquesta ha estat el resum del que hem fet durant el curs acadèmic però creiem fermament que és necessari que esdevingui una eina de comunicació científica. Per això hem apostat per la creació d'un comitè editorial que vetlli pels seus continguts. Amb la seva ajuda i la contribució de tots estem convençuts que li donarem un nou format amb un nivell científic més alt.

Finalment volem transmetre-us que, malgrat les contrarietats en què ens trobem, estem engrescats i il·lusionats preparant el proper XII Congrés de la Societat Catalana de Citopatologia que esperem poder-vos oferir en el format tradicional que no «normal» ara com ara.

No vull acabar aquesta editorial sense donar-vos les gràcies en nom de tota la junta per la vostra comprensió, paciència, col·laboració i implicació amb aquesta nostra estimada Societat.

Caminarem endavant però ho farem junts.

Salutacions a tothom.

Dra. M. Carme Dinarès i Fernández



## Comité Editorial

La nova junta de la Societat Catalana de Citopatologia ha encarregat l'edició de la Revista *Citopat.cat* a un comitè editorial format per Francesc Tresserra, Jordi Temprana, Maria José Fantova i Joana Gallardo. Aquest equip treballarà de forma independent però en contacte permanent amb la Junta Directiva. Té per missió programar i vetllar pels continguts de la Revista, recollir-los i maquetar-los de forma que l'únic procés que s'externalitzi, sigui la impressió i enquadernació, reduint els seus costos.

Per tal de modernitzar l'edició de la Revista, s'ha creat una eina informàtica per l'enviament dels articles a través d'un *Editorial Manager*. Aquesta aplicació és un mecanisme similar al que utilitzen altres revistes i, un cop enviada la contribució, passa per un procés de revisió, bàsicament gramatical i de redacció, per part de dos dels membres de l'equip editorial. En una fase posterior es pretén que aquest sistema de revisió sigui un verdader *peer review* per tal de guanyar qualitat en la nostra Revista. Aquest sistema d'enviament directe ha estat en proves per aquest número. Un cop provada la seva eficàcia es pretén que sigui la única manera d'enviament d'articles de cara al pròxim número.

El contingut de la Revista el formen bàsicament les contribucions a les diferents sessions del curs acadèmic de la nostra Societat. L'equip editorial pretén que la Revista tingui contribucions en forma d'articles originals. En aquest número hem aconseguit, per encàrrec, tres contribucions originals i des d'aquí volem agrair als autors la seva participació.

La situació de pandèmia sanitària ha fet que confeccionar aquest número hagi sigut una mica més difícil degut a l'anul·lació de diverses de les sessions. No obstant això, creiem que ha quedat un número molt digne, tant en el nombre de contribucions com en la qualitat de les mateixes.

Des de l'equip editorial us volem transmetre la nostra il·lusió en fer de *Citopat.cat* una revista amb continguts variats, homogenis i sotmesos a revisió. Per tant, a més a més dels resums de les sessions, us convidem a enviar contribucions originals que creieu que puguin enriquir el nostre contingut.

No dubteu que treballarem incansablement per aconseguir aquest objectiu.

Moltes gràcies a tots.

**Comité editorial de *Citopat.cat***

Francesc Tresserra, Jordi Temprana-Salvador,  
Maria José Fantova, Joana Gallardo.

## Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA  
Carme Dinarès Fernández

VICEPRESIDENTA  
Lara Pijuan Andújar

PAST PRESIDENT  
Francesc Tresserra Casas

SECRETARIA  
Carmen Vásquez Dongo

TRESORERA  
Núria Baixeras González

VOCAL  
Leonardo Rodríguez Carunchio

VOCAL PRIMER CITOTÈCNICS  
Gemma Fabra Pañella

VOCAL SEGON CITOTÈCNICS  
Alba Zanca Càlix

## Comité Editorial Revista *Citopat.cat*

Francesc Tresserra Casas  
Maria José Fantova Cosculluela

Joana Gallardo Campos  
Jordi Temprana Salvador

Edita: Societat Catalana de Citopatologia  
Tots els drets reservats © Octubre-2020  
ISSN: 2013-5238 - D.L.: B-24.127-09  
Maquetació: Jordi Temprana-Salvador  
Impressió: Cergraf SL

Foto de la coberta: «Jo no faig distanciament social», de Lara Pijuan Andújar. Parc de Salut Mar. Guanyadora del concurs de fotografia citològica

# Contingut

## Sessions

**Inaugural: Guia de Qualitat de la Societat Catalana de Citopatologia**

*Moderador: Dr. F. Tresserra*

**Sessió de residents: PAAF en òrgans sòlids**

*Moderadora: Dra. C. Vázquez*

**Conferència: La medicina a l'antic Egipte**

*Moderadora: Dra. C. Dinarès*

**Sessió conjunta amb la Societat Catalana d'Anatomia Patològica**

*Moderadora: Dra. L. Pijuan*

**Citotecnòlegs al segle XXI, cap on anem?**

*Moderadora: Sra. G. Fabra*

**Roda de casos**

*Moderadora: Dra. M.J. Fantova*

## Articles especials

**El Rentat Broncoalveolar**

*R. Benages*

**Indicadors de la Guia de Qualitat en Citopatologia**

*F. Tresserra*

**NIFTP i la seva repercussió en la PAAF de tiroide**

*R. Bella*

# Guia de Qualitat de la Societat Catalana de Citopatologia. Contingut i nous reptes

**Francesc Tresserra Casas.**

Servicio de Anatomía Patológica y Citología. Hospital Universitario Dexeus. Barcelona.

## Introducción

El pasado 9 de octubre y como acto de inicio del curso académico de la Societat Catalana de Citopatologia, tuvo lugar la presentación de la Guía de Calidad en Citopatología.

La guía es fruto del trabajo colaborativo de dos años de un equipo de 5 editores, 35 autores que han redactado los distintos capítulos y 25 colaboradores que han revisado y traducido el trabajo. Este proyecto supuso uno de los principales objetivos de la pasada Junta Directiva de la Sociedad.

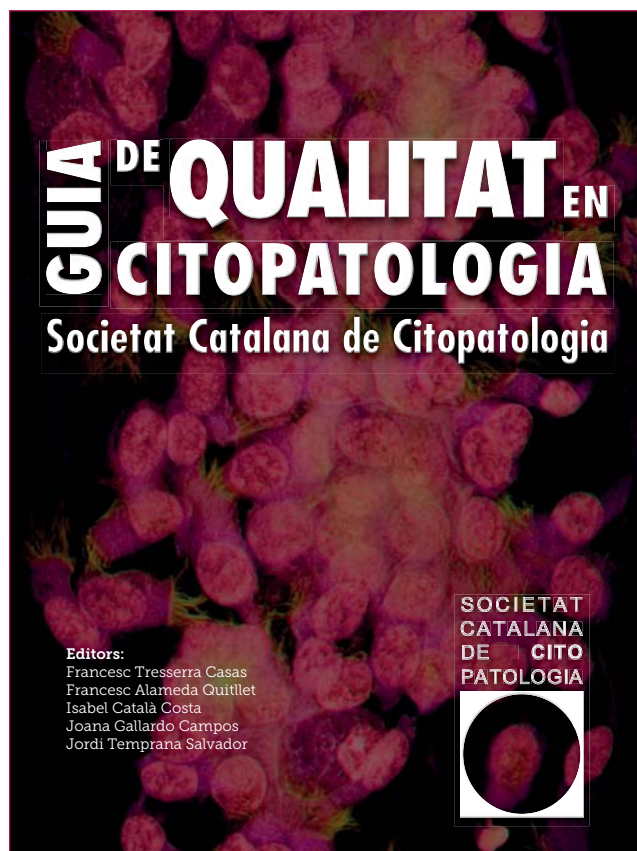
Tiene una extensión de 120 páginas y presenta una edición en castellano de 540 ejemplares y una en catalán de 110. Estos ejemplares se repartieron entre los socios y la industria patrocinadora. La Sociedad la tiene registrada en ISBN y depósito legal y cuenta con el *copyright* de sus contenidos. Además, hay una versión en PDF en ambos idiomas consultable en la página web de la Sociedad ([www.citopat.cat](http://www.citopat.cat)).

La guía ha sido concebida para ser un instrumento útil en el proceso de acreditación de los servicios de citología según la ISO 15189:2012. Recordemos que esta norma fue diseñada para los laboratorios de análisis y posteriormente se aplicó a los servicios de anatomía patológica y de diagnóstico por la imagen.

Este hecho hace que la nomenclatura utilizada en la norma original pueda resultar confusa a la hora de aplicarse al campo de la citología específicamente. Por tanto, es un instrumento que pretende aclarar no sólo los contenidos de la norma sino explicarlos en un lenguaje «citológico» de forma que sea comprensible para que el personal auditado sepa qué es y cómo

lo tiene que hacer, y los auditores responsables sepan interpretar aquello que están revisando.

Bajo este concepto la guía sigue de forma literal los epígrafes de la norma y en cada uno de ellos se explica de forma detallada aquello que la norma contiene y su aplicación específica a la citología. El trabajo muestra además un capítulo a modo de introducción sobre la importancia de la acreditación con la norma UNE-EN ISO 15189:2012 y una sección con procesos transversales en los que el servicio está implicado.



**Figura 1.** Portada Guia de Qualitat en Citopatologia. Societat Catalana de Citopatologia.



En la presentación participaron los autores de cada uno de los capítulos haciendo una breve exposición de su contenido.

### **Acreditación y norma UNE-EN ISO 15189:2012**

Isabel de la Villa, Jefa del Departamento de Sanidad de ENAC, destacó la importancia y la necesidad de la acreditación por la ISO 15189:2012 por parte de los servicios de citología para el aseguramiento de la calidad en el procesado y el diagnóstico de las muestras. Expuso cómo es el proceso de acreditación, su significado y cómo se lleva a cabo. Destacó la necesidad de homogeneizar conceptos para que tanto el auditor como el auditado sigan un mismo patrón a la hora de interpretar lo que se les pide.

### **Personal**

Este capítulo fue expuesto por el Dr. Enrique Lerma del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Los temas tratados versaron sobre la cualificación y formación del personal del servicio, la distribución de las cargas de trabajo recomendables y la evaluación de la competencia y formación continuada del personal implicado.

### **Instalaciones y condiciones ambientales**

La Dra. Carmen Vázquez-Dongo del Hospital Universitari Josep Trueta de Girona comentó las características idóneas de un servicio de citología en lo que se refiere a instalaciones físicas y condiciones ambientales de cada una de las áreas que componen el servicio.

### **Equipos de laboratorio, reactivos y materiales fungibles**

El capítulo fue expuesto por el Dr. Ramón Bosch del Hospital Verge de la Cinta de Tortosa. Trató la dotación adecuada de equipos, su gestión y mantenimiento, así como los riesgos laborales que su utilización puede suponer. Así mismo expuso cómo debe llevarse a cabo la gestión de los reactivos y fungibles, la documentación necesaria, la validación, el almacenaje y el control de stock.

### **Procesos preanalíticos**

El capítulo fue presentado por el Dr. Xavier

Tarroch del Hospital Mútua de Terrassa quien expuso todo aquello que debe contener la hoja de petición, cómo debe realizarse la toma de la muestra, cómo debe identificarse y cómo debe ser transportada. Así mismo trató los criterios de aceptación o rechazo de una muestra por parte del laboratorio en función de sus características y estado en el momento de su recepción.

### **Procesos analíticos**

La Dra. Ivonne Vázquez del Hospital del Mar explicó cómo se desarrolla la identificación del contenido de la hoja de petición, la elaboración y cumplimiento de los protocolos de tinción, cómo debe llevarse a cabo la preparación y control de las soluciones utilizadas en la tinción, y cómo llevar a cabo el control de las contaminaciones a lo largo de todo el proceso.

### **Procesos postanalíticos y aseguramiento de la calidad de los resultados del análisis**

La Dra. Isabel Català del Hospital Universitario de Bellvitge, comentó cómo realizar la revisión de resultados a través de intercomparaciones internas y externas, la definición, establecimiento, controles y actuación ante las discrepancias y la elaboración y seguimiento de los indicadores del servicio.

### **Notificación y comunicación de los resultados**

Gemma Fabra del Hospital Universitario Dexeus fue la encargada de presentar el contenido de este capítulo en el que expuso qué datos y variables deben ser incluidos en el informe citológico destacando la importancia de la utilización de sistemas de informes estandarizados. Se explicó también los sistemas de comunicación de los resultados obtenidos, así como la actuación ante los resultados inesperados y la creación de nuevas versiones del informe citológico.

Después de este primer bloque se discutieron los capítulos correspondientes a los procedimientos complementarios.

### **Control de calidad en el cribado primario del cáncer de cuello uterino con la determinación del HPV**

Sobre este tema, la Dra. Belén Lloveras del Hospital del Mar, hizo énfasis en la importancia

de la acreditación ISO 15189:2012 en la evaluación de este proceso así como en la necesidad de que esté realizado por personal cualificado, utilizando espacios adecuados, con un estricto control de la fase preanalítica y analítica, expresando de forma clara e inequívoca los resultados y finalmente, la importancia de la adherencia a programas de control de calidad internos y externos.

### Digitalización

El Dr. Jordi Temprana del Hospital Universitari Vall d'Hebrón puntualizó sobre la digitalización del proceso citológico, el papel que supone en el aseguramiento de calidad al incrementar la trazabilidad y facilitar el control de calidad tanto interno como externo. La digitalización permite además el análisis de la imagen, comunicación entre distintos servicios, ayuda al programa docente del servicio y mejora el sistema de archivo facilitando el acceso a la casuística.

### Lectura automatizada

El capítulo fue expuesto por la Dra. M. Carne Dinarès del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, quien puntualizó que la lectura automatizada está implantada para cribado y control de calidad. Además, ayuda a disminuir la sobrecarga de trabajo del citotécnico y del citopatólogo. No obstante, debe utilizarse siguiendo los pasos y los productos que el fabricante del equipo requiere para su buen funcionamiento. Finalmente, el mantenimiento tanto interno como externo es indispensable para su correcto funcionamiento.

### Registro, gestión de incidencias y detección de errores:

El último de los capítulos fue comentado por Maria Santacana, responsable de calidad del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Expuso la definición de incidencia, sus orígenes, su detección y registro, y la repercusión de todo ello en un programa de control de calidad.

### Conclusiones

Tal y como se expusieron, todos los capítulos cuentan con una explicación práctica y sencilla fácilmente aplicable al servicio de citología y en muchas ocasiones con ejemplos prácticos. También en cada capítulo se incluyen una serie de mensajes clave a modo de resumen y un listado de indicadores que regulan el proceso del que trata el capítulo.

La sesión terminó con la explicación por parte del Dr. Francesc Tresserra del Hospital Universitario Dexeus de la forma en que se dará continuidad a este proyecto, concretamente a través de trabajar y precisar los indicadores que se han consignado en cada capítulo. Se pretende hacer un grupo de trabajo que priorice los indicadores y lleve a cabo una ficha para cada uno de ellos detallando la definición, la evidencia científica, el valor estándar, los criterios de inclusión y exclusión y bibliografía sobre el mismo. El proyecto podría estar acabado a finales del 2020 y se publicaría online.

Desde estas líneas, y una vez más, aprovecho para agradecer a todas las personas implicadas en la guía ya sea de forma directa o indirecta y felicitarnos por la elaboración de este proyecto que no sólo representa un importante hito para nuestra Sociedad si no que será sin duda una herramienta de gran utilidad para todos aquellos profesionales de los servicios de citología que tienen como objetivo que nuestra especialidad sea una prestación de calidad que repercuta de forma inequívoca en la transversalidad del correcto manejo del paciente. ■

### Bibliografía

1. Guía de Calidad en Citopatología. Societat Catalana de Citopatologia. ISBN: 978-84-09-05364-3. Barcelona: 2019. <http://webs.academia.cat/societats/citopato/docs/guiaqualitat.pdf>

# Punció-aspiració amb agulla fina de lesió suprarenal

**Carmen Caral; M. Rosa Escoda; Anna Ferran; Neus Combalia.**

Parc Taulí Hospital Universitari; I3PT; Universitat Autònoma de Barcelona; Sabadell.

## Cas clínic

Dona de 77 anys amb antecedent de carcinoma de cèl·lules acinars d'alt grau parotídi, tractada amb cirurgia i radioteràpia i actualment en seguiment, que consulta per dolor toràcic atípic i expectoració hemoptoica.

Es realitza TC toraco-abdominal que mostra neoplàsia pulmonar a lòbul superior de pulmó esquerre (LSE) de 23mm, amb infiltració de greix mediastínic, i imatges pulmonars bilaterals, suggestives de metàstasi.

El PET-TC d'estadiatge mostra hipermetabolisme de la lesió localitzada a LSE, d'alguna de les lesions pulmonars bilaterals, de la glàndula suprarenal i una lesió lítica a D10, totes elles suggestives de metàstasi.

Es realitza citologia d'esput sent negativa.

Amb la sospita de neoplàsia pulmonar disseminada es decideix realitzar punció-aspiració amb agulla fina guiada per eco-endoscòpia de la lesió localitzada a glàndula suprarenal esquerra.

## Troballes citològiques

S'obtenen unes extensions de fons hemàtic, hipercel·lulars, constituïdes per plaques de cel·lularitat intestinal contaminant, grups més petits de cel·lularitat adrenal sense atípia i abundants grups cel·lulars discohesius, pleomòrfics, constituïts per cèl·lules rodones i altres afusades. Aquestes cèl·lules mostren anisonucleosi, amb nuclis allargats, de contorn irregular, fenedures, alguna pseudoinclusió,

cromatina granular i citoplasma ampli, focalment afusat i microvacuolitzat. Junt amb les cèl·lules descrites s'observa pigment granular de color ocre. (Fig. 1)

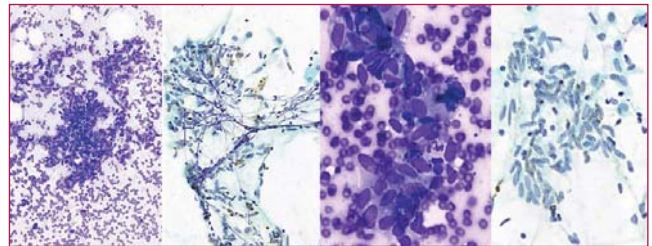


Figura 1.

Es realitza bloc cel·lular on es confirma el polimorfisme cel·lular i la presència de pigment Fontana positiu. (Fig. 2)

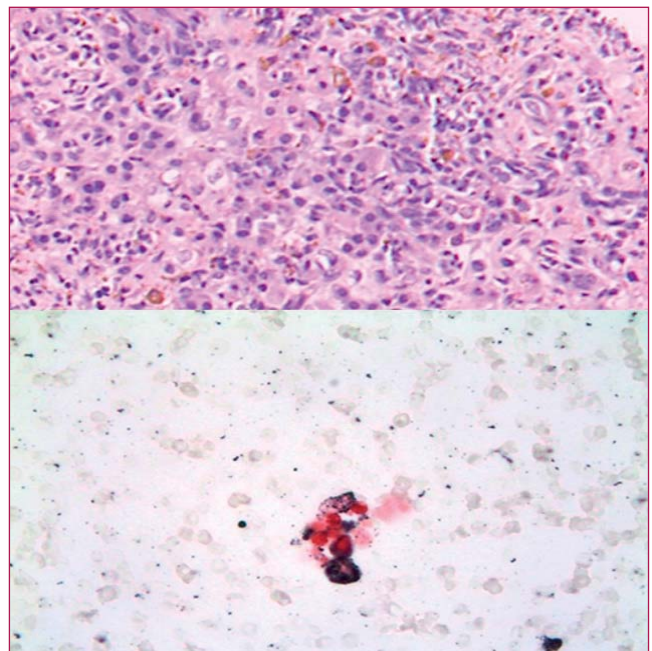


Figura 2.

### Diagnòstic diferencial

Davant les troballes morfològiques i la informació clínica, es planteja el diagnòstic diferencial entre una metastasi d'origen pleuro-pulmonar, tipus carcinoma sarcomatoide, sarcoma o mesotelioma maligne, i un primari suprarenal de tipus carcinoma cortico-adrenal o feocromocitoma.

A l'estudi immunohistoquímic, s'observa negativitat per a citoqueratina AE1/AE3 i TTF1, positivitat focal per a sinaptofisina, cromogranina, Melan-A i HMB-45 i positivitat aïllada per a S100. (Fig. 3)

Tenint en compte el perfil immunohistoquímic el diagnòstic diferencial es redueix a la variant fusocel·lular del carcinoma cortico-adrenal, el feocromocitoma i el melanoma.

El carcinoma cortico-adrenal immunohistoquímicament mostra positivitat per a Melan-A i sinaptofisina, ocasionalment per a S100 i queratina i mostra negativitat per a cromogranina, no presenta inclusions intranuclears ni pigment melànic pel que quedava descartat. Tant el feocromocitoma com el melanoma poden presentar pigment i inclusions intranuclears. Immunohistoquímicament el feocromocitoma mostra positivitat per a cromogranina, sinaptofisina, S100 focal i s'ha descrit positivitat per a HMB-45 en un 30% dels casos, i negativitat per a queratines i Melan-A. El melanoma mostra positivitat per a S100, Melan-A i HMB-45 i negativitat per a cromogranina i sinaptofisina.a.

### Diagnòstic

Davant les troballes morfològiques i immunohistoquímiques es diagnostica citològicament de neoplàsia fusocel·lular

pigmentada, plantejant-se el diagnòstic diferencial entre feocromocitoma i melanoma com a primeres opcions.

Posteriorment es descarten clínicament lesions melàniques cutànies, mucoses i oculars i es decideix punció guiada per TC del nòdul pulmonar.

S'obté un tru-cut de parènquima pulmonar infiltrat per una proliferació de cèl·lules afusades, pigmentades, positives per a Melan-A, HMB-45 i SOX10 i negatives per a S100, sinaptofisina i cromogranina, diagnosticant-se finalment de melanoma maligne.

### Discussió

Un 5-10% dels melanomes debuten en forma de metastasi. La majoria són primaris cutanis, menys freqüentment viscerals (ocular, gastrointestinal...) i també s'han descrit primaris d'origen pulmonar. I en un 4-14% el primari és d'origen desconegut.

La localització més freqüent de les metastasis de melanoma és a ganglis limfàtics (64%), seguida de teixit cel·lular subcutani (15%) i visceral (principalment a pulmó i SNC).

Les neoplàsies malignes més freqüents de la glàndula suprarenal són les metastasis. La glàndula suprarenal és la quarta localització en freqüència de les metastasis i un 90% són de carcinomes (principalment pulmonars (39%) i mamaris (35%)), seguits de melanomes i neoplàsies de tracte gastrointestinal, pàncrees i ronyó. ■

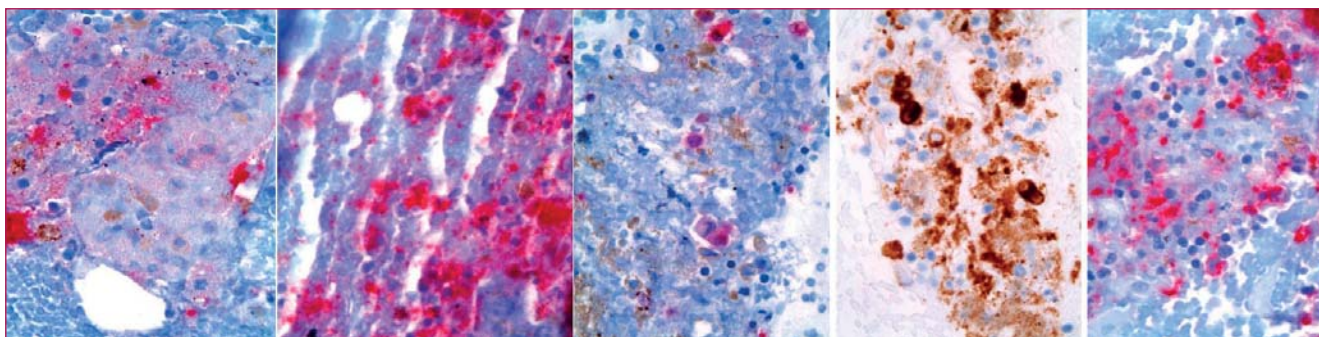


Figura 3.

**Bibliografia**

1. Lindsey et al. Cytological diagnosis of metastatic malignant melanoma by fine-needle aspiration biopsy. *Semin Diagn Pathol*. 2016 Jul;33(4):198-203.
2. Nance KV, McLeod DL, Silverman JF. Fine-needle aspiration cytology of spindle cell neoplasms of the adrenal gland. *Diagn Cytopathol*. 1992;8(3):235-41.
3. Ren et al. Cytologic features of adrenal cortical carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006;126:389-398.
4. Piao et al. Diagnostic challenges of metastatic spindle cell melanoma on fine-needle aspiration specimens. *Cancer*. 2008 Apr 25;114(2):94-101
5. Shashank R. Cingam; Harsha Karanchi. *Cancer, Adrenal Metastasis*. Copyright © 2019, StatPearls Publishing LLC.
6. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of adrenal glands: 30th year experience in a teaching hospital. *Clin endocrinol*. 2002 Jan; 56(1): 95-101.

# PAAF en òrgans sòlids: Carcinoma mixte acinar - neuroendocrí de pàncrees (MAEC)

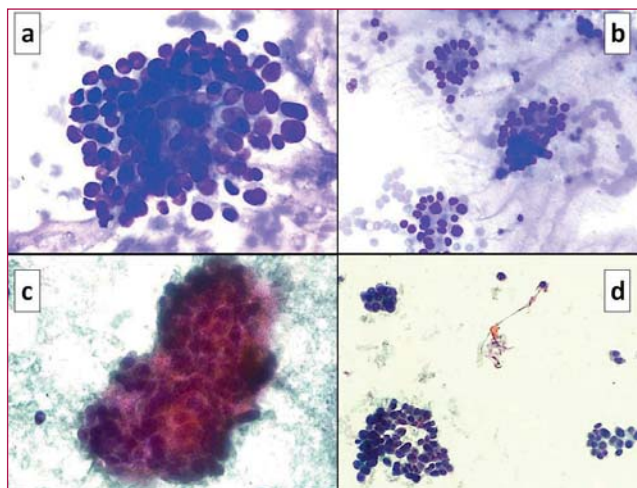
**Jan Bosch-Schips; Núria Baixeras; Eider Rodiño; Teresa Serrano; Isabel Català.**  
Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

## Història clínica

Presentem el cas d'un home de 71 anys, amb antecedents de cardiopatia isquèmica i diabetes mellitus tipus 2, que consulta a urgències per quadre de malestar general i dolor abdominal «en cinturó» i a flancs. La clínica i topografia abdominal són orientatives de quadre compatible amb pancreatitis aguda, per la qual cosa el pacient ingressa, malgrat a l'analítica no s'evidencien alteracions sanguínies d'enzims pancreàtics exocrins. Durant l'ingrés, es realitza una TAC que mostra una lesió sòlida a cap de pàncrees, que estenosa i dilata retrògradament conducte pancreàtic i via biliar, i que es filia com a neoplàsia primària pancreàtica. S'identifiquen també adenopaties patològiques peripancreàtiques, perigàstriques i peritoneals. Davant l'accessibilitat de les adenopaties perigàstriques, es decideix realitzar una punció aspiració amb agulla fina (PAAF) transgàstrica guiada per eco-endoscòpia. Es van realitzar extensions que es van tenyir amb Diff-Quik® i Papanicolau, i es va realitzar també bloc cel·lular.

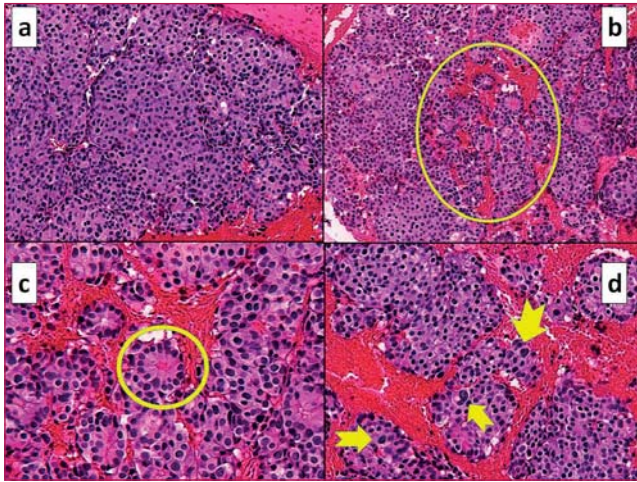
## Troballes citològiques

Les extensions eren moderadament cel·lulars, constituïdes per una població monòtona d'aspecte epitelial organitzada, predominantment, en grups epitelials tridimensionals de mida intermèdia, amb alguns grups poc cohesius, escasses cèl·lules aïllades, i la presència d'estructures pseudo-acinars o pseudo-rosetoides (característicament, amb nuclis basals i citoplasma dens). Algunes cèl·lules presentaven una elevada relació nuclear-citoplasmàtica (N:C) amb nuclis hiper cromàtics, sense evidenciar-se citoplasma granular. Tot això, en un context d'absència total de teixit limfoide de fons (Figura 1).



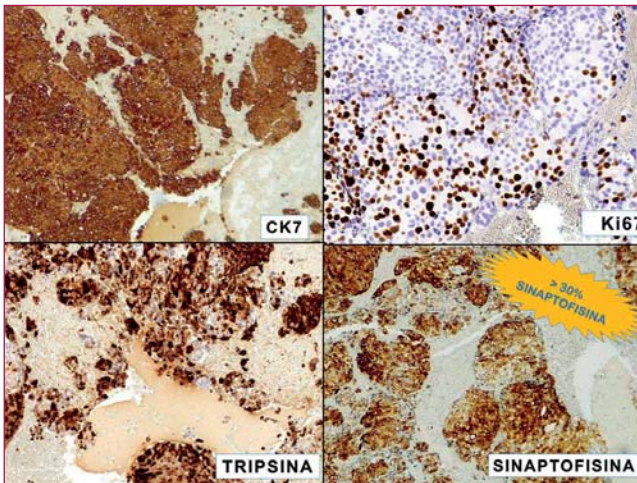
**Figura 1.** Grups epitelials tridimensionals de mida intermèdia i presència d'estructures pseudo-acinars o pseudo-rosetoides a Diff-Quik® (a,b) i Papanicolau (c,d). (40x)

El bloc cel·lular mostrava trets similars: una població cel·lular homogènia de patró predominantment sòlid, i amb algunes àrees de patró mixt pseudoacinar-glandular-sòlid, delimitades per vasos i septes fibrosos. La cel·lularitat era d'aspecte epitelial, monòtona, de morfologia rodona-ovalada, amb citoplasmes globosos i escassament granelluts. Focalment es van identificar nuclis amb atípia severa i amb relació nuclear-citoplasmàtica també era elevada. Els nuclis de les estructures pseudoacinars també es disposaven basalment. No es va evidenciar necrosi ni teixit limfoide romanent en la totalitat de la mostra (Figura 2).



**Figura 2.** Hematoxilina-eosina a bloc cel·lular. (a) Patró sòlid-organoide (x20). (b) Estructures pseudo-rosetoides, amb (c) nuclis en disposició basal (40x). (d) Atipia nuclear severa focal (x40).

A les proves immunocitoquímiques, la lesió exhibia positivitat difusa i intensa per a CKAE1-AE3, CK7 i Tripsina. També s'observava positivitat parcial a Sinaptofisina (>30% de la població cel·lular tumoral total). L'índex proliferatiu (Ki67) va ser proper al 40% (Figura 3).



**Figura 3.** Immunohistoquímica positiva a CK7, Tripsina i Sinaptofisina. Ki67 d'aproximadament 40%. (x10 i x40)

### Diagnòstic

El diagnòstic citològic definitiu, valorant la morfologia i les tècniques immunocitoquímiques realitzades sobre el bloc cel·lular, van ser de metastasi ganglionar per carcinoma mixte acinar - neuroendocrí de pàncrees (MAEC).

### Discussió

El carcinoma mixte acinar - neuroendocrí de pàncrees (MAEC) és una entitat infreqüent, actualment inclosa dins la categoria MINEN de localització pancreàtica (mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasia). Els MINEN són un grup de tumors que es caracteritzen per estar constituïts per dos components predominants: neuroendocrí i no-neuroendocrí, cadascun dels quals representa com a mínim el 30% de la població cel·lular tumoral total<sup>1</sup>.

Aquests dos components poden presentar una distribució mesclada o «admixta»: des de ser fàcilment discernibles a Hematoxilina-Eosina, fins a distribucions indiferenciades en llençol només distingibles per ICQ; fins i tot s'han descrit diferents positivitats en una mateixa cèl·lula (distribució amfifrina). Sembla que la causa d'aquestes distribucions estaria vinculada a la cèl·lula tumoral pluripotencial d'origen (acinar vs. centreacinar) i al grau de diferenciació d'aquesta<sup>2</sup>.

El pronòstic està determinat pel component més agressiu, ja pugui ser pel component no-neuroendocrí (en el nostre cas, l'acinar) o el neuroendocrí (en el cas de trobar-nos amb un component de carcinoma neuroendocrí).

Al nostre cas s'hi identifiquen aquests components tumorals, ambdós superiors al 30% de la cel·lularitat: el component acinar pancreàtic (no-neuroendocrí), que resulta positiu a Tripsina, i el component neuroendocrí, positiu a sinaptofisina. La distribució és mesclada, amb els dos components mínimament diferenciables microscòpicament. El pronòstic quedarà determinat pel component acinar (desfavorable, supervivència del 25% als 5 anys).

La rellevància diagnòstica d'aquest cas rau en dos aspectes: per una banda, el repte que suposa diagnosticar un MAEC en PAAF, i per altra, que es tracta d'una entitat que és imprescindible no confondre amb PanNET (per diferències terapèutiques i pronòstiques)<sup>3</sup>.

Enfront d'una neoplàsia sòlida de pàncrees, orientada radiològicament com a primària pancreàtica amb adenopaties, unes troballes citològiques de característiques epitelials, en grups de mida intermèdia i amb ocasionals presència de formacions pseudo-acinars-glandulars, han

de plantejar el diagnòstic diferencial clàssic entre les neoplàsies sòlides pancreàtiques: l'adenocarcinoma ductal, el tumor neuroendocrí pancreàtic ben diferenciat (PanNET)/carcinoma neuroendocrí, el carcinoma acinar pancreàtic i la neoplàsia sòlida pseudopapil·lar.

Les troballes citològiques, juntament amb l'absència de necrosi i d'atípia nuclear severa, descartarien inicialment entitats com l'adenocarcinoma ductal i el carcinoma neuroendocrí; l'edat i sexe (home d'edat avançada) tampoc serien concordants per a una neoplàsia sòlida pseudopapil·lar, més característica en dones joves. Per tant, el diagnòstic diferencial residiria entre un PanNET i un carcinoma acinar de pàncrees i, a priori, el PanNET és una entitat molt més prevalent que el carcinoma acinar (2% de les neoplàsies pancreàtiques).

Les troballes morfològiques, amb un patró sòlid-organoide i cel·lularitat monòtona, podrien fer pensar en un PanNET, però la presència d'atípia severa focal i d'estructures acinars amb nuclis en disposició basal (i no central) podrien més orientatives de carcinoma acinar de pàncrees.

Per a discernir entre les dues entitats, la bateria immunohistoquímica hauria d'incloure, com a mínim, unes queratines d'ampli espectre CKAE1-AE3, una CK7 (majoritàriament negativa en PanNET, i positiva en carcinoma acinar), una tripsina o BCL-10 (positives en el carcinoma acinar i el MAEC), una sinaptofisina (positiva en PanNET i MAEC; negativa en carcinoma acinar), i un Ki67 (per veure l'índex proliferatiu, i si es tractés d'un PanNET, graduar-lo).

La positivitat simultània a tripsina i sinaptofisina (cadascuna en >30% de la població cel·lular total) i la positivitat a CK7, acompanyades d'un Ki67 > 20%, ens donarien prou evidència per al diagnòstic de MAEC.

Alternativament, si a l'inici s'ha orientat erròniament la lesió com a PanNET (per la citologia o morfologia i la positivitat a sinaptofisina), algunes troballes ens haurien d'alarmar de la possibilitat de tractar-se d'un MAEC: la presència d'atípia severa focal i les estructures acinars amb nuclis en disposició basal (i no central) són criteris en contra del diagnòstic de PanNET clàssic. A més, la positivitat a CK7 (majoritàriament són CK7 negatius) i la positivitat heterogènia a

sinaptofisina (habitualment difusa), haurien de cridar l'atenció. Finalment, un Ki67 > 20% en un PanNET implicaria classificar-lo com a Grau 3; en el nostre cas, el Ki67 és aproximadament del 40%, prou elevat com per a reavaluar contemplant altres neoplàsies (carcinoma acinar, MAEC i carcinoma neuroendocrí)<sup>4</sup>.

En conclusió, la nostra recomanació és que davant qualsevol neoplàsia sòlida de pàncrees orientada com a tumor neuroendocrí ben diferenciat (PanNET), especialment en aquelles amb un Ki67 > 20% (PanNET G3), es realitzi una tinció immunocitoquímica per Tripsina o BCL-10, detectant-ne així possibles components acinars/no-neuroendocrins, i així realitzar el diagnòstic final de MAEC (MINEN), amb implicacions terapèutiques i pronòstiques diferents. ■

### Bibliografia

1. Ogbonna OH, Garcon MC, Syrigos KN, Saif MW. Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma of the pancreas with neuroendocrine predominance. *Case Reports in Medicine*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/705092
2. Ohike N, Kosmahl M, Klöppel G. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas. A clinicopathological study and comparison with acinar-cell carcinoma. *Virchows Archiv*. 2004;445(3):231-235. doi:10.1007/s00428-004-1037-x
3. Strait AM, Sharma N, Tsapakos MJ, Vaickus LJ, Liu X. Pancreatic mixed acinar-neuroendocrine carcinoma, a unique diagnostic challenge on FNA cytology: A small series of two cases with literature review. *Diagnostic Cytopathology*. 2018;46(11):971-976. doi:10.1002/dc.23981
4. Shafique K, Lee LH, Samad A, Wang L, Klimstra DS. Pancreatic-Type Mixed Acinar Neuroendocrine Carcinoma Arising in the Common Bile Duct. *AJSP: Reviews & Reports*. Published online October 2018;1. doi:10.1097/pcr.0000000000000278

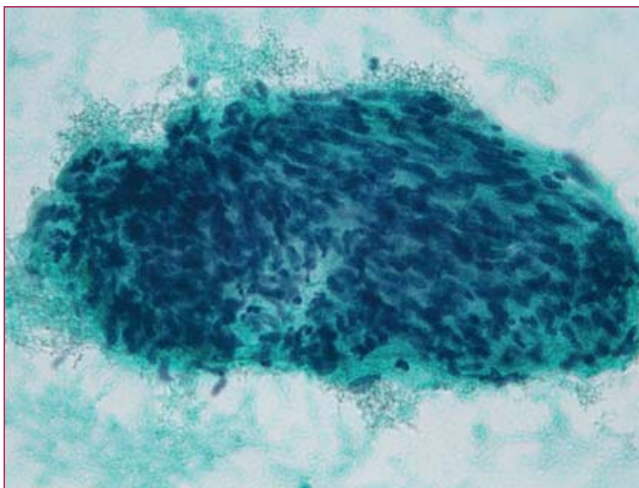


# Diagnóstico de GIST por citología a través de material obtenido por PAAF

**Isabel Hernández Gómez; Pilar Buetas Cosculluela; Judit Pallarés Quixal; Jordi Tarragona Foradada.**  
Hospital Universitario Arnau de Vilanova; Lérida.

Mujer de 84 años con dolor abdominal en fosa iliaca derecha, estreñimiento, rectorragia y fiebre de meses de evolución. Por TAC se observa gran masa abdominal.

Se realiza PAAF de la misma, obteniendo abundante material citológico que al estudio muestra placas densas, muy celulares y un coágulo muy representativo, con mucho material. Las placas se componen de grupos celulares tridimensionales, cohesivos, de células fusiformes pequeñas con núcleos de cromatina gruesa e hiper cromática y bordes nucleares romos, de citoplasma escaso y lábil, sin atipia nuclear (Fig.1).



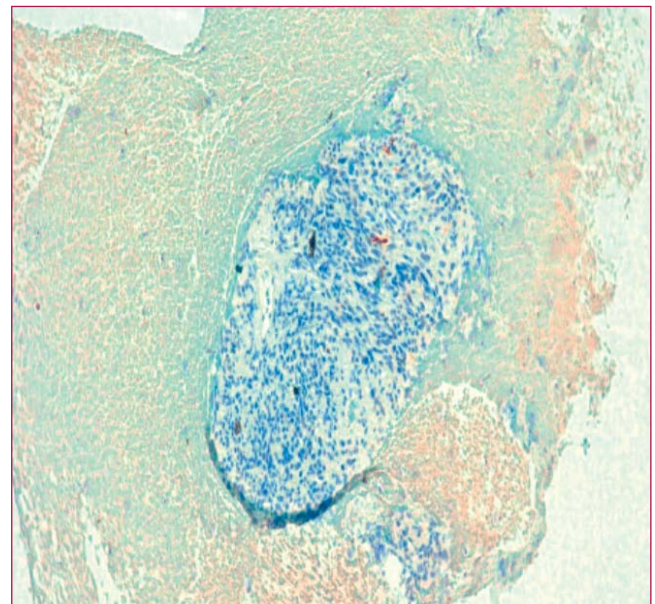
**Figura 1.** Imagen citológica

También se obtiene un coágulo muy representativo, compuesto de grupos cohesivos fusocelular, de citoplasmas eosinófilos, organizadas en fascículos que se intersectan, con poca atipia celular. Estos hallazgos orientan hacia un tumor de origen mesenquimal. Los tumores

de origen mesenquimal más comunes en el abdomen se dividen en benignos (mesotelioma, tumor fibroso solitario, paniculitis mesentérica, GIST, tumor desmoide y leiomioma) y malignos (mesotelioma maligno, tumor de célula pequeña desmoplásico intraabdominal, angiosarcoma, GIST y metástasis; entre los más frecuentes).

En los tumores de célula fusiforme, la forma del núcleo es muy importante para su clasificación. En líneas generales los núcleos romos orientan hacia un tumor de músculo liso o GIST; los núcleos afilados hacia GIST o tumores neurogénicos y los ovals/redondos hacia sarcoma sinovial.

Al estudio inmunohistoquímico se observa negatividad para S100 (Fig. 2) y Caldesmon (Fig. 3); y positividad difusa para CD117 (Fig. 4).



**Figura 2.** S100

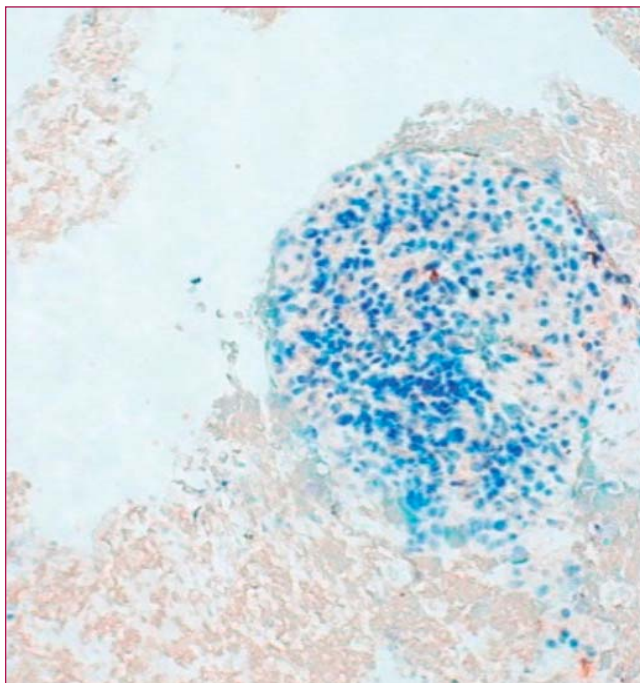


Figura 3. Caldesmon

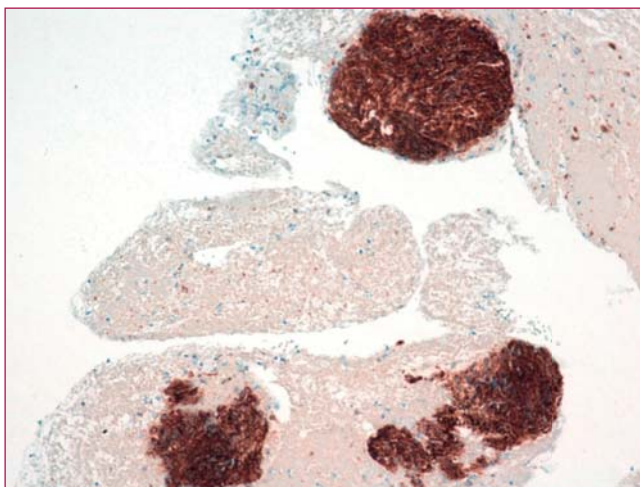


Figura 4. CD117

El coágulo celular se sometió a estudio mutacional del gen de C-KIT para completar el diagnóstico de GIST, confirmándose dicha mutación (Fig. 5).

Con estas pruebas realizadas se logró llegar a un diagnóstico de certeza (FRAGMENTOS DE TUMOR MESENQUIMAL COMPATIBLE CON TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL -GIST-)

1900357

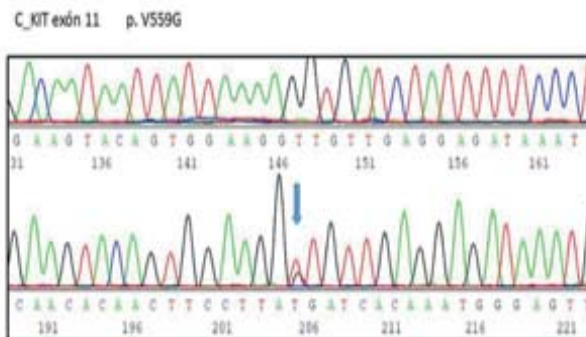


Figura 5. Estudio mutacional del gen de C-KIT. La flecha indica la sustitución de un nucleótido por otro en el exón 11 del gen de C-KIT (Mutación)

A los pocos días de haberse sometido a la PAAF la paciente presenta un deterioro importante de su estado general y muere, con lo que no se pudo intervenir para obtener pieza quirúrgica y así estadificar el tumor.

Los resultados obtenidos en este caso coinciden con los de múltiples estudios publicados en las últimas dos décadas, en los que se confirma la utilidad del estudio citológico de los extendidos del material recogido en la PAAF, junto al uso de técnicas de inmunohistoquímica efectuadas en el coágulo celular para llegar al diagnóstico preciso preoperatorio del GIST ( KIT, usado en este caso y DOG1 considerado el marcador más sensible y específico de GIST ). Dichas técnicas realizadas en los coágulos se correlacionan con las realizadas en la pieza (en este caso no se ha podido comparar).

Además se constata el importante papel del análisis mutacional sobre el coágulo celular que contribuye al diagnóstico y a la toma de decisiones terapéuticas. ■

# PAAF ecoguiada transduodenal de carcinoma adenoescamós pancreàtic

**Maggio A; Adalid-Llansa L; Martínez S; Garcia-Fontgivell JF.**  
 Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

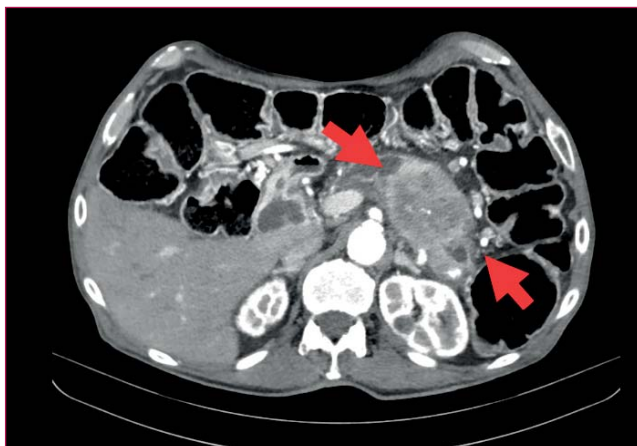
## Introducció

El carcinoma adenoescamós pancreàtic és una variant rara d'adenocarcinoma ductal, representant el 3-4% de totes les neoplàsies pancreàtiques exocrines<sup>1</sup>.

Descriurem les característiques citològiques per al seu diagnòstic mitjançant la punció aspiració amb agulla fina (PAAF).

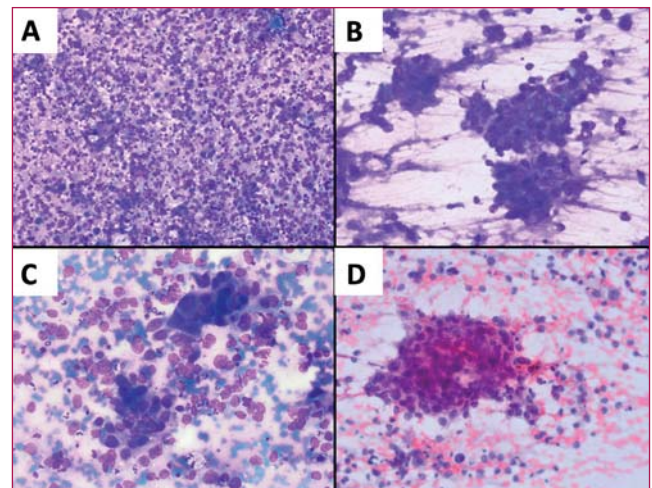
## Cas actual

Home de 72 anys ex-fumador des de fa 12 anys, amb diabetis mellitus tipus 2 i dislipèmia en tractament; i amb un antecedent d'adenocarcinoma de pròstata tractat amb radioteràpia al 2013. Actualment, presenta astènia, molèsties abdominals inespecífiques i deposicions diarreiques pastoses (4-5/dia) amb pèrdua de pes de 4-5 kg en un any.



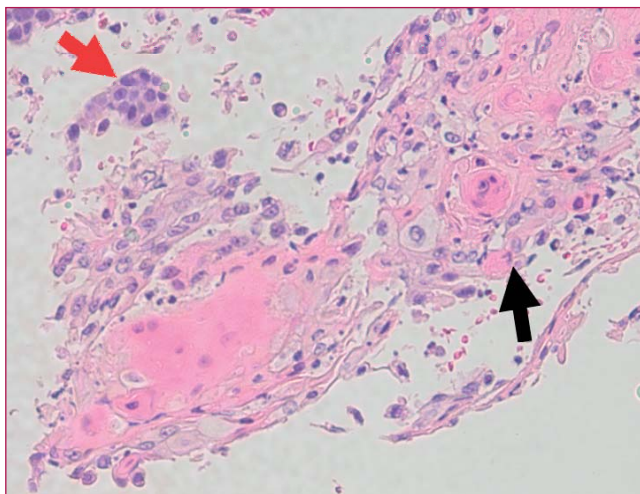
**Figura 1.** TC abdominal mostra una lesió sòlid-quística a cos-cua pancreàtica.

La TC abdominal mostra una tumoració sòlid-quística de 70 x 45 mm a cos-cua pancreàtica (Fig. 1), de la que es realitza una PAAF transduodenal ecoguiada.



**Figura 2.** Extensions citològiques. A (Giemsa x40): abundant cel·lularitat amb fons necròtic. B (Giemsa x100): grups cel·lulars poc diferenciats de nuclis vesiculars amb nuclèol prominent. C (Giemsa x200): grups cel·lulars de nucli hiper Cromàtic i citoplasma dens i poligonal. D (Papanicolau x100): les cèl·lules atípiques mostren citoplasma oranjòfil, tret característic de diferenciació escamosa.

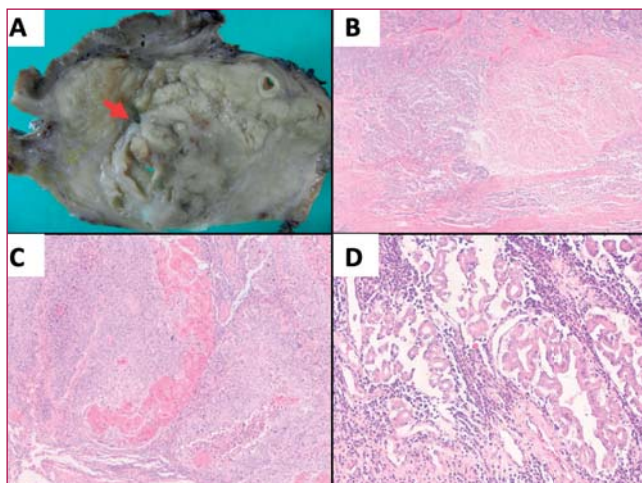
Les extensions citològiques (Fig. 2) presenten fons necròtic amb abundant cel·lularitat. Les cèl·lules es disposen aïllades, amb nuclis vesiculars, desproporció nucli-citoplasma i nuclèols prominents; i una minoria formen grups tridimensionals, amb nuclis hiper Cromàtics i prolongacions citoplasmàtiques irregulars. A la tinció de Papanicolau (Fig. 3), les cèl·lules atípiques mostren un citoplasma oranjòfil (diferenciació escamosa). Tota la població cel·lular és positiva per a CK 5/6, una tècnica immunohistoquímica que indica diferenciació escamosa. No s'observa



**Figura 3.** Bloc citològic (H-E x200): grups de cèl·lules pobrament diferenciades (fletxa vermella) i cèl·lules escamoses queratinitzants amb formació de perles còrnies (fletxa negra).

El nostre diagnòstic va ser de carcinoma d'alt grau amb diferenciació escamosa.

Posteriorment, es rep la peça de pancreatectomia corporo-caudal (Fig. 4), on s'observa una lesió sòlid-quística que microscòpicament es correspon a una proliferació cel·lular neoplàsica indiferenciada amb extenses àrees de necrosi, com s'observava en gran part de les extensions citològiques. També s'identifiquen àrees escamoses i algunes àrees de diferenciació glandular, aquestes últimes ocupant menys del 10% de la lesió.



**Figura 4.** Peça de pancreatectomia corporo-caudal. A: lesió neoplàsica sòlid-quística de marges irregulars. B (H-E x40): les àrees sòlides corresponen a una cel·lularitat tumoral (esquerra) i les àrees quístiques a necrosi tumoral (dreta). C (H-E x100): àrees de clara diferenciació escamosa amb abundant queratinització. D (H-E x200): component glandular atípic.

El nostre diagnòstic definitiu va ser de carcinoma adenoescamós.

### Discussió

El carcinoma adenoescamós de pàncrees representa el 3-4% de totes les neoplàsies exocrines de pàncrees. És més freqüent en homes (M:F=2:1), amb una edat mitja de presentació de 63 anys. Afecta preferentment al cos i cua de pàncrees<sup>1</sup>.

La citologia pot mostrar necrosi amb un component d'adenocarcinoma ductal i un altre de carcinoma escamós, en diferents proporcions.

El component escamós atípic en una citologia pancreàtica és infreqüent. Si trobem escasses cèl·lules amb atípia moderada amb un fons inflamatori crònic el diagnòstic a plantejar-nos és la metaplàsia escamosa atípica, quasi sempre associada a stents pancreato-biliars<sup>2</sup>. Però si hi ha abundant quantitat de cèl·lules amb atípia marcada sense inflamació crònica, el diagnòstic més freqüent és el de carcinoma escamós metastàtic, ja que el carcinoma escamós pur d'origen pancreàtic és molt infreqüent i aquest diagnòstic és controvertit, i per fer-ho cal descartar l'existència de neoplàsies primàries en altres òrgans (principalment pulmó, esòfag i cèrvix uteri). Fins i tot, és més freqüent que es tracti d'un carcinoma adeno-escamós sense representació del component glandular que d'un carcinoma escamós primari pancreàtic<sup>1</sup>.

Per explicar la presència de component escamós en la citologia pancreàtica s'han proposat quatre hipòtesis. La primera que sigui metaplàsia escamosa de l'epiteli ductal pancreàtic que acaba malignitzant. La segona, que s'originin de les cèl·lules primordials. Una tercera hipòtesi parla de cèl·lules escamoses aberrants del pàncrees que malignitzen. I la darrera, proposa que derivin d'un adenocarcinoma pancreàtic pre-existent que es transforma<sup>3</sup>. En el nostre cas aquesta última hipòtesi és la més probable ja que les cèl·lules escamoses són positives per CK7 a l'estudi immunohistoquímic, i aquesta és una citoqueratina de diferenciació glandular.

## Conclusió

Freqüentment, les extensions citològiques mostren diferenciació escamosa i glandular en diferents proporcions. En algunes ocasions, sobretot si hi ha poc component glandular, les extensions citològiques només mostren component escamós. En aquests casos és important buscar la diferenciació glandular per fer el diagnòstic de carcinoma adenoescamós, per evitar un estudi d'extensió del pacient buscant un primari extrapancreàtic. ■

## Bibliografia

1. Rahemtullah A, Misdraji J, Pitman MB. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: cytologic features in 14 cases. *Cancer Cytopathology* 2003; 99:372-378.
2. Layfield LJ, Cramer H, Madden J, Gopez EV, Liu K. Atypical squamous epithelium in cytologic specimens from the pancreas: cytological differential diagnosis and clinical implications. *Diagnostic Cytopathology* 2001; 25:38-42.
3. Gabrielli M, Achurra P, León F, Leiva L, Martínez S, Duarte I, Guerra JF, Martínez J, Jarufe N, Guzmán S. Carcinoma de células escamosas primario del páncreas. *Rev Chil Cir* 2014; 66:577-582.

# Punción aspiración con aguja fina (PAAF) en órganos sólidos

**Luisa Silva Alcoser; Jordi Temprana Salvador; Ruben Benages Alvarez; Carme Dinarès Fernandez; Margarita Alberola Ferranti.**

Servei d' Anatomia Patològica; secció de Citologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona.

## Caso clínic

Varón de 58 años, ex fumador de un paquete al día (30 paquetes año), no enólico, con antecedentes de prostatitis de repetición, hemangioma hepático y adenoma suprarrenal izquierdo diagnosticados de manera incidental tras revisión urológica. Fue sometido a nefrectomía izquierda por carcinoma papilar de células claras, Grado 2 de Fuhrman, pT1aNxMx. No recibió quimio ni radioterapia.

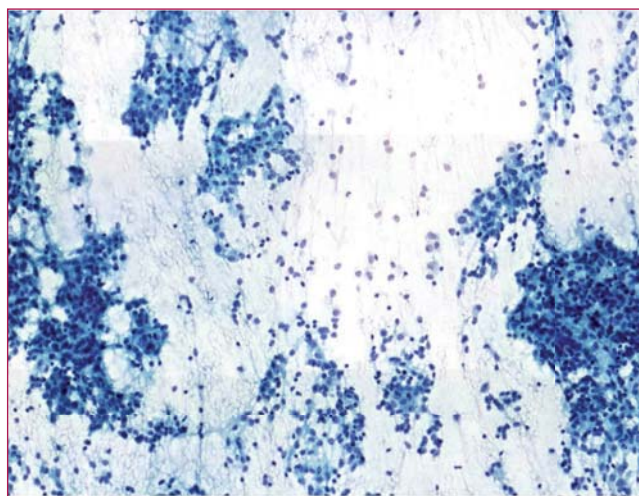
En TAC de tórax de control, se evidencian nódulos pulmonares bilaterales sugestivos de afectación pulmonar metastásica (figura 1). Se realiza PAAF.



**Figura 1.** TAC de tórax de control, se evidencian nódulos pulmonares bilaterales sugestivos de afectación pulmonar metastásica.

## Descripción citológica

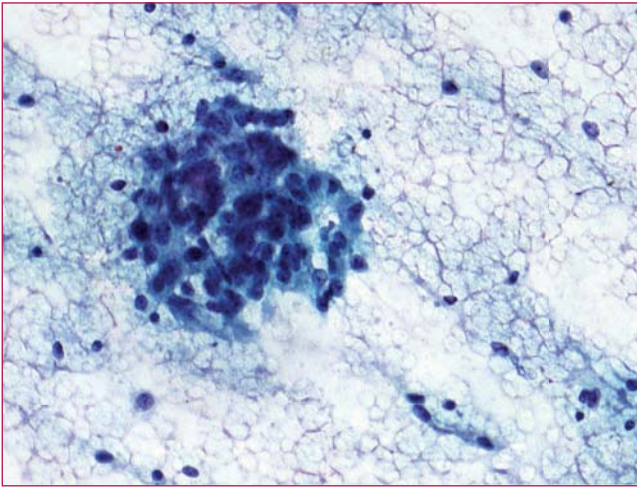
Extendidos con abundante celularidad atípica que se dispone en placas y grupos densos y discohesivos, junto con abundantes núcleos desnudos (figura 2).



**Figura 2.** Extendidos con abundante celularidad atípica que se dispone en placas y grupos densos y discohesivos, junto con abundantes núcleos desnudos.

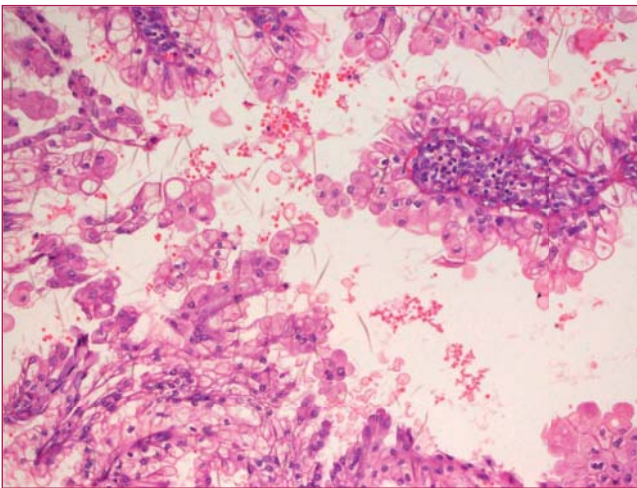
Los citoplasmas son pálidos, poco definidos. Los núcleos muestran una cromatina vesicular y nucléolo evidente. Se observa marcado componente linfocitario asociado junto a células plasmáticas y aislados eosinófilos (figura 3).

Con esta morfología y dados los antecedentes del paciente, nos planteamos como primera opción un primario pulmonar, pero, dados los antecedentes, debíamos descartar la posibilidad de metástasis de su tumor renal, por lo que se revisó la biopsia previa de la neoplasia renal (figura 4). Las células eran de características distintas a las de la citología; se trataba de células de citoplasmas claros, bien definidos, con núcleos de pequeño tamaño, bajo grado, sin pleomorfismo y que se disponían en un patrón papilar.



**Figura 3.** Se observa marcado componente linfocitario asociado junto a células plasmáticas y aislados eosinófilos.

No obstante, se realizó PAX 8 que fue negativo, descartando así dicha posibilidad. Junto a PAX8 realizamos también TTF1 (-) y p40 (+).



**Figura 4.** Biopsia renal previa. Células de citoplasmas claros, bien definidos, con núcleos de pequeño tamaño, bajo grado, sin pleomorfismo y que se disponían en un patrón papilar.

Esta expresión apoyaría el diagnóstico de carcinoma escamoso pero la morfología y el infiltrado inflamatorio acompañante no son lo habitual. Al revisar la historia clínica el paciente presentaba desde hacía unos meses síntomas en área otorrinolaringológica con plenitud ótica, cefalea y sensación de ocupación en hemicara izquierda y oído.

La RNM mostraba una gran masa que ocupaba gran parte del cavum, especialmente nasofaringe izquierda, con adenopatías latero-cervicales bilaterales.

En base a estos nuevos datos y ante la sospecha que pudiera tratarse de una metástasis de un tumor de nasofaringe, ampliamos nuestro diagnóstico diferencial en base a los principales tumores malignos que asientan en esta localización: Linfoma, especialmente Linfoma de Hodgkin, Melanoma, Carcinoma Sinonasal Indiferenciado y Carcinoma Nasofaríngeo.

Los hallazgos morfológicos y las técnicas inmunohistoquímicas (CD45-, MELAN A-, SOX10-, CK7-, p40+, CK5/6+) descartaron tanto el melanoma como al linfoma.

Referente a los otros dos diagnósticos:

**CARCINOMA SINONASAL INDIFERENCIADO:** sus principales características citológicas son grupos cohesivos de células atípicas, grandes, en un fondo de necrosis con frecuentes figuras de mitosis y cuerpos apoptóticos.

**CARCINOMA NASOFARÍNCEO NO-QUERATINIZANTE:**

- **INDIFERENCIADO** (más frecuente) grupos de células grandes con núcleo vesicular y nucléolo prominente en un fondo de linfocitos y células plasmáticas. Abundantes núcleos desnudos.
- **DIFERENCIADO:** si se compara con la forma indiferenciada, las células son algo menores y los núcleos muestran cromatina más grosera.

La distinción entre forma diferenciada e indiferenciada no tiene valor pronóstico.

Las características inmunohistoquímicas se resumen en la figura 5:

	CK7	CK5/6	p40	p63	p16	EBER
CARCINOMA NASOFARÍNCEO	-	+	+	+	-	+
CARCINOMA SINONASAL INDIFERENCIADO	+	-	-	+	+	-

**Figura 5.** Resumen de las características inmunohistoquímicas.

En nuestro caso la neoplasia expresaba CK5/6, p40 y EBER (figura 6), por lo que el diagnóstico final fue de METÁSTASIS DE CARCINOMA NASOFARÍNGEO INDIFERENCIADO. Concomitantemente al paciente se le realizó biopsia del tumor en cavum que confirmó el primario en esta localización.

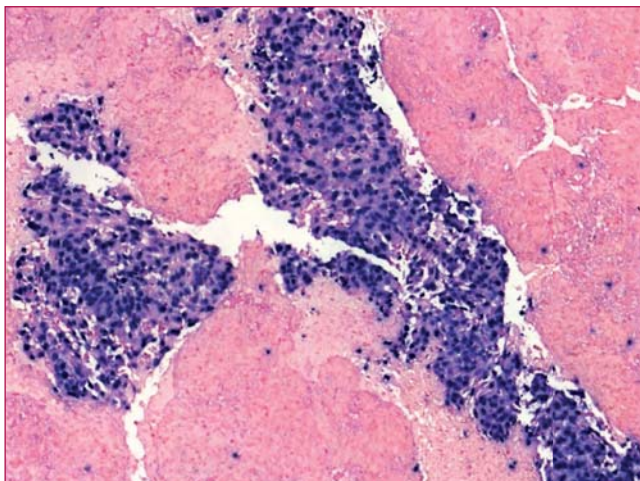


Figura 6. La neoplasia expresaba CK5/6, p40 y EBER.

### Discusión

El carcinoma nasofaríngeo es un carcinoma localizado en nasofaringe, con diferenciación escamosa objetivable en el microscopio óptico o electrónico. Difiere de otros carcinomas escamosos de cabeza y cuello por su epidemiología, citología/histología, historia natural y respuesta al tratamiento.

Es más frecuente en varones. La edad media varía con un rango que oscila entre los 9 y los 74 años, con dos picos de incidencia, sobre todo en áreas endémicas (China y Sudeste Asiático), uno a los 20 años y otro a los 50.

Se origina del epitelio que reviste la nasofaringe, especialmente en el receso faríngeo o Fosita de Rosenmüller. Esta localización difícil de detectar, junto a la tendencia a metastatizar en fases tempranas por la riqueza en plexos linfáticos de la zona, hace que la enfermedad con frecuencia se presente como metástasis de primario desconocido.

La Organización Mundial de la Salud (OMS 2017) clasifica el Carcinoma Nasofaríngeo en tres tipos histopatológicos:

- Carcinoma escamoso queratinizante (WHO grado 1). Más frecuente en la forma esporádica.
- Carcinoma no-queratinizante: incluye los tipos diferenciado (WHO grado 2) e indiferenciado (WHO grado 3). Más frecuente en la forma endémica. Mejor pronóstico.
- Carcinoma escamoso basaloide: pocos casos. Curso clínico muy agresivo.

En cuanto a los factores etiológicos, caben destacar el tabaco y alcohol en la variante queratinizante. En el tipo no-queratinizante, y especialmente en la forma endémica, existen varios factores que incluyen la susceptibilidad genética, la infección por Virus del Epstein Barr y la ingesta de pescado en salazón por su alto contenido en nitrosaminas.

El estadio del tumor en la presentación es el factor pronóstico más importante. Los títulos altos de ADN del virus de Epstein-Barr en plasma/suero están asociados con estadio avanzado, enfermedad activa y mal pronóstico. Con un mal pronóstico se asocian también edad mayor de 40 años, sexo masculino, gran volumen tumoral y parálisis de nervio craneal.

El Carcinoma Nasofaríngeo, como hemos comentado, suele presentarse como adenopatía latero-cervical de primario desconocido. La histología suele ser de carcinoma indiferenciado. En estos casos es de gran utilidad la punción-aspiración con aguja fina y realizar determinación de p16 y de EBER. Si es p16 +, deberemos descartar como primera opción un tumor primario en anillo de Waldeyer; si es EBER + el origen puede estar en la Fosita de Rosenmüller, siendo necesarias muchas veces más de una biopsia.

En relación al tratamiento, se utilizan tres tipos de terapia: cirugía, radio y quimioterapia.

### Conclusiones

- La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) como primer eslabón diagnóstico en neoplasias metastásicas de cabeza y cuello, sobre todo si adenopatía latero-cervical de primario desconocido
- La historia clínica tiene un papel fundamental en el proceso diagnóstico. ■



**Bibliografia**

1. Yanlin Zhank Y, Xiaomeng, Yan Yang Diagnostic utility of immunohistochemical analysis and Epstein-Barr virus-encoded small RNAs in situ hybridization of cell block sections obtained using fine-needle aspiration in nasopharyngeal carcinoma with lymph node metastasis. *Diagn Cytopathol* 2019; 47; 200-205
2. Jose M Viquer, MD, José A Jimenez-Heffernan, MD, Pilar López-Ferrer, MD, Marcos Banaclocha, MD and Blanca Vicandi, MD. Fine-Needle Aspiration Cytology of Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2005:233-237
3. Sharanamma M. Kollur, MD and Imad Abdien El Hag, MD. Fine- Needle Aspiration Cytology of Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma in Cervical Lymph Nodes: comparison with metastatic squamous cell carcinoma, and Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphoma. *Diagn Cytopathol* 2002; 18-22
4. Who Classification of Head and Neck Tumours. 4th Edition

# La medicina a l'antic Egipte

**Rosa Dinarès Solà.**  
Metge Radiòleg. Màster en Egiptologia.

La medicina que es practicava a l'Egipte faraònic era una activitat divina ja que l'estudi del cos i de les malalties tenien com a objectiu preservar la salut del faraó, el déu a la terra. Així doncs, la medicina era una matèria sagrada, com també ho eren els texts mèdics.

La paraula egípcia emprada per anomenar l'activitat mèdica és «Hmt swnw», (Fig. 1) que es tradueix com l'art del metge, la tècnica del metge (Eb. 156). Segons Clement d'Alexandria, escriptor del segle II dC., els egipcis posseïen 42 «llibres de saviesa» dels quals 6 eren de contingut mèdic: el llibre 37 tractava sobre l'estructura del cos; el 38 de les malalties; el llibre 39 parlava de l'instrumental mèdic; el 40 dels remeis; el 41 dels ulls i les seves malalties i el número 42 de les malalties de la dona. Aquests llibres no s'han trobat però ens han arribat 13 papirs de contingut mèdic que sembla que podrien ser còpies o fragments de còpies dels llibres de saviesa. Els papirs mèdics es van trobar a finals del segle XIX o primers del XX i van ser venuts descontextualitzats, sense saber com ni on es van trobar.



Figura 1.

Sembla ser que aquests tractats no contenen tota la ciència que es coneixia, doncs les ensenyances es feien en secret de forma oral i només als deixebles més propers. El Llibre del Cor del papir Ebers comença amb el títol: «Començament del llibre secret dels metges» (Fig. 2). Aquest secretisme es va mantenir fins a Hipòcrates, que va fer jurar als metges que ensenyarien tots els seus coneixements i els dels seus mestres, als seus fills i als seus deixebles, però a cap persona que no tingüés relació amb la medicina.



Figura 2.

## Els papirs

Els papirs es divideixen pel seu contingut: els que parlen d'una única especialitat, com el papir Edwin Smith, Kahoun i Chester Beatty; i els que tracten de diferents temes i tenen gran compilació de receptes, destacant el papir Ebers, que és el més extens, el papir Hearts, el papir de Berlín i el de Londres.

Els papirs varien també per la importància que atorguen a la màgia. El papir Chester Beatty no en té ni una referència. En canvi els papirs Smith, Ebers, Hearst, de Kahoun i el de Berlín tenen alguna recepta màgica. El papir de Londres té una gran quantitat de receptes màgiques, i el papir de Londres-Leyde és pura màgia.

## Els metges

Segons el Papir Ebers, hi havia tres grups de persones a qui els era permès de prendre el pols: els Sacerdots de la deessa Sekhmet, els metges

«Swnw» i els màgics. Hi ha teories que apunten que els sacerdots de la deessa Sekhmet podrien ser els cirurgians. Els màgics, anomenats Saw, només curaven amb encanteris i es valien de nombrosos amulets. Els màgics són escollits des del seu naixement per la seva ascendència o per algun fenomen extraordinari al moment del naixement.

Els metges laics, els swnw (Fig. 3). Swnu, s'escriu amb una llanceta i un pot, seguit del determinatiu d'home: «l'home de la llanceta i el pot dels remeis». Però el significat etimològic de la paraula Swn és sofriment. Per tant, podem donar-li també el significat de «l'home que s'ocupa del sofriment».

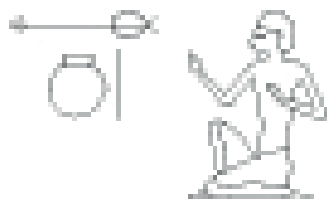


Figura 3.

Segons Heròdot: La medicina a Egipte està repartida d'aquesta manera: «cada metge ho és només d'una malaltia, no de diverses.» També va dir: «Tot el país està ple de metges, els uns són metges dels ulls, d'altres del cap, hi ha els de les dents, de la panxa, i de les malalties de localització incerta». Però aquesta divisió en especialitats canviarà durant els diferents períodes de la llarga història egípcia. El primer metge documentat de la història és Hsy-re, que porta el títol de «Cap dels metges de les dents». Va viure aproximadament pels volts de l'any 2.650 aC. I la primera metgessa documentada és Pesheset, que té el títol de «Cap de les dones metges». Va viure aproximadament pels volts del 2.500 aC.

### Coneixements d'anatomia

Existia un coneixement detallat de l'anatomia humana i també de l'anatomia animal. És possible que existís algun tractat d'anatomia des de la primera època de la cultura egípcia. Tenien un ric vocabulari sobre anatomia, tant dels òrgans externs com dels interns. Coneixien prou bé l'anatomia com per treure les vísceres dels cadàvers a través d'una incisió lateral a l'abdomen, relativament petita, o per treure el cervell per les fosses nasals amb una perforació de l'etmoides, que rarament passava dels 2 cm. de diàmetre.

### Coneixements de fisiologia

Els coneixements de fisiologia, en canvi, eren rudimentaris, tot i que trobem un passatge del papir Ebers sobre la circulació de l'aire pel cos que diu així: «Pel que fa a l'aire que entra pel nas, ell (l'aire) entra al cor i al pulmó, són ells (els metw o conductes) que el donen al cos sencer». En aquest passatge veiem que intuïen la circulació de l'aire cap als pulmons i al cor.

El cor i el sistema vascular era força conegut, Eb: 854 a «(el cor) parla a través dels metw de cada part del cos». Pels egipcis, el cor era la viscera més important, tan des de el punt de vista mèdic, com de l'esfera espiritual i religiosa. En el cor està la intel·ligència i els sentiments. També és el motor del cos, el que li donava la vida repartint l'alè vital a totes les parts a través dels metw.

És l'única viscera que es deixa dins del cos en la momificació, per què la mòmia pugui renéixer al Més Enllà, doncs un cos enterrat sense cor no podia renéixer, era la mort definitiva.

### La praxi mèdica

A diferència d'altres pobles de l'antiguitat, els egipcis no consideraven als malalts com a impurs o intocables.

En la medicina egípcia es barregen els conceptes màgic-religiosos amb teories físio-patològiques basades en l'observació i l'estudi del cos humà. Segons les teories egípcies, les malalties estan provocades pel poder del mal, del caos, del no ser. Però tot i aquesta visió màgic-religiosa, intueixen que les malalties poden estar desencadenades per l'alimentació i per factors patògens externs, a banda dels accidents i les ferides de guerra.

En quant als tractaments, trobem descripcions de remeis fets a base de plantes, minerals i productes animals.

Els metges egipcis tenen una gran qualitat humana i una cura especial pels malalts, pels invidents i pels disminuïts, tan físics com psíquics.

Hem de destacar que en les descripcions de malalties i traumatismes dels papirs mèdics hi trobem un embrió del que ara anomenem història clínica, amb exploració, diagnòstic i tractament. Després dels egipcis es perd l'exploració dels

## CONFERÈNCIA

malalts, i no la tornarem a trobar fins a la revolució francesa.

Relació entre la literatura mèdica i la patologia trobada a les restes humanes.

Hem fet un estudi comparant el texts dels papirs mèdics Ebers i Edwin Smith amb les patologies que presentaven les restes humanes que vam estudiar a les tombes TT34, TT16 i TT110 de les necròpolis d'Al Asasif, Dra Abu el Naga i Sheik Abd El-Gurna, situades a la riba oest de Luxor.

El papir Ebers és el papir mèdic per excel·lència, està datat a la dinastia XVII, aproximadament l'any 1530 aC. El papir Edwin Smith es un tractat de traumatologia, i està datat aproximadament al 1550 aC. Els dos papirs van ser trobats a la mateixa tomba.

El papir Edwin Smith segueix sempre el mateix patró a l'hora de presentar els casos:

- Títol
- Examen
- Diagnòstic i un pronòstic que es resumeix en tres actituds:
  - Un patiment que jo tractaré
  - Un patiment contra el que jo lluitaré
  - Un patiment que no ha de ser tractat
- Tractament
- Segon examen (si és necessari)
- Segon tractament (si s'ha fet el segon examen)

### Exemple d'un cas del papir Ebers:

Eb.617: El principi dels remeis per un dit (dolorós, malalt) i per un dit del peu.

Si tu trobes un dit o un dit del peu malalts, l'aigua els envolta al seu voltant, el seu olor és dolent, criaran larves de cuc. Tu li diràs a ell, això és un mal que jo puc tractar.

Tu li prepararàs un tractament per matar el cuc: orpiment swa 1/32 , orpiment AHw 1/32, sft 1/8 aglomerar. Embenar amb això.

El papir Ebers ens dóna una descripció d'un procés infeccios que cursa amb edema que envolta el dit i amb pus que fa mala olor. A la RX veiem l'afectació radiològica de la primera falange del dit mig amb erosió òssia i petites lesions osteocondensants

sospitoses d'una infecció (Fig. 4).



Figura 4.

### Exemple d'un cas del papir Edwin Smith:

Edwin Smith 2,17-3,1

Títol: Instruccions relatives a una ferida en el seu cap que penetra fins l'òs i deixa exposat el cervell que està contingut dins el seu crani.

Examen: Si tu examines l'home que presenta una ferida oberta en el seu cap que penetra fins l'òs, en relació amb un cop rebut en el seu crani, que exposa el cervell del seu crani, tu hauràs de palpar la ferida.

Si tu trobes que aquet cop donat al crani, (mostra com) aquestes arrugues adopten la forma del coure fos, i notes alguna cosa dins que polsa i aleteja sota els teus dits, com passa en el lloc dèbil de la corona del nen, que quan es tanca ja no presenta aquesta pulsació ni aquest aleteig si no fins quant el crani del seu pacient es presenta obert i sagna per les fosses nasals i té rigidesa del coll.

Diagnòstic: Tu hauràs de dir: ÉS UN PATIMENT QUE NO HA DE SER TRACTAT

Tractament: Tu hauràs d'untar la ferida amb greix. No l'has d'embenar; no aplicaràs dues cintes adhesives, fins que tu sàpigues que ell ha assolit el punt decisiu.

És en aquest cas on està documentat per primera vegada a l'història de la medicina els noms del cervell, les meninges i la fontanel·la.

### Conclusió

Els metges egipcis seguien les instruccions donades en els papirs mèdics. Aquestes instruccions es basaven en una observació minuciosa de la patologia i de les lesions traumàtiques, i en l'estudi i coneixements acumulats durant molts anys. També tenien coneixements d'anatomia força avançats com podem veure en les descripcions que fan del cervell.

Donaven un pronòstic. Això només és possible si s'han vist molts casos amb la patologia descrita i s'ha seguit la posterior evolució dels pacients.

Proposaven un tractament. Aquests tractaments eren racionals i basats en l'aplicació repetida, l'observació dels resultats i l'experiència acumulada durant tres mil·lennis. Tot i que no podem obviar que, en algunes ocasions, s'utilitzaven els tractaments màgic-religiosos.

I finalment, i molt important, el seguiment del pacient. Mai s'abandonava a un malalt. Sense importar si tenia una malaltia sistèmica, una malaltia congènita amb disminucions físiques o psíquiques, o degut a traumatismes provocats per guerres, per caigudes de les grans construccions o per lluita ritual o esportiva.

Les instruccions als papirs sempre acaben: «cuida'l, no l'abandonis» (Figs. 5,6 i 7). ■



Figura 5.



Figura 6.



Figura 7.

# Cytology of the Liver

**Barbara A. Centeno.**

Director of Cytopathology and Senior Member /H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute.

Professor/ Department of Oncological Sciences, Morsani College of Medicine University of South Florida.

## Introduction

The primary indication for liver fine needle aspiration (FNA) and small core biopsy is the presence of a mass lesion. Imaging modalities used to guide the FNA include computed tomography, transabdominal ultrasound, and endoscopic ultrasound. Each has its advantages and disadvantages. Any of a number of entities may present as focal liver masses, including abscesses, cysts, benign liver nodules and primary and metastatic malignancies. The main focus is most often the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) and its differentiation from morphologically similar benign or malignant entities. The key differential diagnoses include:

1. Distinction of benign liver nodules from well-differentiated hepatocellular carcinoma (WDHCC)
2. Distinction of poorly differentiated hepatocellular carcinoma (PDHCC) from cholangiocarcinoma, and metastases
3. Determination of primary site of origin of metastases

## Rapid On-Site Evaluation (ROSE)

On-site cytological evaluation of smears improves the overall accuracy and reduces the need for repeat procedures. If a core is collected, touch preparations of the cores can provide similar rapid assessments for specimen adequacy. In addition, ROSE assesses the specimen for triage for other ancillary studies such as microbiology and flow cytometry.

## Approach to work up of focal liver lesions

The work-up of focal liver lesions begins with an evaluation of clinical information. Important factors are age, gender, and history of contraceptive use in female patients, risk factors for liver disease, serum tumor markers, and history of previous cancer. Next, knowledge of the radiological findings is key. Some entities, such as focal nodular hyperplasia, have characteristic imaging features. The next step is evaluation of the cytohistologic findings with the use of ancillary studies. The most accurate interpretations are rendered when all of the clinical, radiological, cytological and ancillary findings are correlated.

## Evaluation of Fine Needle Aspiration (FNA)

Evaluation of the FNA should begin with naked eye exam of the smears. Much information can be obtained by naked eye examination of the smears.<sup>1,2</sup> Benign liver will produce a microbiopsy pattern, with intact tissue fragments, theoretically because the intact reticulin prevents the tissue from breaking down. HCC will form a granular pattern, in which tissue fragments are distributed in rows and tend to be equidistant. This has been called the uniformly granular pattern. A non-uniformly granular pattern in which the tissue fragments are of variable size and shape is associated with both benign and malignant entities. A hypocellular aspirate is equally nonspecific. A fluid pattern, which is a smear with an amorphous look, is typically the result of an abscess or cyst, but lymphomas may produce a similar pattern.

The next step is to evaluate the slides at low power to assess the background and cellular composition. Intermediate power provides information about the architecture. High power

provides information about the nuclear and cytoplasmic details.

## Cytological findings

### Normal liver

Components of normal liver that may be found on aspirates include hepatocytes, bile duct cells, endothelial cells and Kupffer cells, the hepatocytes are the predominant finding. The normal hepatocyte is a large polygonal cell with abundant granular cytoplasm, one or two round to oval, centrally placed nuclei with an even chromatin pattern and occasional prominent nucleoli. They may be present singly, in small clusters, or in larger flat sheets, which have an irregular jagged edge. Normal liver may also present with associated stripped benign, hepatocyte nuclei. Steatosis presents in cytology specimens as it does in histology specimens as either large or small clear vacuoles in the cytoplasm. Lipofuscin is a non-refractile, fine, pigment concentrated around the nucleus, which is golden black on Romanowski stains and golden brown on Papanicolaou. It stains with Fontana Masson, so caution is needed when using this stain to differentiate it from melanin pigment. Bile pigment is also non-refractile. It is golden-green on Papanicolaou and green black on Romanowski stains and is variable in appearance. It may be seen in canaliculi forming plugs or in the cytoplasm. Hemosiderin pigment is a refractile, coarse pigment seen on Papanicolaou stains as a golden brown and black on Romanowski stains. Normal bile duct epithelial cells are smaller than hepatocytes and may have a varied appearance. They are most often present as flat monolayered sheets of glandular epithelial cells. Other presentations include an on-edge picket-fence arrangement and small acinar structures. Endothelial cells and Kupffer cells are rarely appreciated in the normal aspirate and are only sporadically present in benign non-neoplastic and neoplastic entities.

### Cytology of Dysplastic Nodules

#### Large and small cell change

Large cell change, originally termed large cell dysplasia, shows cells with cellular and nuclear enlargement, nuclear atypia, and normal nuclear to cytoplasmic ratio (N/C) or less than or equal to one-third. This change is not premalignant

and may be seen in reactive processes. Small cell change, originally termed small cell dysplasia, shows small and monotonous cells with increased N/C, hyperchromasia, cytoplasmic basophilia, mild nuclear pleomorphism and nuclear crowding<sup>1</sup>. Small change is pre-cancerous and is associated with a high proliferative activity. The distinction of small cell change in a high grade dysplastic nodule from well differentiated HCC will depend on histology and assessment for invasion.

## Cytology of Hepatocytic nodules

### Benign Liver and liver Nodules

Benign processes or nodules that may be aspirated include cirrhosis, regenerative nodules, focal nodular hyperplasia (FNH) and hepatocellular adenomas (HCA). All are characterized by the presence of benign hepatocytes and bile duct cells and other elements, except for adenomas, which lack bile duct cells. The hepatocytes in these processes may occur singly or as clusters with irregularly shaped jagged edges. Cirrhosis may produce clusters with smoother edges. Smears from a reactive process will show hepatocytes with pleomorphic atypia and large cell change punctuated among other more typically reactive appearing hepatocytes and an increased number of binucleated cells.

### Classification of Adenomas

Hepatic adenomas are now classifiable according to their molecular alterations, which are associated with specific phenotypes, clinical presentations and risk factors for progression to HCC. The initial classification based on studies from the French collaborative network identified four subgroups of HCA:<sup>3</sup> HNF1alpha mutated HCA,  $\beta$ -catenin mutated HCA, inflammatory adenomas and unclassified HCA. Since this original publication, the molecular alterations involved in HCA have been further defined into six molecular types: HNF1 alpha inactivation, weak  $\beta$ -catenin activation (CTNBB1 Exons 7 or 8), JAK/STAT pathway activation,  $\beta$ -catenin activation (CTNBB1 exon 3), Sonic Hedgehog activation and no mutation type (unclassified). These are associated with distinct histomorphology, clinical presentations, risks of rupture and progression to HCC. They have specific immunohistochemical expression patterns. Refer to Nault et al for details.<sup>4</sup>

Glutamine synthetase (GS) staining patterns are useful for distinguishing FNH from HCA. In FNH, GS is distributed in a map like pattern, being expressed by hepatocytes around the central veins but not in hepatocytes around the fibrous bands and ductules.<sup>5</sup> A focal staining pattern may also be encountered in the HNF1 alpha mutated adenomas. This pattern may not be recognized on limited cytology cell block samples with small tissue fragments.

### Hepatocellular carcinoma

The ease with which HCC is recognized on cytology smears depends on its grade of differentiation. Typically, moderately differentiated hepatocellular carcinomas are the easiest to recognize, since they retain their resemblance to hepatocytes while demonstrating more obvious features of malignancy. WDHCC is difficult to differentiate from normal liver. PDHCC has poor hepatic preservation and therefore is difficult to differentiate from other carcinoma types.

Many studies have evaluated cytological criteria of hepatocellular carcinoma to identify the most sensitive and specific<sup>6-11</sup>. These can be broken down into an evaluation of architectural features (cell group patterns and vascular patterns)<sup>12, 13</sup>, background (presence or absence of bile duct epithelium, stripped atypical nuclei) and cytological features (N/C, nuclear features, macronucleoli).

**Architectural patterns:** Microscopic review of smears from an FNA of focal liver nodules begins with a low power assessment of the architectural patterns. The hepatocytes are arranged in one of three types of patterns:

- Complex branching trabeculae or trabecular arrangements, both with sharp, smooth borders due to peripheral endothelial cell wrapping
- Loosely cohesive groups with transgressing endothelium
- Dispersed single cells

The most specific pattern for the recognition of HCC is the presence of widened trabeculae surrounded by peripherally wrapping endothelium<sup>8, 11, 13-15</sup>, and is one of the most important patterns for separating reactive non-

neoplastic and benign neoplastic proliferations from WDHCC<sup>13</sup>. Benign reactive and neoplastic processes share the presence of benign appearing hepatocytes present in irregularly shaped jagged edge clusters without associated peripheral endothelium. Nodules of cirrhosis may produce smooth edged appearing clusters but there will not be any endothelial wrapping. Adrenal carcinoma uncommonly metastasizes to the liver, but is the other tumor that has a smear pattern in which peripherally wrapping endothelium may be seen around trabeculae of tumor cells, especially in cell block preparations.

The other pattern of endothelial proliferation has been termed transgressing, arborizing or central. This pattern is not as specific for HCC as peripheral endothelium but is highly associated with the presence of HCC, although it can occasionally be seen in cases of cirrhosis and hepatitis<sup>15</sup> and some metastatic malignancies. In fact, the transgressing endothelial pattern is the most common pattern seen in both primary and metastatic tumors, especially renal cell carcinoma,<sup>16</sup> and therefore is not specific. It is, however, very useful for differentiating HCC from adenocarcinoma.

The pseudoacinar pattern of HCC mimics adenocarcinoma. Features to differentiate HCC from adenocarcinoma are the presence of bile in some of the lumens and the hepatocytic appearance of the epithelial cells. Sometimes this pattern is best appreciated on the cellblock. Peripheral endothelium occasionally found around these groups will also aid with the interpretation. A focal pseudoacinar pattern in an otherwise benign looking (such as adenoma) lesion should raise the index of suspicion for a low grade HCC.

Variations include the microtrabecular and the microacinar patterns. Microtrabeculae show narrow trabeculae composed of one or two cells. Microacini will small acini composed of 5-6 cells. CD 34 will demonstrate endothelium around the groups that is not easily identified on routine stain.<sup>17</sup> This pattern is associated with the solid pattern of HCC on histology.

Dispersed single cells are the least specific feature, but these may be seen in association with some of the other patterns.



**Background:** HCC produces numerous stripped atypical nuclei. Their presence is very suggestive of HCC, but not specific, since other malignancies such as renal cell carcinoma produce a similar pattern. Bile duct cells should be absent or scarce.

**Cytological features:** The individual cells may be smaller, larger, or the same size as normal hepatocytes. The cells of HCC are characterized by abundant, granular, cytoplasm with sharply defined cell border and centrally placed nuclei. The cytoplasm will contain all of the normal pigments and inclusion seen in benign cells, except for iron.

A uniformly increased nuclear to cytoplasmic ratio is typical of malignancy, particularly when other features are missing. The pleomorphic atypia of HCC has a monotonous appearance to it, termed «regularly irregular», in that the atypical hepatocytes appear to have the same degree of atypia. This is in contrast to reactive processes, which demonstrate a more varied degree of atypia, or «irregularly irregular» atypia. Binucleation is less frequent. Uniform, macroeosinophilic nucleoli are very helpful to separate benign from malignant hepatocytes. Other features include multiple, irregular nucleoli, and intranuclear inclusions. Tumor giant cells are seen with all grades of HCC. Mitotic activity increases with loss of differentiation.

### Variants

**Fibrolamellar hepatocellular carcinoma** is characterized by abundant, dense oncocyctic type cytoplasm and numerous intranuclear inclusions. Cells also typically have prominent nucleoli. The cells are about 3 times the size of normal hepatocytes. Pale bodies may be seen on smears. Due to the dense fibrous stromal component of this tumor, smears may be paucicellular and malignant hepatocytes may be individual and single, and widely scattered. Peripherally wrapping endothelium has not been a feature of this tumor, but transgressing endothelium has been observed.

**Clear cell HCC** is one in which the cytoplasm of the hepatocellular carcinoma is clear and vacuolated raising the differential diagnosis of metastatic clear cell tumors such as from the ovary or the kidney. A small cell variant is composed of cells with scant cytoplasm and a high N/C.

Nucleoli will distinguish this from small cell carcinoma. Both clear cell and small cell variants will also have more typical patterns of HCC on the smears.

### Ancillary studies for the Diagnosis of WDHCC vs. nonneoplastic liver

One of the most helpful ancillary studies for the diagnosis of HCC is the reticulin stain.<sup>18</sup> The reticulin stain can be used on either smears or cellblock preparations. An abnormal reticulin staining pattern, usually the absence of reticulin staining, is highly associated with the presence of hepatocellular carcinoma. A pitfall in interpretation is that reticulin is decreased in steatosis.

Immunocytochemistry has been of much more limited use. Alpha-fetoprotein (AFP) staining is helpful if it is positive, but a negative stain in no way rules out the presence of a tumor, since the sensitivity averages about 50%.<sup>1</sup> A positive test also does not prove it is HCC, since tumors with hepatoid differentiation will also be positive. Immunohistochemistry for CD 34 and Factor VIII<sup>19</sup> demonstrate the vascular pattern and also highlight the architectural pattern. However, these tests do not offer any significant advantage over reticulin stain. Furthermore, an increased vascular pattern may be seen in HCA and FNH. CD 34 is useful for differentiating nonlesional hepatic parenchyma from lesional hepatic parenchyma.

Glypican-3 is a member of the glypican-related integral membrane proteoglycan family (GRIPS) is a cell surface heparin sulfate proteoglycan has been identified as a marker of HCC. This protein may play a role in cell division and growth regulation. Immunohistochemistry for glypican 3 is useful for differentiating HCC from benign and dysplastic liver<sup>20,21,22</sup>, although it may be expressed strongly in high grade dysplastic nodules (but it is mostly negative), and focally in regenerating hepatocytes and cirrhosis. The staining pattern is cytoplasmic, but may be membranous or canalicular. It is more sensitive than AFP, and more specific than HepPar. Some WDHCC and fibrolamellar carcinomas may be negative<sup>23</sup>

Heat shock protein (HSP70) is a putative marker of malignancy in hepatocyte nodules. It is reactive in the nucleus and cytoplasm, mostly focal, and expressed in early and WDHCC.<sup>23</sup>

GS shows a stepwise increase in expression from pre-cancerous lesions to HCC. A diffuse and strong pattern of staining can be seen in 50% of HCC.<sup>23</sup> See Table 1 for the work up of benign liver nodules vs WDHCC.

### Hepatoblastoma

The cytomorphology recapitulates the histopathology. Epithelial cells may be fetal, embryonal or anaplastic in type. The fetal type cell resembles normal hepatocytes, but is smaller. The nuclear and cytoplasmic features are similar and the cytoplasm may contain fat and glycogen, just as normal hepatocytes. The embryonal cell is primitive and undifferentiated, and will lack the cytoplasmic contents of normal liver. The nuclei

are hyperchromatic, the cytoplasm scant. The cells form rosettes and trabeculae. The anaplastic cells resemble any other small, round blue cell tumor of childhood. The mesenchymal component, if present, appears as cellular, spindle cell-type mesenchyme<sup>24, 25</sup>. Heterologous elements, when present, include osteoid, cartilage, skeletal muscle, and extramedullary hematopoiesis.

The differential diagnosis is most often between fetal type of hepatoblastoma and HCC and between embryonal or anaplastic hepatoblastoma and other pediatric, small round blue cells tumors. Ancillary studies and correlation with clinical information is needed for these differential diagnoses.

Criteria	Benign	HCC
Gross Appearance	Microbiopsy	Granular
Architecture Of Groups	Loosely Cohesive Groups With A Jagged Edge	Groups With A Smooth, Rounded Border
Widened Trabeculae and Pseudoacini	Absent	Present
Peripheral Endothelium	Absent	Present
Atypia	Irregular	Regular
N/C	Retained	Increased
Binucleation	Frequent	Decreased To Absent
Reticulin	Normal	Variable Or Absent
Glypican-3	Negative	Positive
Heat shock protein	Negative	Positive
Glutamine synthetase	Negative	Positive (strong and diffuse)
AFP	Negative	Positive

Table 1. Criteria for the distinction of benign liver from well-differentiated HCC.

### Cytology of Cholangiocarcinoma

#### Cholangiocarcinoma

Cholangiocarcinoma (ICC) is an adenocarcinoma and therefore shows the cytomorphological features of adenocarcinoma. Low power shows glandular cells in flat, angulated sheets or in a drunken honeycomb pattern. The degree of atypia will depend on the degree of differentiation. The cells demonstrate standard cytological criteria of malignancy. ICC typically cannot be readily distinguished from other adenocarcinomas metastatic to the liver. Features that are suggestive of primary ICC include a range of atypia in the malignant cells, and dense stroma and dysplastic glands in corresponding microhistology samples.

#### Mixed HCC and Cholangiocarcinoma

This is a rare neoplasm (about 5%) containing unequivocal elements of HCC and ICC with cells having a transitional morphology between the two. Some groups will have trabecular pattern with nuclear palisading and others will have nuclear abnormalities with less prominent granular cytoplasm. This diagnosis may be difficult to make on cytology alone and will probably require ancillary studies, which shows cells with specific features of HCC or CC, or hybrid cells, with equivocal immunohistochemical profiles. These may be difficult to recognize on FNA or core biopsy since only one component of the neoplasm may have been sampled<sup>26</sup>.

## Diagnostic Challenges

### 1. Hepatocellular carcinoma vs. Carcinomas with similar morphology (renal cell and adrenal cortical carcinomas)

Renal cell carcinoma (RCC), particularly clear cell variant, may overlap considerably with the clear cell variant of HCC, since it too produces cellular groups with transgressing endothelium and stripped atypical nuclei. RCC has a distinct immunohistochemical pattern (CK, vimentin, PAX8, EMA, cytoplasmic CD 10, renal cell antigen positive) that will distinguish it from HCC. A panel of PAX8 and arginase should be sufficient for this differential diagnosis. Adrenal cortical carcinoma (ACC) may be confused with HCC on cell blocks due to the presence of endothelial cell wrapping. Its immunohistochemical pattern will also distinguish it from HCC (vimentin, inhibin, synaptophysin and MART-1 positive, typically cytokeratin negative). See Table 2 for the summary.

Hepatoid yolk sac tumor may also demonstrate a peripherally wrapping endothelial cell pattern on cell block. Typically, these patients have a prior history. Their immunophenotype overlaps with that of HCC, so Immunohistochemistry for AFP, glypican-3 or HepPar will not be useful.<sup>27, 28</sup> They are positive for SALL 4. They rarely express placental-like alkaline phosphatase and D2-40. Metastatic thyroid follicular carcinomas, oncocytic type, could also be considered in the differential diagnosis of HCC. These will express TTF1, thyroglobulin and PAX 8. A potential pitfall is the thyroid follicular neoplasms may express synaptophysin. Angiomyolipoma is another entity in this category. It is composed of thick, dysmorphic vessels; adipose tissue and smooth muscle cells. The smooth muscle cells may be epithelioid, and have clear cytoplasm. They are members of the PEComa group of neoplasms. These lack cytokeratin expression, but are positive for HMB 45.

Antibody	HCC	RCC	ACC
CAM 5.2	+	+	-/+
AE1/AE3	-	+	-/+
EMA	+	+	-
Vimentin	-	+	+
HepPar	+	-	-
AFP	+	-	-
pCEA	canalicular	-	-
Synaptophysin	-	-	+
MART-1	-	-	+
Inhibin	-	-	+
PAX8	-	+	-
CD10	canalicular	+	-
RCC	-	+	-

Table 2. immunohistochemistry to distinguish HCC vs. RCC vs. ACC.

### 2. Adenocarcinoma vs. Hepatocellular carcinoma

Morphologic features that distinguish HCC from adenocarcinoma include cells with characteristic abundant, granular cytoplasm; atypical stripped nuclei (often with prominent macronucleoli), trabeculae and the peripheral endothelial wrapping vascular patterns. HCC may be misclassified as adenocarcinoma when the smears do not demonstrate peripheral endothelial wrapping vascular pattern or trabeculae.<sup>29</sup> Atypical stripped nuclei are a very characteristic

feature of HCC, and when present, should lead the observer to consider this over adenocarcinoma. Adenocarcinoma may be mistaken for HCC when the cytoplasm is focally granular, it shows a few stripped nuclei, or has a focal trabecular or peripheral endothelial-wrapping pattern.<sup>30</sup>

Confirmation of the diagnosis of HCC using special stains and immunohistochemistry is recommended. Bile pigment is pathognomonic for hepatocellular differentiation. A Hall's stain can be used to confirm the nature of the pigment

as bile. Mucin positive vacuoles will establish the carcinoma as an adenocarcinoma.

Arginase is the most sensitive and specific marker for the identification of hepatocytic differentiation<sup>31</sup>. MOC 31 is useful to differentiate adenocarcinoma from HCC, as it is positive in adenocarcinoma and not in HCC. An approach to this differential diagnosis should begin with these two markers. Other markers that can be helpful include: include high and low molecular weight cytokeratins, AFP, HepPar, and pCEA and CD 10 (Canalicular pattern). Adenocarcinoma will express both high and low molecular weight cytokeratin, whereas the cytokeratin expression of hepatocellular carcinoma is usually limited to low molecular weight cytokeratin<sup>32</sup>.

### 3. Metastatic adenocarcinoma vs. Cholangiocarcinoma

The majority of malignancies in the liver are metastases. In most of these cases, the patients have a known history of a primary carcinoma. This history is of vital importance in evaluating the morphology and in determining whether it is compatible with that primary site. Adenocarcinomas are the most common metastatic tumors to the liver. Colon carcinoma is by far the most frequent, followed by pancreas, lung and breast. The problem is differentiating these from ICC.

A problem is that most adenocarcinomas do not have specific morphologic features. One

exception is colorectal carcinoma that has a characteristic smear pattern showing tall, columnar malignant cells with a dirty, necrotic background on cytology smears. Breast cancers occasionally show characteristic features. Ductal adenocarcinomas often appear as a low grade, monomorphic population on smears. The groups are flat and angulated. A characteristic feature is cells with a targetoid cytoplasmic lumen. Lobular carcinoma forms a dyshesive cell population composed of small cells with eccentric nuclei. Other adenocarcinomas do not have specific features, therefore, immunohistochemistry is essential.

The primary question in the liver is whether an adenocarcinoma is ICC or metastatic adenocarcinoma. A number of immunohistochemical markers have been described for the work up of carcinoma and malignancy of undetermined primary. The review by Cowan and VandenBussche summarizes an algorithmic approach.<sup>33</sup>

Until recently, there were no markers reported to be specific for ICC. Recently, a novel RNA in situ hybridization test for albumin has demonstrated significant sensitivity and specificity for the diagnosis of primary liver tumors.<sup>34</sup> However, this test has not widely available. The diagnosis of f ICC remains based on clinical correlation and exclusion of other primaries. ■

#### Bibliografia

1. Wee A: Fine needle aspiration biopsy of the liver: Algorithmic approach and current issues in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cytojournal* 2005, 2:7.
2. Yang GC, Yang GY, Tao LC: Distinguishing well-differentiated hepatocellular carcinoma from benign liver by the physical features of fine-needle aspirates. *Mod Pathol* 2004, 17:798-802.
3. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, Ferrell L, Paradis V, Roskams T, Vilgrain V, Wanless IR, Zucman-Rossi J: Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 2007, 46:521-7.
4. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, Bacq Y, Calderaro J, Paradis V, Ramos J, Scoazec JY, Gnemmi V, Sturm N, Guettier C, Fabre M, Savier E, Chiche L, Labrune P, Selves J, Wendum D, Pilati C, Laurent A, De Muret A, Le Bail B, Rebouissou S, Imbeaud S, Investigators G, Bioulac-Sage P, Letouze E, Zucman-Rossi J: Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* 2017, 152:880-94 e6.
5. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, Laurent C, Blanc JF, Cubel G, Trillaud H, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Saric J: Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009, 50:481-9.
6. Bottles K, Cohen MB, Holly EA, Chiu SH, Abele JS, Cello JP, Lim RC, Jr., Miller TR: A step-wise logistic regression analysis of hepatocellular carcinoma. An aspiration biopsy study. *Cancer* 1988, 62:558-63.
7. Bottles K, Cohen MB: An approach to fine-needle aspiration biopsy diagnosis of hepatic masses. *Diagn Cytopathol* 1991, 7:204-10.

8. Cohen MB, Haber MM, Holly EA, Ahn DK, Bottles K, Stoloff AC: Cytologic criteria to distinguish hepatocellular carcinoma from nonneoplastic liver. *Am J Clin Pathol* 1991, 95:125-30.
9. Pedio G, Landolt U, Zobeli L, Gut D: Fine needle aspiration of the liver. Significance of hepatocytic naked nuclei in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Acta Cytol* 1988, 32:437-42.
10. Sole M, Calvet X, Cuberes T, Maderuelo F, Bruix J, Bru C, Rey MJ, Serna N, Cardesa A: Value and limitations of cytologic criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1993, 37:309-16.
11. Tao LC, Ho CS, McLoughlin MJ, Evans WK, Donat EE: Cytologic diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 1984, 53:547-52.
12. Kung IT, Chan SK, Fung KH: Fine-needle aspiration in hepatocellular carcinoma. Combined cytologic and histologic approach. *Cancer* 1991, 67:673-80.
13. Pitman MB, Szyfelbein WM: Significance of endothelium in the fine-needle aspiration biopsy diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1995, 12:208-14.
14. de Boer WB, Segal A, Frost FA, Sterrett GF: Cytodiagnosis of well differentiated hepatocellular carcinoma: can indeterminate diagnoses be reduced? *Cancer* 1999, 87:270-7.
15. Wee A, Nilsson B: Highly well differentiated hepatocellular carcinoma and benign hepatocellular lesions. Can they be distinguished on fine needle aspiration biopsy? *Acta Cytol* 2003, 47:16-26.
16. Weir M, Pitman MB: The vascular architecture of renal cell carcinoma in fine-needle aspiration biopsies. An aid in its distinction from hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1997, 81:45-50.
17. Yang GC, Yang GY, Tao LC: Cytologic features and histologic correlations of microacinar and microtrabecular types of well-differentiated hepatocellular carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004, 102:27-33.
18. Bergman S, Graeme-Cook F, Pitman MB: The usefulness of the reticulin stain in the differential diagnosis of liver nodules on fine-needle aspiration biopsy cell block preparations. *Mod Pathol* 1997, 10:1258-64.
19. Gottschalk-Sabag S, Ron N, Glick T: Use of CD34 and factor VIII to diagnose hepatocellular carcinoma on fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1998, 42:691-6.
20. Anatelli F, Chuang ST, Yang XJ, Wang HL: Value of glypican 3 immunostaining in the diagnosis of hepatocellular carcinoma on needle biopsy. *Am J Clin Pathol* 2008, 130:219-23.
21. Kandil D, Leiman G, Allegretta M, Trotman W, Pantanowitz L, Goulart R, Evans M: Glypican-3 immunocytochemistry in liver fine-needle aspirates : a novel stain to assist in the differentiation of benign and malignant liver lesions. *Cancer* 2007, 111:316-22.
22. Nassar A, Cohen C, Siddiqui MT: Utility of glypican-3 and survivin in differentiating hepatocellular carcinoma from benign and preneoplastic hepatic lesions and metastatic carcinomas in liver fine-needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol* 2009, 37:629-35.
23. Wee A: Fine needle aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma and hepatocellular nodular lesions: role, controversies and approach to diagnosis. *Cytopathology*, 22:287-305.
24. Parikh B, Jojo A, Shah B, Bansal R, Trivedi P, Shah MJ: Fine needle aspiration cytology of hepatoblastoma: a study of 20 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2005, 48:331-6.
25. Iyer VK, Kapila K, Agarwala S, Verma K: Fine needle aspiration cytology of hepatoblastoma. Recognition of subtypes on cytomorphology. *Acta Cytol* 2005, 49:355-64.
26. Wee A, Nilsson B: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Diagnostic challenge in hepatic fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1999, 43:131-8.
27. Ceyhan K, Utkan G, Dincol D, Erdogan N, Erekul S, Umuudum H: Fine needle aspiration biopsy features with histologic correlation in mediastinal hepatoid yolk sac tumor presenting with sternum metastasis: a case report. *Acta Cytol* 2007, 51:610-5.
28. Theuerkauf I, Axmann C, Wolff M, Tschubel K, Fischer HP: Malignant mediastinal germ cell tumor with pure hepatoid differentiation. *Pathol Res Pract* 2002, 198:725-9.
29. Renshaw AA, Haja J, Wilbur DC, Miller TR: Fine-needle aspirates of hepatocellular carcinoma that are misclassified as adenocarcinoma: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Nongynecologic Cytology Program. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130:19-22.
30. Renshaw AA, Haja J, Wilbur DC, Miller TR: Fine-needle aspirates of adenocarcinoma/metastatic carcinoma that resemble hepatocellular carcinoma: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Nongynecologic Cytology Program. *Arch Pathol Lab Med* 2005, 129:1217-21.
31. Sang W, Zhang W, Cui W, Li X, Abulajiang G, Li Q: Arginase-1 is a more sensitive marker than HepPar-1 and AFP in differential diagnosis of hepatocellular carcinoma from nonhepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015, 36:3881-6.
32. Pitman MB: Fine needle aspiration biopsy of the liver. Principal diagnostic challenges. *Clin Lab Med* 1998, 18:483-506, vi.
33. Cowan ML, VandenBussche CJ: cancer of unknown primary: Ancillary testing of cytologic and small biopsy specimens in the era of targeted therapy. *Cancer Cytopathol* 2018, 126 Suppl 8:724-37.
34. Ferrone CR, Ting DT, Shahid M, Konstantinidis IT, Sabbatino F, Goyal L, Rice-Stitt T, Mubeen A, Arora K, Bardeesey N, Miura J, Gamblin TC, Zhu AX, Borger D, Lillemoe KD, Rivera MN, Deshpande V: The Ability to Diagnose Intrahepatic Cholangiocarcinoma Definitively Using Novel Branched DNA-Enhanced Albumin RNA In Situ Hybridization Technology. *Ann Surg Oncol* 2016, 23:290-6.

# Citotecnòlegs al segle XXI. Cap on anem?

**N. Pardo<sup>1</sup>; I. Munné<sup>2</sup>; I. Català<sup>3</sup>; G. Fabra<sup>4</sup>; A. Zanca<sup>3</sup>.**

**1. CT (IAC) Hospital de Granollers, Barcelona; 2. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; 3. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona; 4. CT (IAC) Hospital Universitari Dexeus.**

## Introducció

És conegut de fa anys que la situació tant laboral com de formació dels citotecnòlegs s'ha de regular per tal de fer-la més uniforme.

En els darrers mesos i a resultes dels canvis que hi ha i hi haurà en els protocols de càncer de cèrvix uterí, s'ha anat reforçant l'interès pel canvi. En l'XI Congrés Català de Citopatologia es va fer una taula rodona on es va debatre sobre aquesta situació. Al constatar l'interès i l'empenta dels citotecnòlegs i el suport del citopatòlegs, la junta de la Societat Catalana de Citopatologia va acordar realitzar una sessió especial per donar veu als citotecnòlegs, per poder debatre sobre les seves inquietuts i interessos.

És per això que es va plantejar una sessió en la que 4 ponents ens possessin en situació abans del debat, plantejant el passat i present (N. Pardo), les perspectives de futur (I. Munné) i la visió d'una citopatòloga (I. Català).

## Passat i present

**D'on venim:** al principi de la implantació dels laboratoris d'Anatomia patològica als hospitals, la feina de citotecnologia va ser assumida per personal amb estudis superiors relacionats amb el ram mèdic (infermeria, farmàcia i majoritàriament biologia), formats a través de cursos especialitzats (Sant Pau i Bellvitge amb cursos de 9 mesos) i als mateixos hospitals. La feina estava clarament diferenciada de la del Tècnic Superior en Anatomia Patològica, així com la categoria professional i el sou que estaven equiparats al d'una diplomatura.

Donada la manca de legislació concreta respecte a aquesta especialització l'administració es va

plantejar fer-ho i la proposta va ser com un Grau superior de Formació Professional. Hi va haver molts intents per part de diferents col·lectius (Sociedad Nacional de Citólogos, Societat Catalana de Citopatologia) d'aconseguir estudis a nivell de Diplomatura o Grau, però no van fructificar.

**Situació actual:** Des de fa uns 20 anys es van afegir unes hores de citologia als estudis de tècnic en anatomia patològica, esdevenint un CFGS en Anatomia i Citodiagnòstic, cicle del que no surten en absolut preparats per realitzar aquesta feina amb garanties. En el nostre territori, alguns centres entre el que destaca l'hospital de Bellvitge continuen formant encara a uns pocs alumnes per any que surten de la FP, estudis que resulten imprescindibles per a les garanties que s'haurien d'exigir.

La situació que s'està generant ara mateix és que no es reconeixen aquests estudis en citologia ni l'acreditació internacional i que als hospitals, sobretot de l'ICS, amb el sistema de borses de treball, estan cobrint places de citotecnologia amb Tècnics Superiors sense coneixements en citologia (només els minsos coneixements que obtenen en el CFGS), donant-se el cas, a més, que s'està prescindint dels citotecnòlegs amb experiència (alguns de més de 20 anys) que no són tècnics, reubicant-los en altres llocs de treball.

Aquesta situació és molt greu, i esdevindrà encara pitjor a mesura que es vagin substituint aquest professionals ja que comporta una davallada molt important en la qualitat d'aquesta especialitat alhora que representa un increment important de feina de supervisió per part dels patòlegs, amb el conseqüent perjudici en la qualitat assistencial que la nostra sanitat ha de procurar.

**Conclusions:** Tècnic d'AP i Citotecnòleg són 2

perfils diferents dins del laboratoris d'Anatomia Patològica. No és necessari tenir coneixements de tècnic per fer tasques de citotecnòleg. És una feina que comporta un alt grau de responsabilitat que hauria d'estar reconeguda (categoria professional i sou). El sistema de borsa de treball sense tenir en compte els coneixements en citologia és una greu anomalia que va en detriment d'aquesta feina. Malgrat la rebaixa de categoria professional, les exigències i responsabilitats continuen essent les mateixes o superiors.

### Present i perspectives de futur

La penúltima titulació oficial per treballar de citotecnòleg era la de «Tècnic Superior en Anatomia Patològica i Citologia». El programa va ser actualitzat al 2014, publicat en el Boletín Oficial del Estado, lliurant per titulació «Tècnic Superior en Anatomia Patològica i Citodiagnòstic». Aquesta diferència de nom infereix en que compleix una millora acadèmica en citologia, tot i que si mirem les hores, s'han reduït 147 hores respecte el programa anterior, passant de 510 a 363 hores.

En certa manera, la reducció d'hores és irrellevant. Per treballar de citotecnòleg són necessaris uns mínims que mai s'han assolit en els graus superiors. Actualment a Espanya existeixen dos cursos anuals per formar-se com a citotecnòleg:

1. **Barcelona:** Impartit per la escola de citologia a l'hospital Universitari de Bellvitge, basat en el model del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York.
2. **Madrid:** Impartit per la Universidad Europea de Madrid.

Ambdós disposen de més de 1.000 hores de duració.

Adicionalment, existeixen dos acreditacions internacionals per demostrar coneixements en citologia.

L'existència tant d'aquests cursos com les acreditacions és reconeguda i necessària portes cap a dins però no és obligatòria a nivell oficial, amb els seus respectius inconvenients com són el deteriorament de la qualitat assistencial i la manca de perfil professional; per nomenar alguns.

Si comparem aquesta situació amb la d'altres països europeus; al 2010, la EFCS<sup>(1)</sup> representada per el Secretari General Philippe Viehl, va encomanar a la EACC<sup>(2)</sup> una actualització de dades del 2006 per tal de saber com és l'educació, la formació i com treballen els citotecnòlegs a Europa, amb l'objectiu de proposar directius i requeriments mínims per practicar la citotecnologia.

Per la realització d'aquesta nova extracció de dades es va realitzar una enquesta en la que van participar 15 països europeus, contestant per cada un d'ells un representant en la EACC o un citopatòleg amb experiència.

L'estàndard en l'educació bàsica abans d'entrar en un programa de formació en citologia (tant intern, en l'hospital, com extern, amb cursos o escoles) és un títol de grau (bachelor degree<sup>(3)</sup>) en MLT<sup>(4)</sup> o BMS<sup>(5)</sup>.

La responsabilitat dels citotecnòlegs és classifica en tres nivells: bàsic, intermedi i avançat.

1. **Nivell bàsic:** Citotecnòlegs que no apareixen en l'informe ja que tampoc estan capacitats per signar citologies ginecològiques negatives ni anormals.
2. **Nivell intermedi:** En aquest nivell es troben la majoria de citotecnòlegs; signant citologies ginecològiques negatives, però no les anormals.
3. **Nivell avançat:** En alguns països (Dinamarca, Finlàndia, Alemanya, Països Baixos, Suècia, Regne Unit i Portugal) hi han citotecnòlegs capacitats tant per firmar citologies ginecològiques negatives com anormals.

Les dades completes van ser discutides en un fòrum de debat de la EFCS i es va acordar que l'actualització dels requeriments per practicar la citotecnologia era necessària, ja que mancaven estàndards clars entre països.

Quan comparem la situació de Espanya amb la resta d'Europa, trobem un nexa comú que és la manca de directius per el funcionament d'aquesta professió i una de les diferències més notables és el nivell educatiu.

És una dècada desafiant; nou protocol de cribratge, noves tecnologies... hi ha molta feina a fer i molts elements a definir per establir una

## SESSIÓ CITOTECNÒLEGS

nova direcció. En relació a aquests elements, una altra diferència al comparar-nos amb els nostres homòlegs europeus, més subtil, és anomenar-se «citotecnòlegs» en lloc de «citotècnics». Anomenar-se una cosa o un altre a priori no és rellevant. O potser sí? Per saber cap a on anar, també és important saber a qui ens volem semblar; ancorar-se en un model del passat o reinventar-se.

(1) **EFCS:** Federació Europea de Societats Citològiques. Entre els seus objectius: fer recomanacions per la pràctica de la citologia i promoure la formació professional.

(2) **EACC:** Comitè de citotecnòlegs associat a la EFCS. Les seves activitats i objectius es desenvolupen en tots els temes relacionats amb la professió del citotecnòleg.

(3) **Bachelor degree:** A Espanya s'anomenen títols de grau i solen durar quatre anys.

(4) **Medical Laboratory Technologist:** Tecnòleg de laboratori mèdic.

(5) **Biomedical Scientist:** Científic biomèdic.

### **Reflexió sobre el present i el futur de la professió. Visió d'una citopatòloga.**

El paper dels citotecnòlegs és fonamental en qualsevol Servei d'Anatomia Patològica que rebi una proporció de citologies significativa. La seva feina és molt important dins de la sistemàtica de treball ja que agilitza i facilita el procés diagnòstic; Aquesta premissa només és vàlida si els professionals que exerceixen com a citotecnòlegs tenen una formació de base adequada i una formació continuada suficient per poder assolir nous coneixements i avanços relatius al diagnòstic citològic. Aquest treball precisa, també, d'un reconeixement dins del sistema sanitari tant en l'aspecte de perfil professional com en l'aspecte retributiu.

Actualment la formació en citologia que es rep en el cicle de Tècnic Superior en Anatomia Patològica i Citologia és totalment insuficient i es fa absolutament imprescindible un any més de

formació específica tant teòrica com pràctica en la matèria.

A l'any 1995 i per la demanda de formació de professionals formats en citologia, junt amb la Dra. Lloveras, el Dr. Ferrer i el Dr. Bernat vàrem decidir crear l'Escola de Citologia de Bellvitge, seguint el model instaurat en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York. El curs lectiu és d'11 mesos amb un total de 1200 hores amb una part pràctica predominant i una immersió completa en la dinàmica assistencial i docent de la Secció de Citologia. Des deleshores fins l'actualitat ha estat en marxa, donat que la situació no ha canviat, es a dir demanda alta de citotecnòlegs i formació reglada insuficient. Un problema important és que el títol de l'Escola de Citologia de Bellvitge, molt valorat dintre del món de la Citologia i de l'Anatomia Patològica en general, no està acreditat ni reconegut oficialment i no té cap reconeixement institucional. D'altra banda el futur de l'Escola està condicionat per la demanda de citotecnòlegs. Com ja sabem el nou protocol de cribratge de càncer de cèrvix comportarà una disminució de citologies ginecològiques al passar a ser la determinació d'HPV la prova primària, en substitució de la citologia, en dones de més de 30 anys. Es calcula una disminució en 10 anys i de forma esglaonada del 70% de citologies cèrvico-vaginals. S'ha de valorar, també, que aquesta disminució pot ser més gran per la implementació de tècniques d'automatització del «screening». Davant aquesta situació hem de plantejar-nos la introducció de noves tasques a realitzar per part dels citotecnòlegs tal i com ho va exposar l'Alba Zanca a la ponència «El citotècnic del futur» al XI Congrés de la Societat Catalana de Citopatologia de 2019 celebrat a Lloret, per aquest canvi de rols es requereix el suport dels col·lectius de citotecnòlegs i patòlegs. D'aquesta forma, l'Escola de Citologia adequaria el programa del curs, de forma gradual, augmentat les hores de teoria i introduint classes pràctiques en tècniques de, per exemple, biologia molecular i immunohistoquímica per tal de poder assumir noves tasques i nous reptes.

Per acabar, la meva opinió és que, en aquest moment, ens hem de replantejar la situació i el model de la citotecnologia, amb mesures per revaloritzar el perfil, esbrinant diferents models de millora, que van des de el reconeixement a nivell acadèmic i professional en el context del títol actual o amb el plantejament, de forma



seriosa, de la creació d'una nova titulació amb rang universitari; a la vegada podríem, també, debatre sobre noves funcions o tasques que poden assumir els citotecnòlegs per seguir sent competitius en el món laboral.

Personalment i volent donar un toc d'optimisme crec que l'afirmació de Barak Obama ens pot ajudar a enfrontar-nos al futur, «sempre hem après que quan els temps canvien hem de canviar nosaltres i hem de ser capaços d'adaptar-nos a les circumstàncies d'un món dinàmic i canviant, o ens quedarem estancats». ■

# Enquesta: Situació actual dels citotecnòlegs a Catalunya

**A.Zanca<sup>1</sup>; G. Fabra<sup>2</sup>; Munné<sup>3</sup>; N. Pardo<sup>4</sup>; N. Mateo<sup>5</sup>; A. Ferràn<sup>6</sup>.**

**1. Hospital Universitari de Bellvitge; 2. Hospital Universitari Dexeus; 3. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron; 4. Hospital de Granollers; 5. Hospital Universitari germans Trias i Pujol; 6. Parc Taulí Hospital Universitari.**

## Introducció

Des dels seus inicis els i les citotecnòlogues formem part d'un col·lectiu heterogeni. Això creiem que es veu reflectit tant en l'àmbit formatiu com de reconeixement professional, però es desconeix de manera objectiva.

A causa del desconeixement i la manca de reconeixement de la nostra situació, una comissió de citotecnòlegs formada per Anna Ferran, Gemma Fabra, Isidre Munné, Núria Mateos, Núria Pardo i Alba Zanca van decidir buscar la manera de recollir aquestes dades..

## Objectiu

Analitzar i registrar quina és la situació actual dels/les citotecnòlegs/gues a Catalunya a través d'una enquesta.

Conèixer el nivell formatiu dels citotecnòlegs en actiu, quina és la situació laboral i quin reconeixement professional tenen.

## Mètodes

S'ha realitzat un total de 20 preguntes relacionades amb l'àmbit acadèmic i laboral, les quals es varen enviar per correu electrònic al 221 socis de la Societat Catalana de Citopatologia. Demanant la màxima difusió de l'enquesta i que contestessin només els citotecnòlegs.

S'ha obtingut un total de 70 respostes en el període comprès entre el 10 de desembre de 2019 fins al 12 de febrer de 2020.

## Preguntes i respostes

### 1. Edat. 70 Respostes(R).

- 20-25 anys: 4 (5,7%)
- 26-30 anys: 12 (17,1%)
- 31-40 anys: 20 (28,6%)
- 41-50 anys: 15 (21,4%)
- +50 anys: 19 (27,1%)

### 2. Quins estudis reglats tens? 70R



### 3. On has realitzat aquest estudis reglats? 69R

- Universitat de Barcelona: 16 (23,2%)
- Universitat Autònoma de Barcelona 6 (8,6%)
- I.E.S La Guineueta: 11 (15,9%)
- Institut Bonanova: 7 (10%)
- I.E.S Miquel Martí i Pol: 7 (10%)
- I.E.S Cal·lipolis: 6 (8,6%)
- El Pinar de Valldoreix: 5 (7,2%)
- Altres: 12 (17,3%)

### 4. Creus que amb aquest estudis vas adquirir els coneixements necessaris per poder diagnosticar citologies? 70R

- Sí 6 (8,6%)
- No 64 (91,4%)

### 5. On/Com has adquirit els coneixements en citologia. 70R

- Escola de Citodiagnòstic: 58 (82,8%)

- Formació interna: 12 (17,1%)

**6. En el cas que hages estudiat en una escola. Quina? 56R**

- Escola de Citopatologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge: 34R (60,7%)
- Escola de Citopatologia de l'Hospital de Sant Pau i la Santa Creu: 16 ( 28,6%)
- Altres: 6 (10,7%)

**7. Creus que amb aquest estudis vas adquirir els coneixements necessaris per poder diagnosticar citologies? 63R**

- Si 62 (98,4%)
- No 1 (1,6%)

**8. Tens alguna acreditació internacional? 70R**

- CT(IAC): 42 (60%)
- Cap: 27 (38,6%)
- CT(IAC) més QUATE: 1 (1,4%)

**9. Treballes actualment de citotècnic? 70R**

- Sí 69 (98,6%)
- No 1 (1,4%)

**10. Si has respost que Sí... Quin tipus de centre és el teu lloc de treball? 69 R**

- Públic: 36 (52,2%)
- Concertat: 25 (36,2%)
- Privat: 8 (11,6%)

**11. Et van demanar alguna titulació/acreditació en citologia? 69R**

- Sí: 51 (73,9%)
- No: 18 (26,1%)

**12. Quin tipus de contractació tens? 70R**

- Indefinit: 52 (74,3%)
- Eventual: 15 (21,4%)
- Autònom: 3 (4,3%)

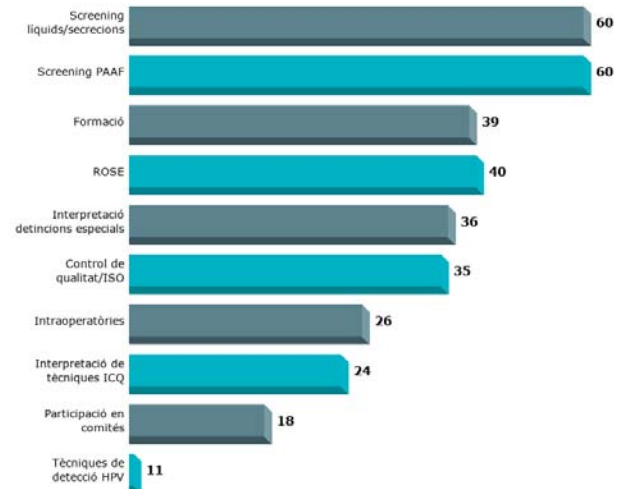
**13. Quina és la teva categoria professional? 63R**

- Grup A/1: 3 (4,8%)
- Grup B/2: 18 (28,6%)
- Grup C/3: 42 (66,6%)

**14. Tens algun tipus de complement salarial per estar diagnosticant? 69R**

- Sí: 9 (13%)
- No: 60 (87%)

**15. Tasques que realitzes 70R**



**16. T'exigeixen un número determinat de citologies ginecològiques diàries? 70R**

- Sí: 24 (34,3%)
- No: 46 (65,7%)

**17. Respecte a les mostres ginecològiques utilitzeu citologia líquida o convencional? 68R**

- Ambdues: 29 (42,6%)
- Citologia convencional: 23 (33,8%)
- Citologia líquida 16 (23,5%)

**18. Realitzes el control de qualitat Citotècnic-Citotècnic? 67R**

- Sí: 36 (53,7%)
- No: 31 (46,3%)

**19. Consta el teu nom en l'informe? 69R**

- Sí: 58 (84,1%)
- No: 11 (15,9%)

**20. Valides/Tanques informes? 69R**

- Sí 23 (33,3%)
- No 46 (66,7%)

### Conclusions

Més del **90%** dels enquestats creuen que els **estudis reglats** que han cursat són **insuficients**

per adquirir els coneixements necessaris per poder diagnosticar citologies.

El **83%** dels citotecnòlegs s'ha format en una **escola de citologia** envers l'altre **17%** que ha après les habilitats necessàries mitjançant **formació interna**. El **98%** creu que amb aquests **estudis extres** és **suficient** per desenvolupar tasques relacionades amb l'àmbit del citodiagnòstic.

El **Grup C/3** és la categoria professional més freqüent en un **66,6%** dels casos, i només el **13%** rep un **complement salarial**.

Creuant preguntes i resultats podem observar que hi ha **dos perfils més comuns** entre els

citotecnòlegs:

El primer correspon a menors de 40 anys amb estudis de cicle formatiu de grau superior que han estudiat en una escola de citodiagnòstic. Tenen categoria professional C/3 i treballen tant en l'àmbit públic o privat.

I un segon perfil correspon a majors de 40 anys amb llicenciatura en biologia que ha estudiat a una escola de citodiagnòstic o mitjançant formació interna. La seva categoria professional és B/2 i treballa majoritàriament en centres concertats.

En resum, a parer nostre, cal un **canvi** tant a **escala formativa** com de **reconeixement professional** dels i les citotecnòlegs/gues.

Per acabar volem donar les gràcies a totes les persones que han participat i/o han fet difusió d'aquesta enquesta. ■

# Tumor de cèl·lules de la granulosa

**Judit Blavi; Marta Serra; Angel Garcia; Isidre Munné; Carme Dinarès.**  
 Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona.

## Cas clínic

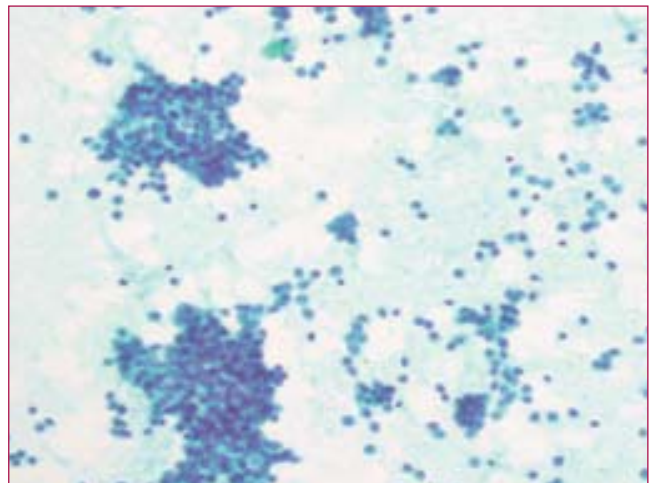
Presentem el cas d'una dona de 56 anys amb antecedents patològics de tumor de cèl·lules de la granulosa d'ovari de l'adult (TCGA), amb ruptura capsular i estadi IC de la FIGO, pel que va ser tractada amb cirurgia i quimioteràpia adjuvant 12 anys abans. Posteriorment va estar lliure de malaltia en els controls de seguiment.

La pacient va consultar al nostre centre quan es va notar un nòdul subcutani a hipogastri dret. En el TC tòrax-abdominal que se li va realitzar, es va confirmar la presència d'un nòdul subcutani a nivell d'hipogastri dret, de 14 mm i es va veure una lesió hipodensa de morfologia bilobulada, multiseptada a nivell renal esquerra de 15 mm sense líquid lliure a cavitat abdominal

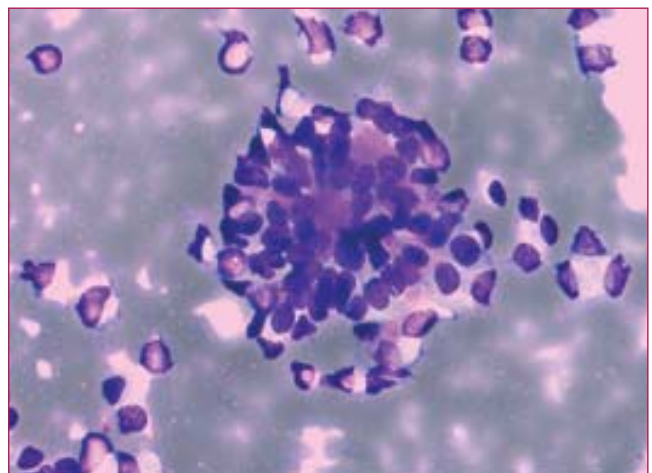
Es va realitzar PAAF del nòdul d'hipogastri dret per control ecogràfic i del material obtingut es van processar 6 extensions citològiques i un bloc cel·lular.

## Troballes citològiques

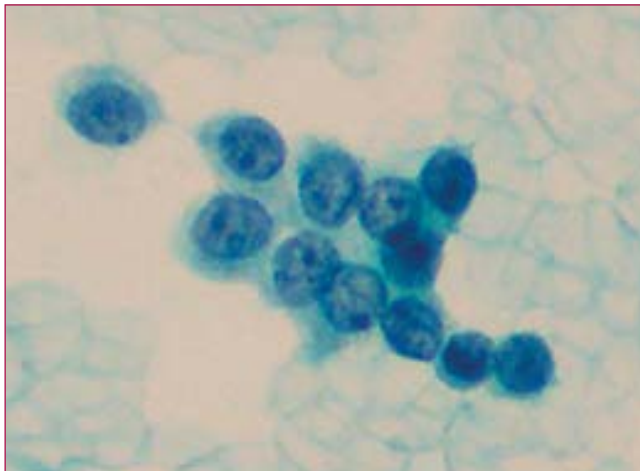
Les extensions citològiques mostraven un fons hemàtic, amb abundant cel·lularitat que es disposava de forma aïllada i formant plaques de mida variable i contorn irregular (Fig. 1), algunes en patró clarament rosetoide on al centre hi havia un material eosinòfil acel·lular (Fig. 2). Els citoplasmes eren escassos i mal definits; mentre que els nuclis de mida mitjana, arrodonits, amb ocasionals fenèdres que li conferien un aspecte en «gra de cafè». La cromatina era granular i es podia apreciar un nuclèol prominent (Fig. 3). No es van observar imatges de mitosi ni material necròtic.



**Figura 1.** Abundant cel·lularitat petita que es disposa formant plaques de mida variable i aïllades.



**Figura 2.** Patró rosetoide on al centre hi havia un material eosinòfil acel·lular (Cossos de Call-Exner)



**Figura 3.** Nuclis de mida mitjana, arrodonits, amb ocasionals fenèdres en «gra de cafè», cromatina granular, i nuclèol prominent.

Es va realitzar un estudi immunohistoquímic sobre el bloc cel·lular. La cel·lularitat tumoral va mostrar una expressió positiva per: inhibina, calretinina (focal) i proteïna S100 (focal), i una expressió negativa per: WT-1, Citoqueratina AE1/AE3 i Receptors d'Estrògens.

### Diagnòstic

Metàstasi de tumor de cèl·lules de la granulosa

### Diagnòstic diferencial

Valorant l'antecedent de la pacient, en el diagnòstic diferencial dels tumors d'ovari de cèl·lules petites hauríem d'incloure el limfoma, malgrat que aquí no ens el vam plantejar ja que la majoria de les cèl·lules es disposaven en plaques rosetoides; el carcinoma anaplàstic de cèl·lules petites, que es presenta en dones premenopàusiques i freqüentment amb hipercalcèmia on la cel·lularitat es disposa de manera aïllada o en grups amb emmotllament nuclear; el tumor de Brenner, que es presenta en gent més jove i encara que de forma ocasional els nuclis tenen fenèdres la cel·lularitat es disposa en plaques clarament epitelials, que descriuen un patró de rusc d'abella; el tumor de cèl·lules de Sertoli-Leyding, el tumor dels cordons sexuals amb patró tubular i el tumor de cèl·lules de la granulosa. Aquests tres últims comparteixen una morfologia i disposició de la cel·lularitat però mentre que en el cas del tumor de Sertoli-Leyding apareix més sovint en dones joves i sol tenir efectes hormonals androgènics, el tumor de cèl·lules de la granulosa es dona majoritàriament en dones post menopàusiques

i quasi sempre té efectes hormonals estrogènics. Pel que fa al tumor dels cordons sexuals de patró tubular es pot presentar a qualsevol edat i fins a un 30% estan associats a la Síndrome de Peutz-Jeghers.

Per la localització de la lesió i sense tenir en compte els antecedents de la pacient a més a més ens podríem plantejar des d'una metàstasi per un adenocarcinoma d'un altre origen, passant per un carcinoma adenoide quístic fins a un tumor neuroendocrí. Pensant en un tumor d'origen estromal, en la metàstasi de sarcoma de l'estroma endometrial de baix grau, les cèl·lules tenen una mida similar i escàs citoplasma com el TCGA. Un estudi amb un panell immunohistoquímic que inclogui CD10 permetria fer un diagnòstic correcte.

### Discussió

Els tumors de cèl·lules de la granulosa (TCG) representen un 70% dels tumors dels cordons sexuals i de l'estroma gonadal, i la seva freqüència és del 2-5% de tots els tumors d'ovari.

Poden haver diferents variants en les que predominen els subtipus:

- El de l'adult: el més freqüent dels TCG (95%); és un tumor amb un potencial maligne per la tendència a recórrer anys després del diagnòstic inicial. Sol aparèixer en les edats compreses entre 50-54 anys.,
- El juvenil: que representa el 5% restant i debuta generalment abans de la pubertat, típicament en dones menors de 30 anys. Malgrat que té un alt grau de proliferació, inclòs atípia citològica, hi ha menor risc de recurrència que en el de l'adult.

Com el seu propi nom indica, aquests tumors deriven de les cèl·lules de la granulosa (cèl·lules del fol·licle), que són les responsables de la producció d'estradiol. La forma de presentació clínica més freqüent és com a massa abdominal asimptomàtica. Quan hi ha símptomes solen ser el sagnat uterí anormal (per hiperplàsia de l'endometri) i altres manifestació endocrines de tipus estrogènica, com la pubertat precoç (típica al patró juvenil). La ruptura del tumor pot causar dolor pelvià i hemoperitoneu. Aquests tumors generalment són unilaterals, i poden assolir grans dimensions (10-15 cm).

Macroscòpicament son masses sòlides i quístiques, groguenques per acumulació lipídica. Microscòpicament aquests tumors estan formats per cèl·lules de la granulosa, que poden estar combinades amb altres elements estromals. Aquestes cèl·lules són petites, pàl·lides, rodones o ovals, amb nuclis amb fenedures que fa que recordin a l'aspecte dels grans de cafè. Poden tenir diversos patrons de creixement com: microfol·licular, difús, insular, trabecular, nodular, fol·licular i menys freqüentment macrofol·licular o sarcomatoide.

El microfol·licular, com en el nostre cas, es caracteritza per presentar unes formacions rosetoides amb un material eosinòfil central, que coneixem amb el nom de «Cossos de Call-Exner»; que són petites àrees quístiques de líquids i restes cel·lulars al voltant de cèl·lules de la granulosa ben diferenciades. En realitat es tracten d'esbossos de fol·licles ovàrics que no han arribat a desenvolupar-se.

La valoració morfològica es completa amb l'estudi immunohistoquímic, on el tumor sol expressar de forma positiva l'alfa inhibina, CD99, vimentina, citoqueratina, calretinina, la proteïna S100 i l'actina de múscul llis i més rarament WT1. L'expressió per citoqueratina 7 i antigen epitelial de membrana (EMA) és negativa. L'estradiol pot estar elevat en sèrum en el 30% dels casos, però el més específic és la MIS, que pot elevar-se fins a 12 mesos abans d'una recaiguda.

Els TCG poden tenir un comportament agressiu; del 10 al 50% dels pacients presenten recurrències després del diagnòstic inicial, essent el temps mig d'una recidiva des del diagnòstic de 6 anys, però s'han descrit inclús recidives fins 40 anys més tard.

Els factors que es relacionen amb un pitjor pronòstic són edat al diagnòstic superior a 40 anys, mida tumoral (>5cm), bilateralitat, ruptura tumoral, activitat mitòtica, atípia citològica i estadi quirúrgic en el moment del diagnòstic.

## Conclusions

En conclusió, el TCG es un tumor ovàric maligne poc freqüent que es pot presentar amb signes i símptomes relacionats amb hiperestrogenisme, inclosos sagnats vaginals o pubertat precoç.

Degut a la freqüència amb què el tumor pot recidivar, és recomanable fer un seguiment a llarg termini. amb examen pèlvic i estudi de marcadors serològics tumorals (nivells d'inhibina B cada tres mesos durant els 2 primers anys, cada 6 mesos del tercer al cinquè any, i anuals la resta d'anys).

Citològica i histològicament, el subtipus adult, com el del nostre cas, es caracteritza per estar format per cèl·lules que morfològicament remeden a grans de cafè i es disposen en diferents patrons. En el patró microfol·licular hi observem els cossos de Call-Exner.

Les tècniques immunohistoquímiques son de gran utilitat per al diagnòstic. ■

## Bibliografia

1. Brigitte E. Miller M.D. ; Beth A. Barron M.D. ; Jim Y. Wan Ph.D. ; James E. Delmore M.D. ; Elvio G. Silva M.D. ; David M. Gershenson M.D. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. ACS Journals, 29 September 2000
2. Enrique González-Díaz; Camino Fernández Fernández; José Santos Salas Valièn. Tumor de células de la granulosa tipo adulto de ovario.Vol. 51. Núm. 10. páginas 593-604 (Octubre 2008)
3. Barbara F. Atkinson. Atlas de Diagnóstico citopatológico (2ª edición) Editorial Elsevier
4. Carmen Céspedes Casas. Esther Vanesa Aguilar Galan. María Trinidad Alumbrosos Andújar. Claudia Ramos Rodriguez. TUMOR BILATERAL CÉLULAS DE LA GRANULOSA TIPO DEL ADULTO DE OVARIO Boletín científico de la Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real, 5 Diciembre 2014. ISSN 2173-7274
5. Zoraida Frías Sánchez, Amalia Rodelgo del Pino, Manuel Pantoja Garrido, José Rubio Valtueña, Julio Álvarez Bernardi Tumor de células de la Granulosa. Neoplasia estromal de los cordones sexuales. Revisión de la literatura, a propósito de dos casos clínicos. Revista chilena de obstetricia y ginecología vol.82 no.5 Santiago nov. 2017
6. Gia-Khanh Nguyen, M.D., and Jim Redburn, A.R.T. Aspiration Biopsy of Granulosa-Cell Tumor of the Ovary: Cytologic Findings and Differential Diagnosis. DiagnCytopathol 1992;8:253-257.
7. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Edicion. Internacional Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014.

# Atípia citològica del cèrvix uterí en receptors de transplantament de progenitors hematopoètics tractats amb busulfan

**Jose Guerrero; Silvia Alòs; Roser Esteve; Francisco M. Pérez; Naiara Vega; Leonardo Rodríguez; Adela Saco.**  
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; Barcelona.

## Introducció

L'elevat risc d'infecció persistent pel virus del papil·loma humà (VPH) s'associa a lesions intraepiteliales escamoses (SIL) i càncer de cèrvix. La utilització d'agents alquilants com a preparació per a transplantament de progenitors hematopoètics (TPH) comporta un estat d'immunosupressió. D'altra banda, aquests agents també s'han associat al desenvolupament d'anomalies de l'epiteli sinonasal, endometrial i del tracte urinari. Específicament, el busulfan és causant d'atípies citològiques al cèrvix i és per això que s'ha de procedir amb cautela i tenir en compte aquest antecedent per al cribratge citològic cervico-vaginal d'aquestes pacients.

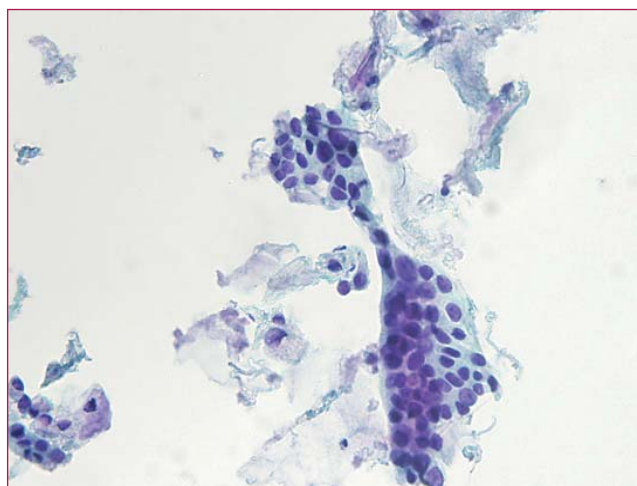
## Història clínica

Dona de 62 anys diagnosticada de leucèmia aguda mieloide, tractada amb quimioteràpia d'inducció al setembre de 2017 i transplantament al·logènic de progenitors hematopoètics al febrer de 2018. Com a condicionament va rebre fludarabina i busulfan. Posteriorment, va ser diagnosticada de malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) amb mucositis del tracte digestiu i d'infecció per citomegalovirus. Arran del tractament de la infecció va desenvolupar mucositis a nivell genital, que es va resoldre en aturar la medicació.

La pacient va ser remesa per a revisió ginecològica al juliol de 2018. No es van detectar lesions ginecològiques ni signes residuals de MECH. Es va realitzar una colposcòpia, sense lesions acetoblanques i es va fer presa cervico-vaginal per a estudi citològic.

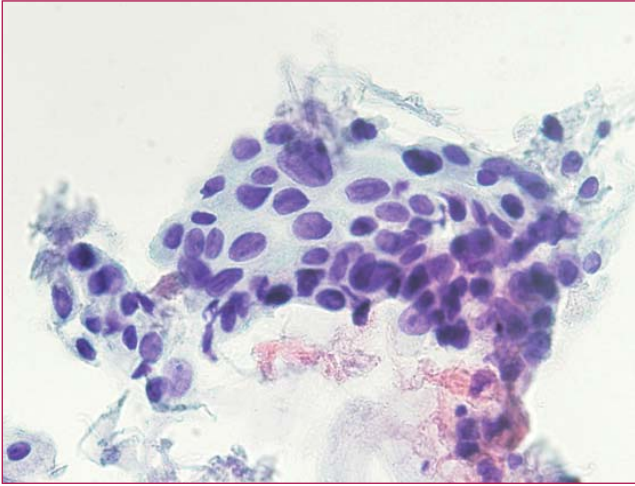
## Troballes citològiques

L'extensió amb tinció de Papanicolau mostrava cèl·lules escamoses atípiques amb nuclis grans, hiper cromàtics i lleugerament irregulars. La quantitat de citoplasma era variable, amb cèl·lules de citoplasma ampli suggestives de SIL de baix grau i altres amb citoplasma escàs suggestives de SIL d'alt grau, fins i tot amb alguns nuclis nus (Fig. 1). Algunes cèl·lules grans amb nuclis augmentats suggestives de canvis reparatius es trobaven barrejades amb les cèl·lules atípiques.

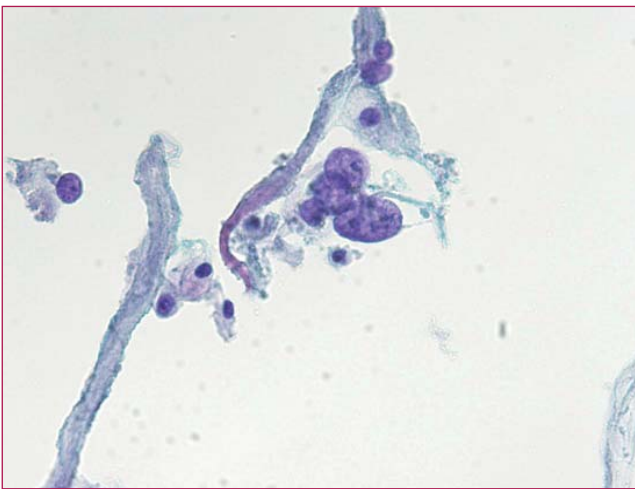


**Figura 1A.** Plaques de cèl·lules escamoses amb nuclis grans i atípics i citoplasma ampli.





**Figura 1B.** Plaques de cèl·lules escamoses amb nuclis grans i atípics i citoplasma ampli.



**Figura 1C.** Nuclis nus grans i atípics.

## Diagnòstic

La citologia es va reportar com a cèl·lules escamoses atípiques, sense poder excloure lesions d'alt grau (ASC-H) i sense poder descartar canvis pel tractament. La detecció del VPH per PCR va ser negativa.

## Seguiment

La pacient va tenir una segona revisió ginecològica vuit mesos després del diagnòstic inicial. Les noves extensions mostraven cèl·lules atípiques semblants a les inicials, però la quantitat era significativament menor. El test de detecció del VPH va ser negatiu.

## Discussió

L'efecte citològic dels agents alquilants ha estat descrit en pocs casos a la literatura. El present cas pertany a una sèrie de pacients a les que es fa seguiment a l'Hospital Clínic per la seva malaltia hematològica. Els primers casos d'aquesta sèrie van ser reportats el 2019 (1) i totes les pacients havien rebut agents alquilants com a condicionament per TPH amb temps de seguiment variables. En tots els casos el test de VPH va ser negatiu i la colposcòpia era normal. En conseqüència, els canvis citològics de totes les pacients van ser considerats com a associats al tractament.

En les preparacions citològiques es van identificar canvis freqüentment associats a quimioradioteràpia, com ara la citomegàlia, l'anisonucleosi i la presència de nuclis grans nus. Tanmateix, també es van observar canvis suggestius de lesió associada al VPH acompanyats d'un test de VPH negatiu. Segons els reports, l'efecte citològic dels alquilants sembla relacionat amb el període de seguiment, i algunes pacients van presentar resolució total en el seguiment.

L'evidència apunta al busulfan com a responsable principal d'aquest tipus d'alteració cel·lular (2, 3, 4, 5), però encara no és clar per què només algunes pacients desenvolupen atípia citològica. La ciclofosfamida, un altre alquilant, no s'ha vist associada a anormalitats citològiques del cèrvix, tot i que està descrit el seu efecte al tracte respiratori, mama i tracte urinari.

A l'hora d'avaluar una extensió citològica d'una pacient amb antecedent de TPH, fins i tot de més d'un any, s'ha de considerar la possibilitat d'atípia citològica secundària al tractament amb busulfan. Les troballes de la colposcòpia i el test de VPH són eines útils per donar suport al diagnòstic. ■

#### Bibliografia

1. Saco A, Alòs S, Esteve R, Suárez-Lledó M, Martínez C, Perez FM, Vega N, Martí C, Torne A, Ordi J, Del Pino M. Atypical Cytological Changes Mimicking SIL of the Uterine Cervix in Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Treated With Busulfan. *Cancer Cytopathology*. 2019; 127(6): 399-406.
2. Gureli N, Denham SW, Root SW. Cytologic dysplasia related to busulfan (Myleran) therapy. Report of a case. *Obstet Gynecol*. 1963;21: 466-470.
3. Koss LG, Melamed MR, Mayer K. The effect of busulfan on human epithelia. *Am J Clin Pathol*. 1965;44: 385-397.
4. Nelson BM, Andrews GA. Breast cancer and cytologic dysplasia in many organs after busulfan (Myrelan). *Am J Clin Pathol*. 1964;42: 37-44.
5. Negri G, Herz M, Deola S, et al. Abnormal cervical cytology after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol*. 2014; 142: 222-226

# Limfoma primari de cavitats, a propòsit d'un cas

**Montserrat Castro-Forns<sup>1</sup>; Núria Parramon<sup>2</sup>; Isabel Cararach<sup>2</sup>; Esther Ferré<sup>1</sup>; César Chappuis<sup>2</sup>.**

1. CLILAB Consorci Sanitari del Penedès; 2. CLILAB Consorci Sanitari del Garraf.

El limfoma primari de cavitats és un limfoma B associat a infecció per Virus Herpes 8 (HHV8) que afecta a malalts immunodeprimits i no presenten masses tumorals. El pronòstic és desfavorable amb una mitjana de 6 mesos de vida després del diagnòstic.

Presentem el cas d'un pacient i el diagnòstic diferencial citològic.

## Cas clínic

Pacient de 82 anys que ingressa per estudi de debilitat generalitzada sense febre. Antecedents patològics: exfumador, diabetes mellitus II, polineuropatia diabètica, HTA, hiperuricèmia, malaltia d'Alzheimer, aneurisma d'artèria ilíaca, adenoma de pròstata, polimiàlgia reumàtica, malaltia de Paget monostòtica, hèrnia inguinal dreta intervinguda un any abans i ACxFA durant l'ingrés. Un any abans de l'ingrés actual es detecta una banda monoclonal, etiquetant-se com a gammapatia monoclonal de significat incert. A l'exploració física de l'ingrés es detecta hipofonesi a la base pulmonar dreta. Al TAC toràcic s'observa un voluminós vessament pleural dret amb atelectàsia segmentària associada, i absència d'adenopaties. La toracocentesi mostra líquid serohemàtic.

Citològicament en el líquid pleural s'observen cèl·lules atípiques disposades de manera aïllada i dehiscent, amb nuclis pleomòrfics de mida gran. De manera ocasional en el nucli s'evidencien nuclèols i mitosis. Les característiques cel·lulars poden ser tipus immunoblàstic, anaplàsic o plasmablàstic. Amb aquets trets es planteja el diagnòstic citològic diferencial entre melanoma i procés limfoproliferatiu de cèl·lula gran (limfoma

de Burkitt, limfoma anaplàsic de cèl·lula gran, limfoma associat a inflamació crònica i limfoma primari de cavitats). L'estudi immunohistoquímic va ser negatiu per CD 20, CD 56, CD 79 a, CD 30 i VEB, i positiu per CD 138, EMA, CD 30 i HHV8 (Fig 1 i 2).

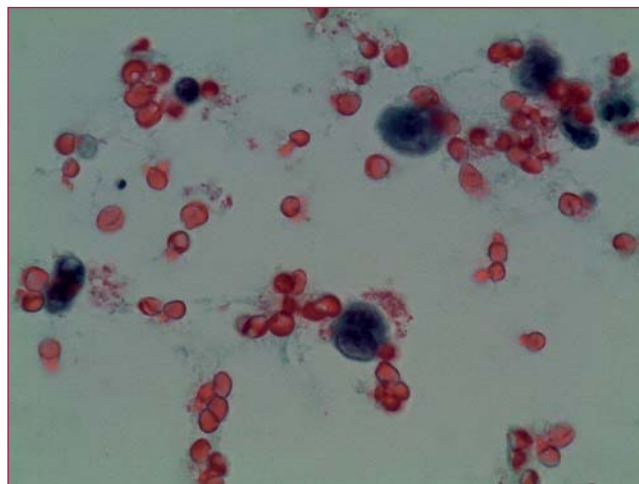


Figura 1. Detall de les cèl·lules limfoidees atípiques.

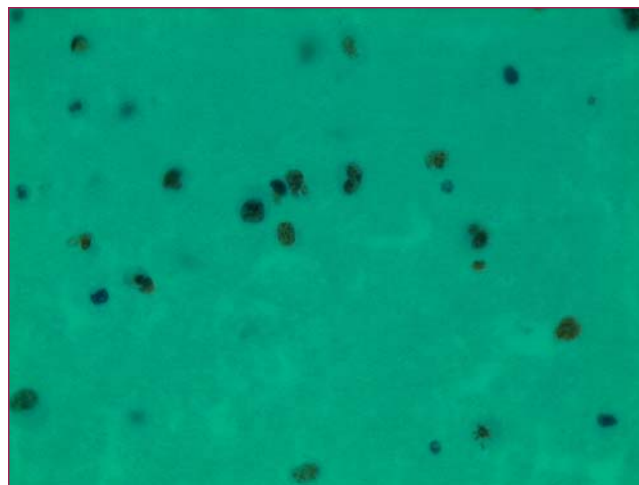


Figura 2. Tinció d'immunohistoquímica per HHV8 positiva.

## RODA DE CASOS

El diagnòstic va ser de Limfoma primari de cavitats.

Donada la fragilitat del pacient es va realitzar tractament pal·liatiu.

### Discussió

El limfoma primari de cavitats sol presentar-se en pacients joves immunodeprimits HIV positius o adults immunodeprimits no HIV. La prevalença és desconeguda, representant aproximadament < 1 % dels limfomes no relacionats amb malalts amb SIDA i un 3 % dels limfomes relacionats amb SIDA. Clínicament cursa amb vessament pleural sense afectació nodal o extranodal diferent. La simptomatologia està relacionada amb el vessament, tot i que hi poden haver infeccions associades. S'associa amb infecció per HHV8 i infecció pel virus de l'Epstein Barr (90 %). Els productes genètics dels genomes virals inhibeixen l'apoptosi cel·lular i promouen la divisió descontrolada i transformació neoplàstica. La citologia, la citometria de flux i la biologia molecular del líquid pleural són la millor manera de fer el diagnòstic. El diagnòstic diferencial cal fer-lo amb els processos limfoproliferatius (limfoma de Burkitt, limfoma anaplàsic de cèl·lula gran i limfoma primari de cavitats).

El limfoma de Burkitt és un limfoma agressiu que pot ser extranodal. Es tracta d'un limfoma de cèl·lules B de mida mitjana, citoplasma eosinòfil i mitosis. Es presenta amb translocació MYC i infecció per Virus Epstein Barr. Hi ha formes endèmiques, esporàdiques i associades a immunosupressió. Microscòpicament és molt característica la imatge en «cel estrellat» per la presència de macròfags amb cossos tingibles. Els limfòcits tenen nuclèol evident, i la presència de granulomes és un criteri de bon pronòstic. Immunohistoquímicament hi ha positivitat per CD 20, CD 10, Bcl6, Ki 67, i negativitat per CD 5, CD 23, CD 138 i Bcl2.

El limfoma anaplàsic de cèl·lula gran és un limfoma T de nucli en ferradura. Pot ser ALK i CD 30 positiu, o ALK negatiu i CD 30 positiu. Els ALK positius poden ser nodals o extranodals. A part del nucli en ferradura, presenten nuclèol prominent. Immunohistoquímicament són positius per CD 30, EMA, ALK, CD5, CD 4 i CD 2. I en cas de ser ALK negatiu la resta de patró immunohistoquímic no favoreix el diagnòstic de limfoma anaplàsic.

El limfoma primari de cavitats és un limfoma B associat a immunosupressió i infecció per HHV8. Afecta a joves i adults joves, trasplantats immunodeprimits. Pot presentar-se en infectats pel virus Epstein Barr. L'afectació és a cavitats com la pleura, el pericardi i el peritoneu. Clínicament són pacients entre 40 i 70 anys, sense adenopaties i amb antecedents de Sarcoma de Kaposi o Malaltia de Castleman. Cal fer el diagnòstic diferencial morfològic amb limfoma difús de cèl·lula gran associat amb inflamació crònica (HHV8 negatiu) i amb limfoma de Burkitt. Morfològicament presenten limfòcits amb nucli gran, rodó amb nuclèol, citoplasma basòfil amb vacúols. Poden presentar un halo perinuclear amb diferenciació plasmablàstica. Així mateix, també poden presentar mitosis abundants i algunes cèl·lules que s'assemblen a les cèl·lules de Hodgkin. El patró immunohistoquímic és positiu per CD 20, CD 19, CD 79a, CD 30, CD 138, EMA i HHV8, i BCL6 negatiu. L'evolució clínica és molt desfavorable amb una mitjana de supervivència de menys de 6 mesos. Rarament presenten resposta a la quimioteràpia o als immunomoduladors. ■

### Bibliografia

1. WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. *Said J* pag 323-324
2. Paciente HIV con derrame pleural. Andrea Sologaistoa. *Citopat.cat. La revista de la societat Catalana de Citopatologia*. 2014 / vol. 6, pag 22
3. Extracavitary KSHV-associated large B-cell lymphoma: a distinct entity or a subtype of primary effusion lymphoma? Study of 9 cases and review of an additional 43 cases. *Am J Surg Pathol* 36: 1129- 40, 2012

# Germinoma sincrònic a regió pineal i selar del SNC

**J. Pagès; M. Roura; S. Basanta; B. Villaitodo; N. Mateos; V. Jerez; E. Fernàndez; L. Tria; M. Àvila; E. Castellà.**

Servei d'Anatomia patològica. Secció citologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

## Introducció

Els tumors de cèl·lules germinals (TCG) cerebrals primaris són infreqüents, inferior al 2%. Es presenten seguint la línia mitja, principalment a la regió pineal i selar. Suposen el 0,2-1% dels tumors cerebrals en persones d'ascendència Europea, però poden suposar fins a un 10% en ètnia Japonesa. Es tracta de tumors que afecten principalment a nens en edat pediàtrica. Els TCG localitzats a la regió pineal mostren un predomini molt important en homes, predilecció que no s'observa en les lesions selars que afecten per igual a ambdós sexes. Entre el 5% i el 10% dels pacients presenten tumors sincrònics que sorgeixen en ambdues ubicacions. El tumor de cèl·lules germinals primari del SNC més freqüent és el germinoma.

## Cas clínic

Pacient home de 18 anys remès al servei d'endocrinologia per presentar polidípsia, agudesa visual reduïda, astènia, vòmits i mal de cap entre altres. Es cursa RM cerebral per sospita de diabetis insípida i s'evidencia una lesió nodular d'aspecte sòlid situada a la regió pineal de 30x35x25mm amb efecte massa sobre el sostre del mesencèfal i afectació d'ambdós tàlems i l'aqüeducte de Silvio, provocant l'oclusió del mateix, ocasionant hidrocefàlia. Així mateix, s'aprecia una segona lesió sòlida a l'interior del tercer ventricle, a nivell de l'infundíbul, ocasionant pressió sobre les parets de l'hipotàlem i sobre quiasma òptic. També hi ha captació mínima d'algunes arrels de la «cua de cavall» que no permet descartar disseminació al L.C.R.

Es realitza una punció lumbar enviant mostres als

Serveis de Bioquímica i d'Anatomia Patològica.

En la bioquímica del LCR:

- Lactat deshidrogenasa: 4756.0 U/L (\*\*\*)
- Lactat: 3.06 mmol/L(\*)
- Albúmina 177.4 mg/dl (\*\*)

Bioquímica en sèrum:

- CEA: 4.64ng/mmol
- AFP (alfa fetoproteïna): 2.02ng/mmol

Es rep a Anatomia Patològica 2cc de líquid cefaloraquídi d'aspecte xantocromàtic. Es realitzen dues extensions que es tenyeixen amb tinció de Papanicolaou. Són mostres amb elevada cel·lularitat amb poca tendència a agrupar-se. El citoplasma de les cèl·lules és pàl·lid, eosinòfil, finament granular o vacuolat, amb nuclis vesiculars grans, relativament pàl·lids i amb cromatina grollera distribuïda uniformement amb nuclèol prominent, únic o múltiple. S'observa abundant infiltrat limfocitari. L'índex mitòtic és moderat. Els citoplasmes i els nuclis altament fràgils, donen un aspecte al fons de l'extensió d'aspecte «tigroide» (Figs. 1 i 2).

Amb aquesta descripció es va emetre el diagnòstic de: compatible amb GERMINOMA.

Es practica biòpsia estereotàxica i durant el procediment el pacient presenta sagnat intraoperatori requerint vàlvula de derivació ventricle-peritoneal. A l'estudi histològic de la lesió s'observa un patró difús amb cel·lularitat tumoral de tipus epitelial. Són cèl·lules grans, poligonals amb citoplasma abundant, ben definit i presència d'infiltrat limfocitari. Presenta també una elevada activitat mitòtica.

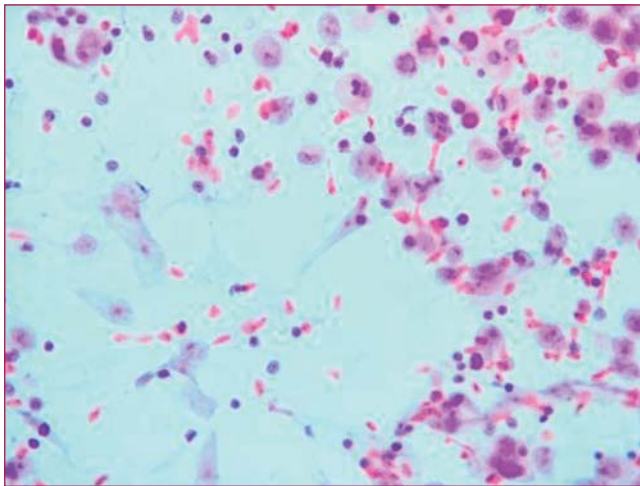


Figura 1.

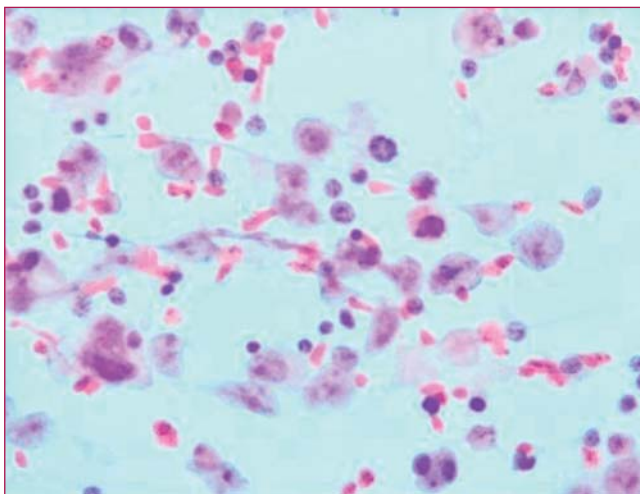


Figura 2.

El perfil immunohistoquímic mostra positivitat per C-Kit, D2-40, OCT4, PLA (en cèl·lules epitelials) i CD3 (en cèl·lules limfoides) i negativitat per a AFP (alfa fetoproteïna) i  $\beta$ -HCG.

### Discussió

Els TCG cerebrals primaris deriven de cèl·lules germinals primordials. L'origen de les cèl·lules germinals al SNC no està clar, podent ser restes que romanen al SNC o potser migren allà des d'unes altres localitzacions tardanament durant el desenvolupament embrionari. Els TCG comparteixen moltes característiques amb els seus equivalents a les gònades i han sigut classificats histològicament en: germinoma i TCG no germinomes. La OMS classifica aquests darrers en carcinoma embrionari, tumor de sac vitel·lí (yolk sac), coriocarcinoma, teratomes i tumors mixtes de cèl·lules germinals.

En la literatura revisada els germinomes representen els tumors de cèl·lules germinals intracranials més freqüents, i són de millor pronòstic que els tumors no germinomes.

Els estudis immunohistoquímics dels germinomes demostren reacció citoplasmàtica positiva per a FAP (fosfatasa alcalina placentària) en les cèl·lules epitelials, C-Kit, OCT4, OCT3, D2-40 i pot ser-ho per a  $\beta$ -HCG (si presenta component sincitiotrofoblàstic) i per a CD3 en la població limfoide, són negatius per a AFP i CEA (Taula 1). La coloració de PAS expressa fina positivitat en citoplasma de les cèl·lules epitelials.

Alguns germinomes s'acompanyen de reacció granulomatosa que porta a fer el diagnòstic diferencial amb TBC o sarcoïdosi; i d'altra cel·lularitat petita que planteja diagnòstic diferencial amb limfoma i tumor neuroectodèrmic primitiu.

El germinoma representa dos terços de tots els tumors de cèl·lules germinals i aproximadament el 40% de totes les neoplàsies de la regió pineal. Tan sols un 5-10% es presenten com a lesions sincròniques en la regió pineal i selar, com és el cas que ens ocupa.

Les manifestacions clíniques depenen de la localització. Els tumors pineals tendeixen a expressar-se amb hidrocefàlia, síndrome De Parinaud, mal de cap i vòmits, mentre que els de localització selar amb alteració de la visió, polidípsia i poliúria.

Els germinomes són tumors altament radiosensibles amb taxes de curació d'un 90% sent el tractament d'elecció junt amb QT adjuvant.

### Conclusions:

Els TCG s'associen amb producció d'AFP i  $\beta$ -HCG, marcadors tumorals usualment elevats tant a sèrum com al LCR. La fosfatasa alcalina placentària (FAP) és característica dels germinomes.

La determinació d'aquests marcadors tant al LCR com a sèrum abans de la cirurgia, ajuda tant al diagnòstic pre-quirúrgic com posteriorment a monitoritzar la resposta als diferents tractaments.

El procés diagnòstic dels TCG es basa en la combinació de les manifestacions clíniques,

estudis d'imatge com la RM crani-espinal, estudis de marcadors tumorals (AFP i  $\beta$ -HCG a sang i a LCR), i una citologia del líquid cefaloraquídi.

Donat el diferent pronòstic d'aquest grup de tumors, establir un diagnòstic exacte

amb confirmació histològica és fonamental per a plantejar un tractament adient i determinar el pronòstic del pacient. Els estudis d'immunohistoquímica amb reacció positiva per a FAP en cèl·lules epitelials tumorals condueix a la certesa diagnòstica. ■

Tumor	$\beta$ -HCG	AFP	FAP	C-KIT	OCT-4
Germinoma	-	-	+	+	+
Germinoma (sincitiotrofoblàstic)	+	-	+	+	+
Carcinoma embrionari	+	+	+	-	+
Tumor del sac vitelí	-	+	+/-	-	-
Coriocarcinoma	+	-	+/-	-	-
Teratoma immadur	+/-	+/-	-	+/-	-
Teratoma madur	-	-	-	-	-
Tumor de cèl·lules germinals mixte	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

**Taula 1.** Marcadors immunohistoquímics i variants de tumors de cèl·lules germinals. AFP: Alfabetoproteïna; FAP: fosfatasa alcalina placentària; GCHC: gonadotropina coriònica humana.

### Bibliografia

1. Marta Navas, Francisco G. et al. Tumores de la región pineal en la edad pediàtrica. Presentación de 23 casos y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2011,52(11);641-652.
2. Hiroki N, Yuji U, Tomoaki T, Toru I. Pineal Germinoma with Granulomatous reaction. Neurol Med Chir (Tokyo) 45,415-417,2005.
3. Yuping G, Jiyao J, Qiang L. Clinicopathological and immunohistochemical features of primary central nervous System germ cell tumors: a 24-years experience. Int J Clin Exp Pathol; 7(10): 6965-6972.
4. S. Guerrero-Vázquez, V. Armesto-Pérez, D. Macía-Suárez, F.M Brañas-fernández. Germinoma pineal y supraselar sincrónico: a propósito de un caso. Rev Neurol 2008; 46(7): 411-415.
5. Jesús A. Pérez-garcía. Germinoma intracraneal, 2casos en varones adolescentes. Rev Esp patol 2007; 40(4): 239-242.
6. Matsutani m, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Fumata N, et. Al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. J Neurosurg 1997; 86: 446-5.

# Metàstasi ganglionar tardana de carcinoma de cèl·lules renals papil·lar

**Ana Fernández Mármol; Lara Barragán Rubio; Patricia Lozano Martos; Salomé Martínez González.**

Hospital Universitari Joan XIII; Tarragona.

## Cas clínic

Home de 88 anys, amb antecedents de nefrectomia dreta radical fa 15 anys. Es realitza TAC de ronyó únic esquerre de control, on s'observen múltiples adenopaties peritoneals la més gran de 56mm. sobre la que es realitza PAAF transduodenal, mitjançant ecoendoscopia. S'envia Papanicolaou, Diff-Quik® i bloc cel·lular.

## Estudi citològic

Les extensions mostren fons hemàtic, amb abundant cel·lularitat disposada en grups papil·lars tridimensionals, que sovint presenten eixos fibroconectius (Fig. 1). Cel·lularitat monomorfa, de mida intermitja, amb nuclis ovals i rodons, cromatina fina, ocasionals fenedures i inclusions intranuclears (Fig. 2), amb nuclèol de mida petita, citoplasmes amplis i basòfils. Ocasionalment presenten hemosideròfags. No s'observa representació de parènquima ganglionar.

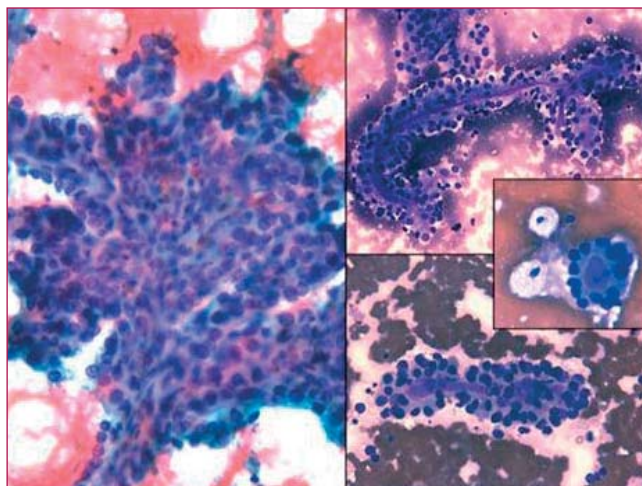


Figura 1. Papanicolaou i Diff-Quik® (20x).

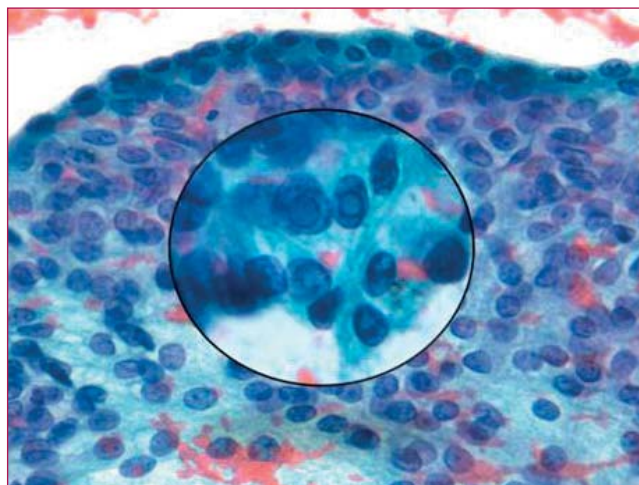


Figura 2. Papanicolaou (40x).

L'orientació diagnòstica és de: Positiu per a cèl·lules malignes. Compatible amb carcinoma de patró papil·lar.

Donat que es tracta d'una adenopatia, l'origen primari pot ser: Pulmonar, tiroïdal, renal o vesical. Es realitza l'estudi immunohistoquímic sobre el bloc cel·lular que mostra positivitat per a CK7, CD10, vimentina i racemasa i negativitat per a tiroglobulina, TTF1 i CD117 (Fig.3). Dades que amb les característiques morfològiques recolzen un origen primari renal.

S'emet el diagnòstic definitiu de: Positiu per a cèl·lules malignes. Compatible amb metàstasi de carcinoma papil·lar d'origen renal.

Es revisa la peça de nefrectomia prèvia. Les característiques morfològiques i immunohistoquímiques són semblants, tractant-se doncs d'un carcinoma renal papil·lar tipus 1.



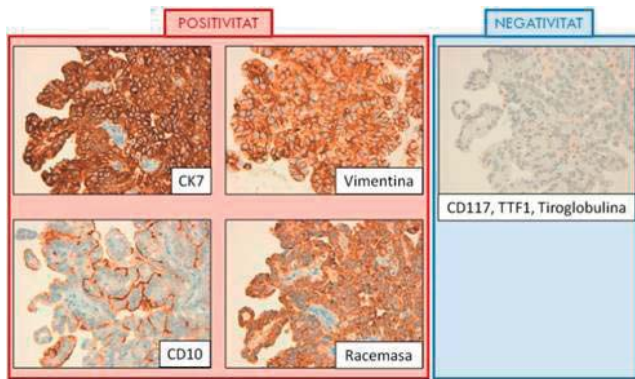


Figura 3.

### Discussió

El carcinoma de cèl·lules renals papil·lar (CCR) és el segon tumor més freqüent entre els carcinomes de cèl·lules renals, representant entre 11-15% d'ells. En el 50% del casos es presenta de forma asimptomàtica com a troballa casual, en pacients entre la 3a i 8a dècada de la vida, amb una major incidència entre la 6a i 7a dècada.

Segons la classificació de la OMS (2016) hi ha dos tipus:

- **Tipus 1:** És el més freqüent, de baix grau i amb millor pronòstic. Creixement papil·lar amb eixos fibroconectius envoltats d'una sola capa de cèl·lules monomorfs de mida petita o intermitja, nuclis rodons i ovals, ocasionalment poden presentar fenedures e inclusions intranuclears, petit nuclèol, citoplasmes més escassos i amfòfils. També podem trobar macròfags, hemosideròfags, hemosiderina a l'interior dels citoplasmes de les cèl·lules tumorals i cossos de psammoma. Estudis moleculars caracteritzen el tipus 1 per una trisomia del cromosoma 7, del 17, així com per una pèrdua del cromosoma Y. També en CCRP hereditaris trobem mutacions activadores del oncogen MET.
- **Tipus 2:** Alt grau i de pitjor pronòstic. Creixement papil·lar més heterogeni, amb eixos fibroconectius envoltats de cèl·lules que es disposen amb superposició i pseudoestratificació, presentant nuclis rodons amb anisonucleosi i major grau nuclear, nuclèol prominent, citoplasmes amplis i eosinòfils.

El tractament dependrà del estadiatge del tumor, des d'una nefrectomia parcial o radical,

fins combinant-ho amb radioteràpia o d'altres tractaments sistèmics com immunoteràpia, etc.

El CCRP presenta una supervivència global als 5 anys, del 49 al 84% dels casos. En els casos de recurrència tumoral, el 85% apareixen a l'interval de 3 anys després de la postnefrectomia. També s'han descrit casos d'aparició de metastasi després de 10 anys de la cirurgia radical, com va ser el del nostre cas. Afecten en major proporció a ganglis limfàtics regionals i tenen baix potencial de invasió vascular i metastàtica.

### Conclusions

Centrant-nos en el nostre cas, es tracta d'un comportament de CCRP tipus 1, metastatitzant als 15 anys de la cirurgia radical i de tots aquest anys lliure de la malaltia. Aquest casos són poc freqüents però n'hi ha descrits a la literatura. La correlació cito-histològica junt amb l'estudi d'immunohistoquímica ens ajuda al diagnòstic definitiu de la lesió, sent essencial l'obtenció del bloc cel·lular per a establir l'origen primari.

El pacient continua viu amb malaltia després de 4 anys del diagnòstic citològic i fins a l'actualitat no se li ha realitzat cap més tractament, excepte els controls rutinaris, donada la seva avançada edat.

### Bibliografia

1. Shen S.S, Ro J.Y. Histologic diagnosis of renal mass biopsy. Arch Pathol Lab Med 2019;143:705-710.
2. Akhtar M., Al-Bozom I.A, Hussain T.A. Papillary renal cell carcinoma (PRCC): An update. Adv anat pathol 2019;26:124-132.
3. Zhao J, Eyzaguirre E. Clear cell papillary renal cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2019;143:1154-1158.
4. Moch H, Humphrey P.A, Ulbright T. M, Reuter V.E. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2016.
5. Gutiérrez Olivares V. M, González Torres L.M, Hunter Cuartas G, Niebles De la Hoz M. C. Perfil inmunohistoquímico de los tumores de células renales. Rev. Esp. Patología. 2019;52(4):214-221.

# Carcinoma de cèl·lules de Merkel inguinal sense primari cutani

**Ramon Bosch Príncipe; Bàrbara Tomás Arasa; Maria del Mar Barberà Marro; Beatriu Domenech Grau; Maria Teresa Salvadó Usach; Natalia Navas García.**  
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; Tortosa.

## Història clínica

Dona de 82 anys, sense antecedents d'interès, que fa un any nota petita tumoració inguinal dreta, sense febre ni dolor associat i des de fa 3-4 mesos li creix. No astènia ni anorèxia ni pèrdua de pes.

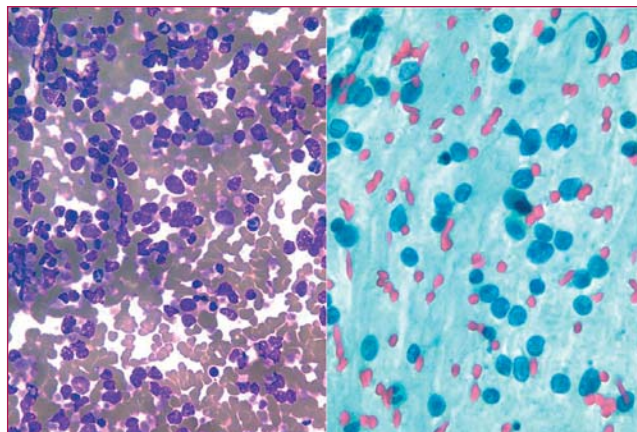
ECO abdominal i TAC pèlvic: Gran massa sòlida inguinofemoral dreta, d'aspecte tumoral, de 90x68x120 mm (TxAPxL), localitzada en teixit gras subcutani, anterior a paquet vascular i muscular, mantenint ampli contacte amb el múscul sartori. No adenopaties pèlviques ni abdominals ni anomalies addicionals. Es realitza PAAF de la massa inguinal dreta.

## Estudi citològic de material de PAAF

Extensions citològiques amb fons hemàtic i sense cossos limfoglandulars i amb abundants cèl·lules tumorals «blaves i rodones», petites, (soltas) aïllades o formant petits grups poc cohesius, sense imatges rosetoides ni materials extracel·lulars. Citoplasma nul o escàs, sense vacuolitzacions. Nuclis ovals o arrodonits, amb emmottllaments, cromatina fina i sense nuclèols (Figura 1). Bloc cel·lular amb idèntica morfologia (cèl·lules blaves, rodones i petites) amb IHQ positiva a CKAE1-AE3, CK20 (en punt paranuclear), neurofilaments (en punt paranuclear), CD56, Cromogranina, Sinaptofisina i CM2B4 (Merkel o MCpyV large T-antigen; nuclear, en el 100%) i negativitat a TTF1, CDX2 i CK7 (Figura 2).

## Diagnòstic citològic

PAAF de regió inguinal dreta, estudi citològic:  
CARCINOMA NEUROENDOCRÍ D'ALT GRAU, DE TIPUS CARCINOMA DE CÈL·LULES DE MERKEL.



**Figura 1.** Diff-Quik®, neoplàsia maligna de cèl·lula petita i rodona, amb fons sense cossos limfoglandulars i amb cèl·lules tumorals sense citoplasma i amb emmottllaments nuclears. Papanicolaou, neoplàsia maligna de cèl·lula petita i rodona, de nuclis arrodonits o ovalats, de cromatina fina i sense nuclèol.

## Estudis posteriors a PAAF

Interconsulta al dermatòleg: Absència de lesions cutànies.

Es practicà BAG de la massa inguinal dreta.

## Estudi histològic de BAG

Idèntica morfologia a la descrita a la citologia, de neoplàsia maligna de cèl·lula petita i rodona amb intensa apoptosi i sense formacions rosetoides ni materials extracel·lulars. La IHQ mostra:

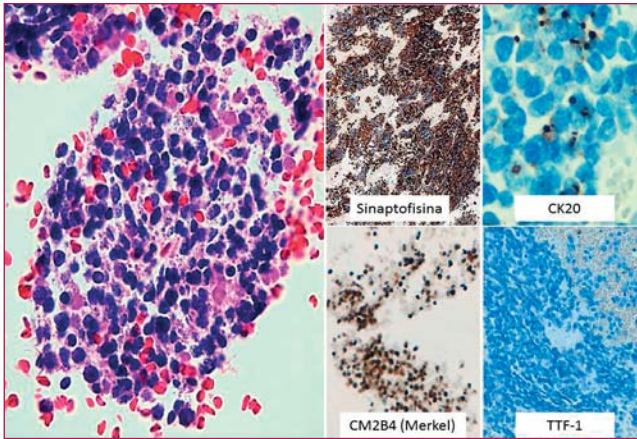
1. Positivitat a CD56, sinaptofisina, cromogranina i CKAE1-AE3,
2. Positivitat en punt perinuclear a CK20 i neurofilaments,
3. Positivitat nuclear en el 100% de cèl·lules tumorals a CM2B4 (MCpyV large T-antigen) i a PAX5,

4. Negativitat al TTF1, CK7, CDX2 i CD45.
5. PD-L1 (22C3) amb positivitat en un 7% cèl·lules tumorals (patró perifèric) i positivitat aïllada en cèl·lules inflamatòries peritumorals en un 5%.

**Diagnòstic histològic de la BAG:**

Parts toves inguinals dretes; biòpsia BAG de massa tumoral:

CARCINOMA NEUROENDOCRÍ D'ALT GRAU DE TIPUS CARCINOMA DE CÈL·LULES DE MERKEL.



**Figura 2.** Bloc cel·lular amb neoplàsia maligna de cèl·lula petita i rodona. IHQ: positivitat sinaptofisina, CK20 i Merkel i negativitat a TTF1.

**Tractament i seguiment**

Es va desestimar la cirurgia (per grandària tumoral i proximitat a vasos) i es tractà únicament amb radioteràpia (45 Gy). Es produí una progressió ganglionar (retroperitoneal amb afectació d'urèters i insuficiència renal) i a parts toves peritumorals (paret abdominal anterolateral, lumbosacra i glútia dretes). La pacient va passar a cures pal·liatives 5 mesos després del diagnòstic histològic.

**Comentaris**

El Carcinoma de Cèl·lules de Merkel (CCM) és un carcinoma indiferenciat de cèl·lules blaves i rodones de la pell amb troballes de carcinoma neuroendocrí d'alt grau (CNE) que es presenta clínicament, en un 85% dels casos, com una lesió cutània eritematosa i nodular, acompanyada o no d'afectació dels ganglis regionals que afecta àrees freqüentment fotoexposades de gent gran (>70 a.) i/o immunodeprimits i associada a presència intranuclear del poliomavirus del Carcinoma de

cèl·lules de Merkel en un 80% dels CCM. En el 15% dels casos restants, el CCM es presenta com un tumor en un territori ganglionar limfàtic aïllat i sense primari cutani conegut<sup>1</sup> i llavors l'anomenen com CCM ganglionar sense primari cutani (CCMG\_SPC). Els CCMG\_SPC afecten quasi exclusivament als ganglis inguinals i només s'han descrit alguns casos en els ganglis parotidis.

Les troballes citològiques de la PAAF del CCM són les que hem descrit en aquest cas i aquestes ja han estat extensament discutides prèviament en un cas de metastasi ganglionar d'un CCM primari cutani presentat a la sessió de citotècnics del 2019<sup>2</sup>. En un context clinicomorfològic adequat de sospita de CCM, per al diagnòstic definitiu d'aquest es precisa d'una confirmació amb IQH mitjançant la positivitat a CK20 i la negativitat a TTF-1; això permet diferenciar-lo de les metastasis de CNE extracutànies (CNE\_EC) (Veure Taula 1). De totes formes, en un 10% dels CCM, s'expressa TTF-1 i/o falta l'expressió de CK20 i, d'altra banda, s'ha observat l'expressió de CK20 en altres CNE\_EC, el que dificulta el diagnòstic diferencial entre CCM i CNE\_EC.

S'han dissenyat els criteris ELECTHIP<sup>3</sup> per al diagnòstic dels CCMG\_SPC; tots els pacients amb CCMG\_SPC haurien de tenir  $\geq 5$  criteris entre els de la següent llista, mentre que aquells amb NEC\_EC haurien de tenir valors  $< 3$ :

1. «Elderly»:  $\geq 70$ a.;
2. Localització: Inguinal o parotídia;
3. Extensió limitada a àrea de gangli limfàtic;
4. CK20 positiva;
5. TTF-1 negativa;
6. Histologia de carcinoma de cèl·lula petita;
7. Poliomavirus present.

Més recentment s'ha estudiat nous marcadors i s'ha trobat expressió en CCM de neurofilaments, ATOH1, SATB2, PAX5, TdT, CD99 i MUC1. De tots aquest marcadors només han mostrat una alta especificitat i una bona sensibilitat<sup>1</sup> per CCM:

- el SATB2,
- els neurofilaments i
- el CM2B4 (MCpyV large T-antigen)

Els neurofilaments amb patró de punt perinuclear presenten una sensibilitat per a CCM del 85% i el SATB2 del 74%.

## RODA DE CASOS

### Conclusions

1. Existeixen variants de CCM ganglionars sense primari cutani, com el cas que hem presentat.
2. Els CCMG\_SPC constitueixen un 15% de tots els CCM.
3. El seu patró immunohistoquímic és el dels CCM: queratines i marcadors neuroendocrins positius però amb CK20+ i TTF-1-.
4. Existeixen variants de CCM amb patró IHQ diferent (CK20- i/o TTF-1+) i també CNE\_EC amb CK20+ que poden dificultar el diagnòstic diferencial entre aquestes dues entitats.
5. Recentment s'han descrit una sèrie criteris clinicopatològics que permeten identificar els CCMG-SPC (Criteris ELECTHIP)
6. Han aparegut nous marcadors que poden ajudar en el dd amb CNE\_EC (SATB2, neurofilaments i CM2B4). ■

Tumor	CK20	CK7	NSE	NFP	S100	LCA	CD99	TTF1
CCM	<b>90%</b>	pocs casos	80%	50%	0%	0%	19% Cit	*
CCP	3%	40%	64%	0%	0%	0%	12% Cit	<b>91%</b>
Limfoma	0%	0%	11%	0%	6%	98%	7%	
PNET / S. Ewing			50%	19%	50%	0%	<b>92% Mem</b>	
Melanoma	0%	0%	71%	0%	<b>97%</b>	0%	8%	0%

**Taula 1.** Diagnòstic diferencial immunohistoquímic entre CCM i altres tumors de cèl·lula petita i rodona. \*Excepcionalment positiu focal; CCM: Carcinoma de cèl·lules de Merkel; CCP: Carcinoma de cèl·lula petita; Cit: Tinció citoplàsmica; Mem: tinció de membrana citoplàsmica

### Bibliografia

1. Kervarrec T, Tallet A, Miquelstorena-Standley E, et al. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol.* 2019;32(4):499-510.
2. Parra C, Buscà A, Fantova MJ, Muns R. Carcinoma de Cèl·lules de Merkel. *Citopat.cat.* 2019;55-57.
3. Kervarrec T, Zaragoza J, Gaboriaud P, et al. Differentiating Merkel cell carcinoma of lymph nodes without a detectable primary skin tumor from other metastatic neuroendocrine carcinomas: The ELECTHIP criteria. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):964-972.e3.

# Citologia dels tumors basaloides de glàndula salival: a propòsit d'un cas

**Nadía Espejo-Herrera; Montse Gomà; Eider Rodiño; Alexandra Matrero; Isabel Catalá.**

Department de Patologia, Hospital Universitari de Bellvitge IDIBELL;  
L'Hospitalet de Llobregat Barcelona.

## Introducció

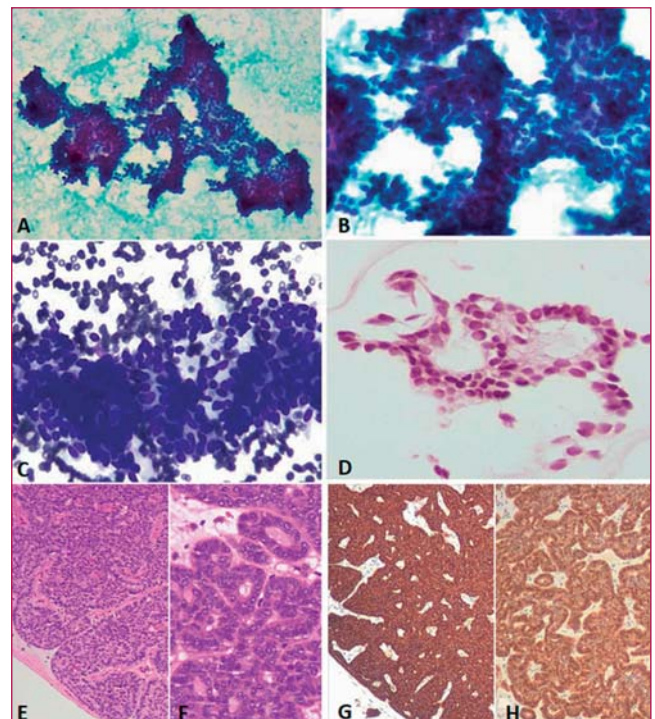
El grup de tumors basaloides monomòrfics de la glàndula salival inclou entitats benignes com l'adenoma de cèl·lules basals (ACB) o l'adenoma canalicular (AC) i també malignes, com el carcinoma adenoide quístic (CAQ). És important diferenciar aquest últim dels altres tumors basaloides, donada la implicació terapèutica i pronòstica<sup>1</sup>. L'estudi citològic contribueix amb informació rellevant per al diagnòstic diferencial d'aquestes lesions, tal com volem il·lustrar amb aquest cas.

## Resum clínic

Es tracta d'un home de 74 anys sense antecedents patològics rellevants, que va adreçar-se a consulta amb una lesió nodular, endurida, no dolorosa, de tres mesos d'evolució, localitzada al fons vestibular del primer quadrant de la cavitat oral. El TC cranial va mostrar una lesió nodular de 24 mm de diàmetre major, amb un centre hipodens, localitzada a l'espai bucal dret, en contacte amb el múscul masseter, sense signes d'infiltració òssia. Es va orientar com a tumor primari de glàndula salival o metàstasi, i es va realitzar una PAAF guiada per TC per a estudi citològic de la lesió.

Les extensions mostraven un fons hemàtic amb escassos limfòcits i moderada cel·lularitat epitelial, disposada en plaques, en les que s'intuïa la formació d'estructures tubulars confluents. Les cèl·lules eren petites, monomòrfiques, cúbiques-cilíndriques, amb alta relació nucli-citoplasma, nuclis ovalats, membrana nuclear llisa i certa hiper cromàsia. No presentaven nuclèol evident. No s'observava material metacromàtic extracel·lular, ni de membrana

basal. El bloc cel·lular contenia material escàs, poc representatiu, per tant no es va realitzar cap estudi immunocitoquímic (ICQ) (Figura 1A-D). El cas es va orientar com a tumor primari de glàndula salival de morfologia basaloides, categoria neoplàsia SUMP (Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential) del sistema Milà, i es va recomanar exèresi per estudi histològic de la lesió íntegra.



**Figura 1:** Extensions de la PAAF i preparacions histològiques de la peça quirúrgica. A: Extensions amb cel·lularitat epitelial disposada en plaques (PAP 100x). B: Cèl·lules basaloides no atípiques que formen estructures tubulars (PAP 400x). C: Diff-Quik® 400x. D: Bloc cel·lular (HE). E-F: Peça de resecció del tumor (HE). G-H: Tincions immunohistoquímiques realitzades a la peça quirúrgica CKAE1/AE3 i S100.

## RODA DE CASOS

La peça quirúrgica mostrava una lesió nodular de 26 mm, ben delimitada, no encapsulada. Histològicament s'observava una proliferació epitelial, amb estructures tubulars revestides per un epiteli cúbic sense atípia, amb les característiques cel·lulars ja esmentades a les extensions. No van identificar-se cap mitosi, ni necrosi, ni invasió vascular, ni perineural. No es va observar estroma condromixoïde, ni material de membrana basal (Figura 1E-F).

### Diagnòstic final

Adenoma canalicular.

### Discussió

Presentem el cas d'un home de 74 anys, amb una tumoració de cavitat oral, sospitosa de carcinoma, que a l'estudi citològic va ser orientada com a tumor primari de glàndula salival de característiques basaloides amb potencial maligne indeterminat, més probablement un AC, sense poder descartar altres tumors malignes com el CAQ.

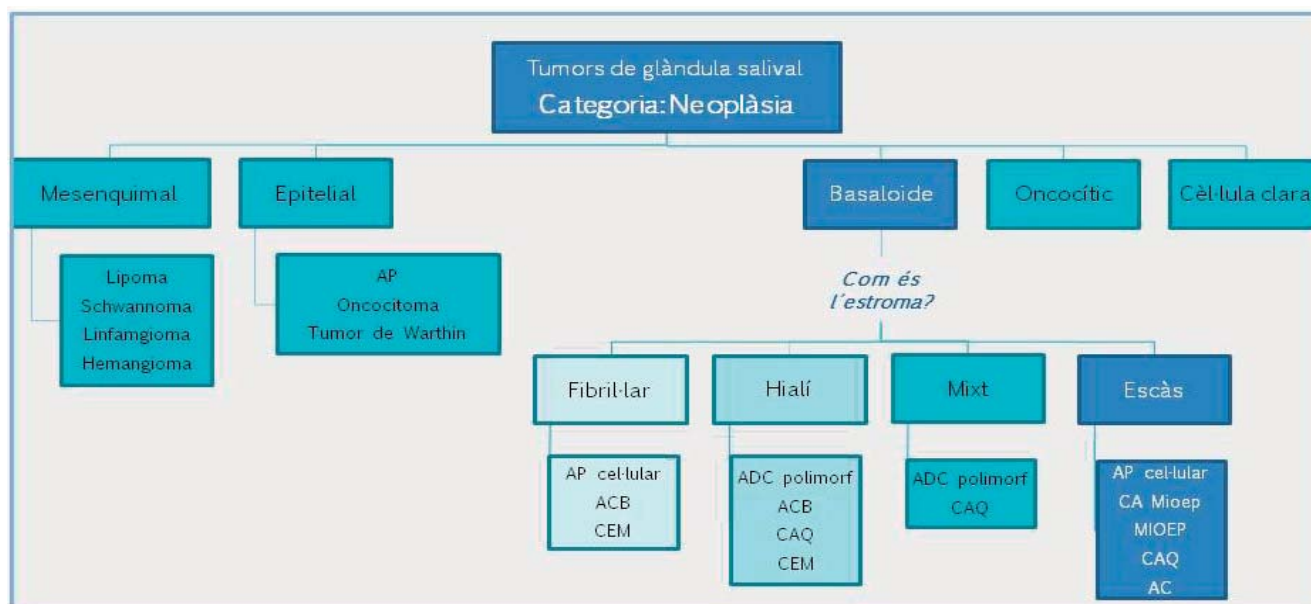
L'AC és un tumor primari de glàndula salival, poc freqüent (1% del tumors primaris), que afecta més sovint a dones, i sobretot a les glàndules salivals menors, com les del llavi superior, i pot ser multifocal<sup>2</sup>. L'AC és benigne i tant la malignització, com la tasa de recurrència post-exèresi son molt baixes<sup>1</sup>.

Els diagnòstics diferencials citològics més importants de l'AC inclouen: l'adenoma de cèl·lules basals (ACB), l'adenoma pleomorf (AP), l'adenoma de ducte estriat (ADE) i el carcinoma adenoide quístic (CAQ)<sup>3</sup> (Figura 2). Tant l'AC, l'ACB, com l'ADE son tumors monomòrfics<sup>4</sup> i tots poden presentar cèl·lules petites, blaves i uniformes. Distingir aquests tumors pot ser difícil en l'estudi citològic, però s'ha de tenir en compte que l'ADE i l'ACB són més freqüents a la paròtide i que l'ACB presenta doble població cel·lular (luminal i adluminal), identificable en la citologia. L'AC presenta estroma col·lagen escàs, fet que permet diferenciar-lo de l'AP, que té un estroma condromixoïde característic. La distinció entre aquests tumors benignes té poca

rellevància terapèutica, donat que el tractament definitiu en tots els casos és l'exèresi quirúrgica i el risc de recurrència és molt baix. Al contrari, la distinció amb el CAQ és molt important des del punt de vista pronòstic, ja que el CAQ té alt risc de metastasi a distància i de recurrència<sup>5-6</sup>. Morfològicament, el CAQ sol presentar esfèrules de material de membrana basal, que no es troben en l'AC. La varietat sòlida del CAQ pot ser més difícil de diferenciar del AC, ja que també presenta cèl·lules petites, amb alta relació nucli-citoplasma, però els nuclis son més irregulars, hiper Cromàtics, angulats, amb nuclèol evident, característiques absents a l'AC.

L'estudi ICQ té limitada utilitat en el diagnòstic diferencial de l'AC amb altres tumors<sup>7</sup>. La positivitat per a S100, citoqueratina d'ampli espectre (Figura 1G-H) i CD117 no permeten distingir-lo de l'ACB, ni de l'ADE, ni del CAQ. Al contrari, la negativitat per a p63, p40, actina de múscul llis i calponina, pot ajudar a distingir-lo de l'AP, que mostra positivitat per aquestes immunotincions en les cèl·lules adluminals.

En conclusió, l'estudi citopatològic detallat aporta una adequada orientació diagnòstica dels tumors primaris de glàndula salival. La valoració morfològica continua sent la més contributiva en el diagnòstic diferencial entre l'AC i altres tumors de glàndula salival malignes i de pitjor pronòstic. ■



**Figura 2.** Algorisme diagnòstic de les neoplàsies de glàndula salival (segons el sistema Milà). AP: adenoma pleomorf, ACB: adenoma de cèl·lules basals, CEM: carcinoma epimioepitelial, ADC polimorf: adenocarcinoma polimorf, CAQ: carcinoma adenoide quístic, CA Mioep: carcinoma mioepitelial, MIOEP: mioepitelioma, AC: adenoma canalicular. (Basat en el text de: Baloch Z, Fadda G, Firat P, et al. Neoplasm. In W.C. Faquin et al. (eds.), The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Springer International Publishing; 2018. p. 55-83).

### Bibliografia

1. Seethala R. Basaloid/blue salivary gland tumors. *Modern Pathology* 2017; 30: S84-S95. DOI: 10.1038/modpathol.2016.190
2. Samar ME, Avila RE, Fonseca IB, Anderson W, Fonseca GM, Cantin M. Multifocal canalicular adenoma of the minor labial salivary glands. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(11):8205-8210. PMID: 25550873; PMCID: PMC4270591.
3. Baloch Z, Fadda G, Firat P, et al. Neoplasm. In W.C. Faquin et al. (eds.), *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology*. Springer International Publishing; 2018. p. 55-83.
4. Kaira V, Verma R, Aggarwal A. Canalicular adenoma of parotid: A cytology diagnosis and review of literature. *Head Neck Oncol* 2014; 6(4): 32. DOI: 10.4103/cjhr.cjhr\_101\_17
5. Thompson L. Canalicular adenoma. In Thompson L, Wening BM (eds.), *Diagnostic Pathology: Head and Neck 2nd Edition*. Elsevier; 2016. p. 488-489.
6. Nelson B, Thompson L. Adenoid Cystic Carcinoma. In Thompson L, Wening BM (eds.), *Diagnostic Pathology: Head and Neck 2nd Edition*. Elsevier; 2016. p. 518-525.
7. Thompson L, Bauer JL, Chiosea S, McHugh JB, Seethala RR, Miettinen M, Müller S. Canalicular Adenoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis of 67 Cases with a Review of the Literature. *Head and Neck Pathol* 2015; 9:181-195. DOI: 10.1007/s12105-014-0560-6

# Troballa inusual en papanicolaou cervico-vaginal

**R. Muns; MJ Fantova; C Parra; A Buscà.**  
Hospital de Mataró.

## Introducció

Dona de 31 anys amb antecedents de conització cervical per lesió escamosa intraepitelial d'alt grau (H-SIL) amb marges de resecció lliures de lesió, fa 10 anys. Controls habituals posteriors normals. La mostra citològica correspon al control actual.

## Troballes citològiques

L'extensió citològica mostra un frotis tròfic amb presència de flora mixta i algunes cèl·lules de metaplàsia escamosa. Crida l'atenció la presència de nombroses cèl·lules freqüentment agrupades que mostren citoplasmes ocupats en la major part per una inclusió hialina eosinofílica corresponent a cossos de Molluscum contagiosum.

## Diagnòstic citològic

Frotis tròfic  
Flora mixta  
Presència de cossos molluscoides (Molluscum contagiosum).

## Discussió

Els cossos molluscoides són la expressió d'una infecció per un DNA-virus de la família dels poxvirus. Es tracta d'una infecció altament contagiosa però auto limitada. L'afectació del tracte genital femení és molt infreqüent i les cèl·lules infectades poden detectar-se a les extensions citològiques en forma d'una inclusió intracitoplasmàtica que pot ser eosinofílica o basofílica i desplaça el nucli a la perifèria (cossos molluscoides de Henderson-Paterson). Les extensions no solen acompanyar-se de component inflamatori, excepte si la lesió

està secundàriament infectada. Freqüentment aquestes cèl·lules es presenten a les extensions cervico-vaginals per contaminació de la pell genital.

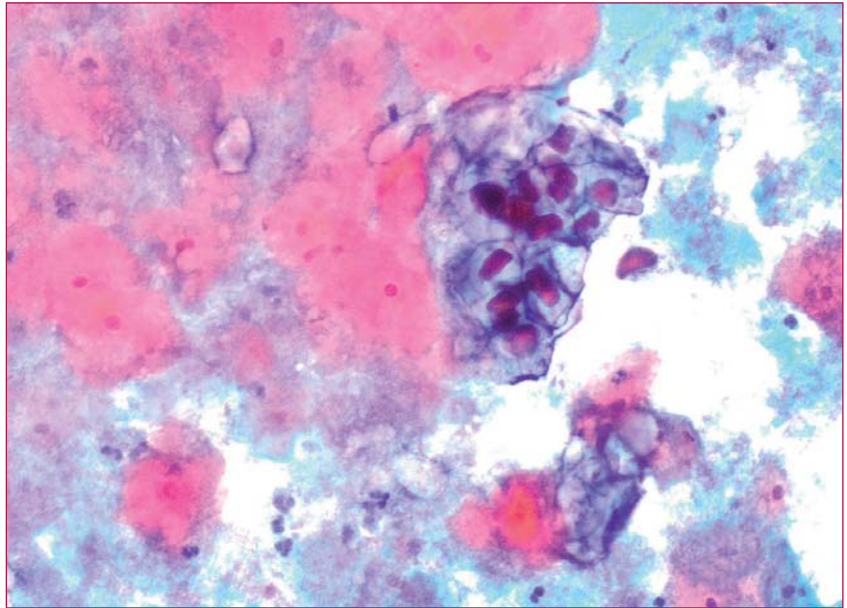
El diagnòstic de Molluscum contagiosum es pot fer per les troballes citològiques característiques, encara que també es pot aplicar la microscopia electrònica per identificar partícules víriques o tècniques moleculars (PCR).

Diagnòstic diferencial:

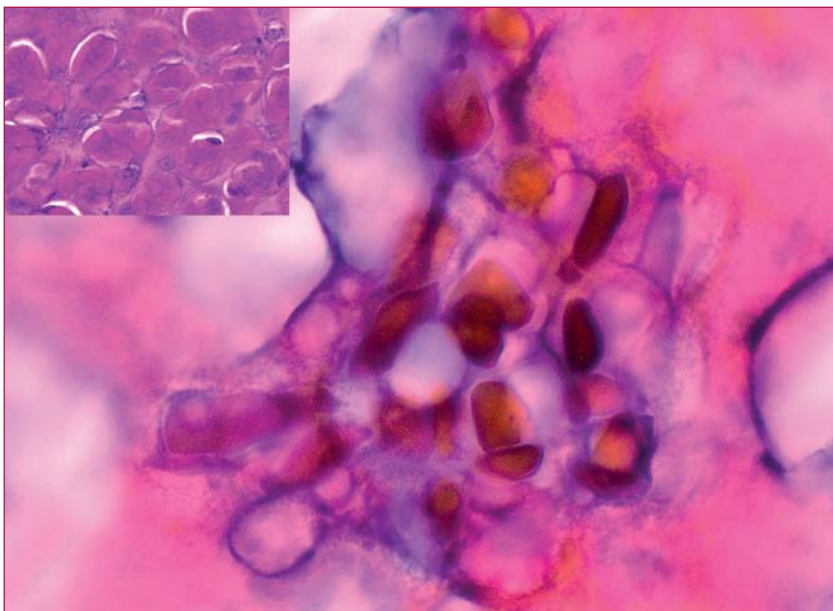
- Infeccions víriques com citomegalovirus (CMV) i herpes simplex (HSV). Les inclusions víriques de CMV són intranuclears i les de HSV consisteixen en cèl·lules multinucleades amb nuclis emmotllats i cromatina en vidre desllustrat.
- Cèl·lules naviculars glucogenitzades.
- Cèl·lules neoplàsiques: carcinomes de cèl·lules en «anell de segell»
- Schistosomes.
- Cèl·lules vegetals: Cèl·lules ovoides o poligonals de diferents formes i mides. Són degudes a contaminació per rentats vaginals, cremes lubricants i pessaris.

Encara que la citologia cervico-vaginal és un mètode de screening efectiu per la detecció de lesions de displàsia i de càncer de coll uterí, de vegades es detecten algunes troballes inusuals, no neoplàsiques, com processos infecciosos. ■





**Figura 1.** Inclusions eosinofíliques citoplasmàtiques (Papanicolaou 100x).



**Figura 2.** Cossos Molluscoides (Papanicolaou 400x) Cantonada superior (HE 400x)

### Bibliografia

1. Buckley K, Li Z. Corpora amylacea and Molluscum contagiosum on a cervical PAP smear. *DiagnCytopathol* 2016;45(2):179-181
2. Khalbuss W, Michelow P, Benedict C, Monaco S, Pantanowitz L. Cytomorphology of unusual infectious entities in the PAP test. *Cytojournal* 2012; 9:15
3. Rivasi F, Tosi G, Ruozi B, Curatola C. Vegetable cells in Papanicolaou-stained cervical smears. *DiagnCytopathol* 2006; 34(1): 45-49

# Carcinoma indiferenciat anaplàstic de pàncrees

**F. García; O. Gibert; X. Tarroch; M.L. Surrallés; X. Morlius; C. González; C. Báez.**  
 Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa.

## Introducció

El carcinoma indiferenciat de pàncrees de tipus anaplàstic (també conegut com carcinoma de cèl·lules gegants, carcinoma anaplàstic, carcinoma pleomòrfic de cèl·lula gran) és un subtipus poc freqüent de l'adenocarcinoma ductal amb un pronòstic fatal: el temps de supervivència després del diagnòstic oscil·la entre els tres mesos i un any.

## Cas clínic

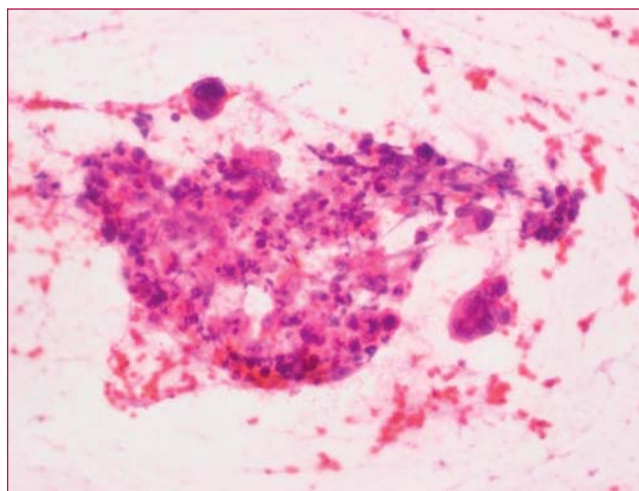
Home de 64 anys amb diabetes mellitus de tipus II visitat a Urgències per un dolor abdominal persistent irradiat cap a l'esquena i síndrome tòxica; el pacient refereix una pèrdua de pes de 10 Kg en 10 dies. La TAC toracoabdominal mostra una lesió de 72 mm de diàmetre màxim a la zona de cap-cos de pàncrees. El pacient es remet per eco-endoscòpia on s'observa una zona mal delimitada heterogènia de 55 x 40 mm a coll-cos de pàncrees, difícil de valorar com una massa sòlida, que infiltra l'artèria esplènica i el confluent mesentèric-portal, amb múltiples adenopaties peripancreàtiques i a nivell de l'hil hepàtic. En conjunt, les troballes suggereixen un procés maligne, més per la important afectació vascular que per les característiques de la massa.

Es practica una única punció-aspiració transgàstrica de la massa tumoral amb agulla de 22G que proporciona material per fer dues extensions (H-E ràpida i PAP) i per obtenir un bloc cel·lular.

## Troballes citològiques

Extensions de fons hemàtic amb abundant

cel·lularitat mononuclear de mida gran disposada de manera dehiscent juntament amb cèl·lules gegants multinucleades; totes presenten una relació nucli/citoplasma elevada amb nuclis grans pleomòrfics, cromatina granular i nuclèol prominent (Fig. 1, 2 i 3). S'observa també un infiltrat inflamatori polimorfonuclear.



**Figura 1.** Hematoxilina-eosina ràpida (20x).

Immunohistoquímica: Citoqueratines AE1-AE3 i 19, positives; CEA, positiu focalment; CD68 i MELAN-A negatives.

## Diagnòstic citològic

Cat. VI. Positiu per a malignitat.  
 Carcinoma indiferenciat (anaplàstic / pleomòrfic).

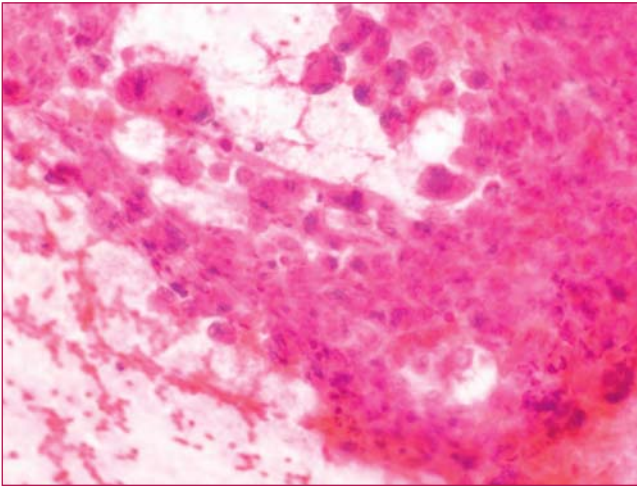


Figura 2. Hematoxilina-eosina ràpida (40x).

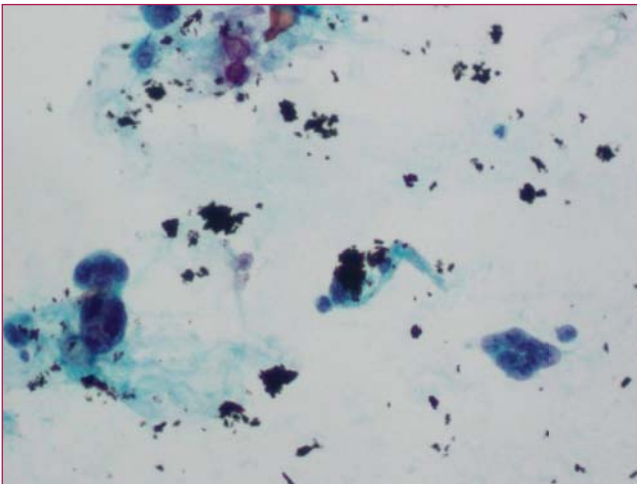


Figura 3. Papanicolaou (20x).

### Comentari

El carcinoma indiferenciat anaplàstic és un subtipus histològic poc freqüent de l'adenocarcinoma ductal de pàncrees que representa menys del 1% dels tumors pancreàtics i mostra un comportament més agresiú que l'adenocarcinoma, amb un creixement més ràpid i amb un pronòstic pitjor; freqüentment es diagnostica en un estadi avançat, quan el tumor ja és voluminós i afecta els òrgans adjacents. El rang d'edat d'aparició varia entre els 25 i els 96 anys (mitjana: 63 anys), mostra un clar predomini masculí (3:1) i els pacients poden presentar una clínica de dolor abdominal i dorsal, fatiga, pèrdua de pes i, rarament, icterícia.

Macroscòpicament, el tumor pot presentar

àrees d'aspecte quístic per la necrosi (Fig. 4) i l'hemorràgia. A nivell microscòpic, presenta típicament un patró de creixement en plaques sense diferenciació glandular, tot i que pot presentar altres components, principalment adenocarcinoma ductal de pàncreas o, fins i tot, una diferenciació escamosa focal.

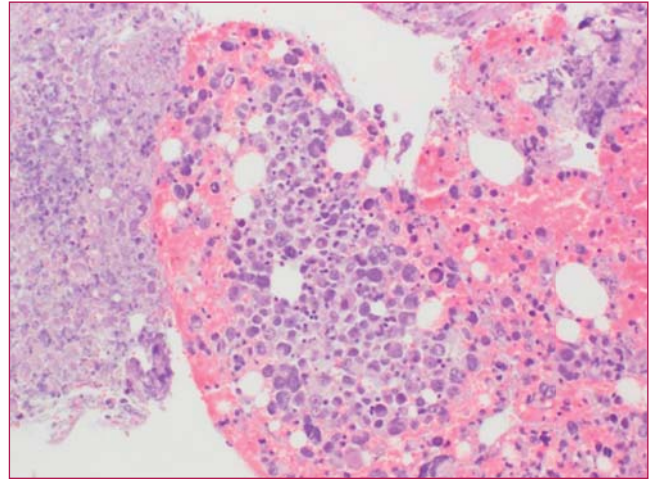


Figura 4. Hematoxilina-eosina (bloc cel·lular) (10x).

Les extensions citològiques mostren la presència d'abundants cèl·lules grans mononuclears pleomòrfiques poc cohesives juntament amb cèl·lules gegants multinucleades, totes elles amb nuclis amb marcada atípia. Pot haver-hi també cèl·lules fusiformes, nombroses mitosis i un infiltrat inflamatori polimorfonuclear amb imatges d'emperipolesi de leucòcits polimorfonuclears en el citoplasma de les cèl·lules tumorals.

Al diagnòstic diferencial s'ha de tenir en compte el carcinoma indiferenciat de cèl·lules gegants de tipus osteoclàstic (amb presència de cèl·lules gegants multinucleades sense atípia nuclear que mostren positivitat per marcadors histiocitaris i negativitat per marcadors de diferenciació epitelial, encara que poden contenir cèl·lules neoplàsiques a l'interior del seu citoplasma) i altres famílies tumorals: melanoma, sarcoma, limfoma, tumors de cèl·lules germinals pobrement diferenciats i tumors metastàtics. Les cèl·lules del carcinoma indiferenciat anaplàstic mostren positivitat per marcadors de diferenciació epitelial (citoqueratines) i són negatives per marcadors de sarcoma, de melanoma (S-100, HMB-45, MELAN-A), marcadors limfocitaris i histiocitaris (CD45, CD68) i de coriocarcinoma (beta-HCG). ■

### Bibliografia

1. Oymaci E, Yakan S, Yildirim M, et al. Anaplastic carcinoma of the pancreas: a rare clinical entity. *Cureus* [Internet]. 2017 Oct [Consultado Feb 2020]; 9(10): e1782. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles).
2. Okazaki M, Makino I, et al. A case report of anaplastic carcinoma of the pancreas with remarkable intraductal tumor growth into the main pancreatic duct. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21; 20(3): 852-6
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.1). <http://publications.iarc.fr/579>.
4. Chhieng, DC, Stelow, EB. Pancreatic cytopathology. New York: Springer; 2007. 197p. (Rosenthal DL, editor. *Essentials in Cytopathology Series*).
5. Lamps LW, et al. Diagnostic pathology. Hepatobiliary and pancreatic. 1st Edition. Amirsys Publishing, Inc; 2011.
6. Hruban Ralph H, et al. Tumors of the pancreas. Washington, DC; 2007. 422p. AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth Series. Fascicle 6.

# Histiocitosi de cèl·lules de Langerhans

**M Solórzano González; C Blázquez Mañá; D Olabarri Salazar; A Ferran Gibert; M Vidal Borrego; RB García-Chamón Brígido; N Combalia Soriano; MR Escoda Giralt.**

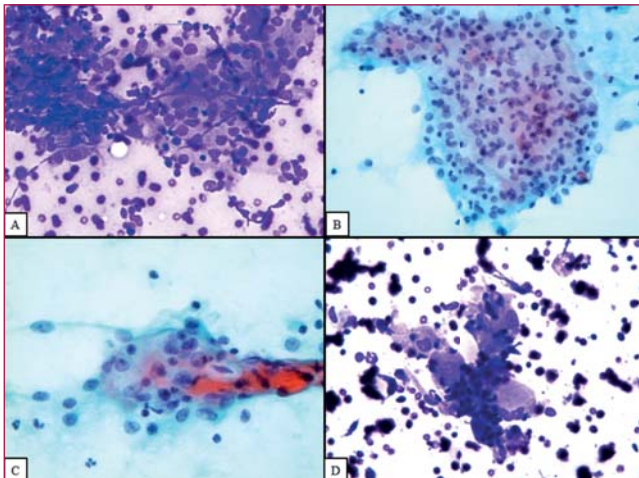
Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell

## Cas clínic

Dona de 78 anys amb antecedents de tiroïdectomia total per goll multinodular el 2012. Consulta per tumoració submaxil·lar dreta, mòbil, indurada, que sembla no dependre de la glàndula submaxil·lar. L'ecografia mostra lesió de 35 mm amb àrees quístiques sospitosa de correspondre a adenopatia patològica. Es realitza punció aspiració amb agulla fina.

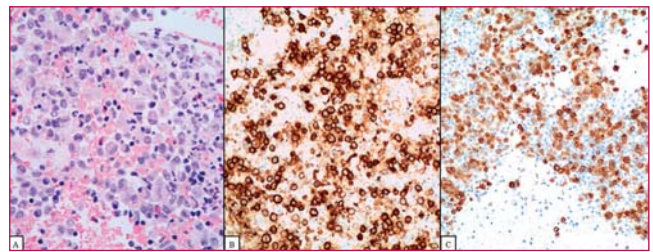
## Descripció citològica

Les extensions citològiques i el bloc cel·lular mostren abundant cel·lularitat (Figura 1A) constituïda per limfòcits, nombrosos histiòcits, sovint amb nucli indentat, amb fenedures, i alguns eosinòfils i cèl·lules plasmàtiques (Figura 1B, 1C, 1D).



**Figura 1.** Extensions citològiques: A. D-Q (33x), B. PAP (20x), C. PAP (40x), D. D-Q (40x).

A l'estudi immunohistoquímic els limfòcits són de fenotip B (CD20) i T (CD3), i es troben en relació a teixit limfoepitelial. Els histiòcits són positius per a CD68 i les cèl·lules amb el nucli indentat positives per a S-100, CD1a i Langerina (Figura 2).



**Figura 2.** Bloc cel·lular i estudi immunohistoquímic: A. H-E (20x), B. CD1a (20x), C. Langerina (20x).

Es diagnostica de compatible amb histiocitosi de cèl·lules de Langerhans, en relació a fragments de teixit limfoepitelial, i es recomana exèresi i estudi histològic de la lesió.

## Seguiment

Es realitza estudi d'extensió amb PET-TC que mostra hipermetabolisme a nivell d'adenopaties cervicals i en la porció posterior del cornet inferior esquerre amb afectació òssia del maxil·lar i paladar dur ipsilateral, així com petits nòduls pulmonars als lòbuls superiors. Posteriorment, es fa exèresi d'un gangli cervical esquerre i biòpsia de la lesió palatina, amb diagnòstic de metastasi de carcinoma escamós pobrament diferenciat amb histiocitosi de cèl·lules de Langerhans reactiva associada al gangli i amb confirmació de la lesió epitelial a la biòpsia de paladar. L'origen primari del carcinoma es planteja entre un carcinoma nasofaríngic o bé un carcinoma limfoepitelial sinonasal.

### Discussió.

La histiocitosi de cèl·lules de Langerhans és una malaltia rara, sent més freqüent en nens que en adults, estimant-se en aquests una incidència d'1-2 casos per milió. La seva presentació i curs clínic són molt variables. Pot afectar només a un òrgan o ser multiorgànica, i la seva evolució pot variar des de tenir una resolució espontània fins a una progressió multisistèmica. Els òrgans més freqüentment afectats són: os, pell, pulmó, ganglis limfàtics, fetge, melsa i inclús sistema nerviós

central. Es tracta d'una proliferació histiocítica amb una patogènia sobre la qual s'ha debatut si és de tipus reactiva o neoplàsica. S'ha descrit la seva relació amb altres neoplàsies, d'òrgans sòlids, com en el nostre cas, o bé hematològiques.

Citològicament es caracteritza per un fons inflamatori polimorf amb eosinòfils i la presència d'histiòcits aïllats o bé en petits grups discohesius, amb citoplasma ampli i nucli excèntric, sovint indentat i amb fenèdres. ■

### Bibliografia

1. Arber, Daniel A., Elias Campo, Nancy L. Harris, Elaine Sarkin Jaffe, and Leticia Quintanilla-Martinez. Hematopathology. 2nd Edition, 2017.
2. Ma J, Laird JH, Chau KW, Chelius MR, Lok BH, Yahalom J. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. Cancer Med. 2019;8(1):58-66.
3. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition, 2017.

# Tiroiditis, diagnóstico diferencial

**I. Roig Quilitis; J. Castro Crespo; J. Martínez Luque; C. Cano Sojo.**  
Servicio de Patología del Hospital de Terrassa.

## Caso clínico

Mujer de 33 años con nódulo tiroideo izquierdo 18mm de nueva aparición (TIRADS5). Se realiza PAAF con aguja de 23G ecoguiada.

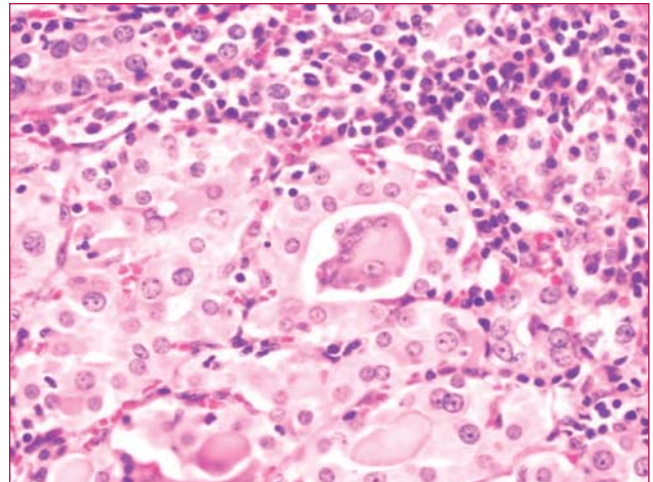
## Hallazgos citológicos

Se realiza una punción con aguja del nódulo tiroideo izquierdo obteniendo material para extendidos y bloque celular.

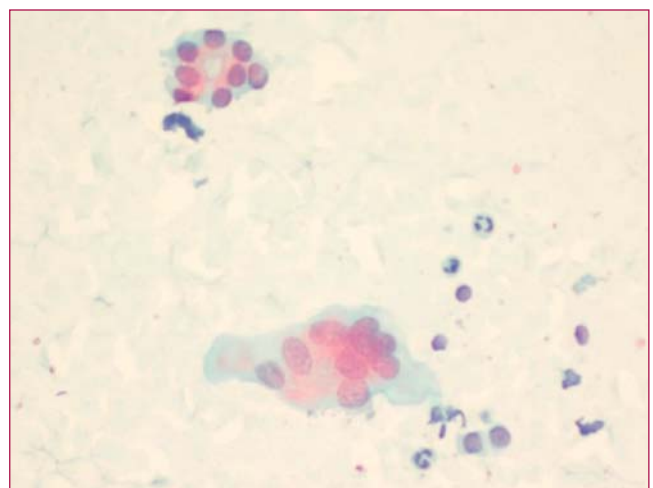
Los extendidos contienen células gigantes multinucleadas con aspecto epitelióide y celularidad folicular formando grupos de diferentes tamaños sin atipia. Estos presentan celularidad con relación núcleo-citoplasma aumentada, irregularidad nuclear, cromatina clara y ocasionales pseudoinclusiones, sobre un fondo hemático. Siendo el diagnóstico de la PAAF Bethesda IV, sugestivo de neoplasia folicular, con un comentario describiendo la posibilidad de una tiroiditis de Quervain.

Posteriormente se realiza hemitiroidectomía izquierda, donde encontramos un marcado infiltrado inflamatorio linfocitario con abundantes centros germinales alrededor de los folículos tiroideos que muestran frecuentes cambios oxifílicos, alternando con otros de aspecto atrófico. Se observan frecuentes células gigantes multinucleadas en el interior de los folículos. Presencia de alguna banda de tejido fibrótico. En conjunto se aprecia una tendencia a la nodularidad con la formación de un nódulo bien delimitado de 1,5cm. El tejido que conforma los nódulos es similar al resto del parénquima. No se observan criterios de malignidad.

El estudio inmunohistoquímico muestra positividad de las células gigantes multinucleadas para CD68. El componente linfocitario alterna positivities para CD3 y CD20.



**Figura 1.** Metaplasia oncocítica en relación a población linfoide y células gigantes multinucleadas en el interior de los folículos.



**Figura 2.** Grupo de células foliculares en relación a células gigantes multinucleadas.

## RODA DE CASOS

Diagnóstico: Tiroiditis crónica, compatible con tiroiditis de Hashimoto nodular

### Discusión

Se planteó un diagnóstico diferencial entre una tiroiditis de Hashimoto y una de Quervain dada la presencia de abundantes células gigantes multinucleadas en relación a células foliculares formando microfóliculos. No se evidenciaban células de Hürtle ni linfocitos en la citología, con lo que orientamos el diagnóstico a un Bethesda IV, sospecha de neoplasia folicular con un comentario especificando que no podíamos descartar una tiroiditis de Quervain. En el estudio histológico de la pieza pudimos observar que las

células gigantes se encontraban en el interior de los folículos, mientras que la población linfoide estaba presente en la mayor parte del tejido. Realizamos el panel inmunohistoquímico para confirmar la presencia de células gigantes. No se identificaron granulomas.

### Conclusión

Finalmente se realizó el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto por la alta cantidad de linfocitos y la presencia de células de Hürtle. La presencia de células gigantes en tiroiditis de Hashimoto ha sido descrita en algunos artículos, con lo que la presencia de éstas no descarta el diagnóstico. ■

### Bibliografía

1. Fine Needle Aspiration Cytology, Fourth edition, Elsevier Churchill Livingstone.
2. Fine Needle Aspiration Cytology, Third edition, Churchill Livingstone.
3. Koss' Diagnostic Cytology, Fifth edition, Volume I, Lippincott Williams & Wilkins.
4. Koss' Diagnostic Cytopatologic, Fifth edition, Volume II, Lippincott Williams & Wilkins.



# Metàstasi pulmonar de leiomiosarcoma de pelvis renal

**Clara Martí; Núria Pardo; Eva Fernández; Jordi Esquiús.**  
Hospital General de Granollers.

## Cas clínic

Home de 83 anys amb antecedents de nefrectomia dreta per leiomiosarcoma (T2N0M0) de pelvis renal i urèter al 2015.

Al 2017, en una TAC de control s'evidencien múltiples nòduls pulmonars bilaterals amb discreta activitat metabòlica, a excepció d'un intensament metabòlic al LSD, la biòpsia confirma que es tracta de metàstasi de leiomiosarcoma.

Per l'estat general i pluripatologies es valora com a pacient tributari de tractament simptomàtic.

A principis del 2019, ens arriba una mostra d'esput hemoptòic consistent en un material sòlid.

## Citologia

Extensions constituïdes per sang, polimorfonuclears neutròfils i escasses cèl·lules bronquials i escamoses sense atípia. S'observen abundants cèl·lules aïllades i en grups, mono, bi o multinucleades, amb nuclis de mides molt augmentades, irregulars, hiperromàtics i amb citoplasmes laxos. També s'observen cèl·lules fusiformes amb nuclis allargats.

CITOLOGIA COMPATIBLE AMB METÀSTASI DE LEIOMIOSARCOMA

## Discussió

El tumor més freqüent de la pelvis renal i l'urèter és el carcinoma urotelial. Els tumors no epitelials són molt poc freqüents

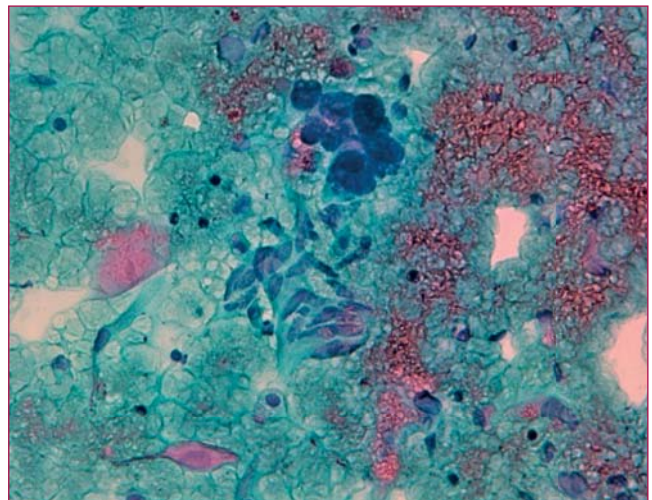


Figura 1. Papanicolaou 63X.

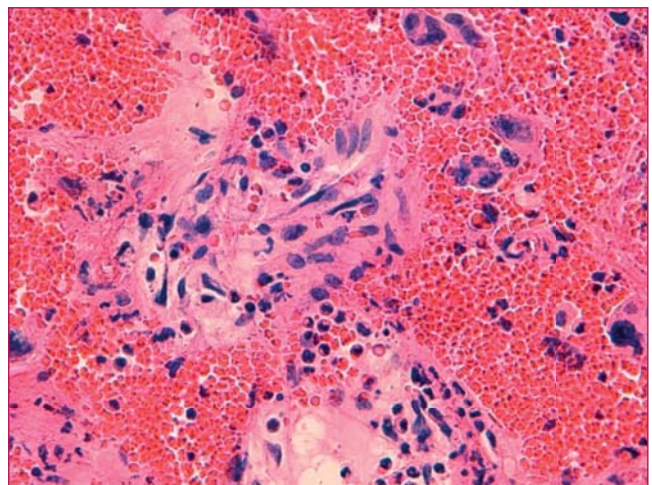


Figura 2. Bloc cel·lular 63X.

El leiomiosarcoma s'origina a nivell de la paret muscular de la pelvis renal o l'urèter i l'edat mitjana és de 65 anys.

## RODA DE CASOS

La nefrectomia radical és el tractament d'elecció i la QT i la RT estan recomanades en funció de l'agressivitat i el comportament del tumor.

Microscòpicament presenta cèl·lules fusiformes amb nuclis amb més o menys atípia, allargats i mitosis. Els tumors poden presentar cèl·lules epitelioides i més rarament pot ser tot el tumor íntegrament epitelioides.

L'estudi immunohistoquímic, en general o més freqüentment, mostra positivitat per vimentina, actina i desmina i negativitat per a les citoqueratines.

Els indicadors de malignitat són la necrosi, el pleomorfisme nuclear i les mitosis i l'examen histopatològic i d'immunohistoquímica són determinants pel seu diagnòstic i solen metastatitzar a pulmó, fetge i os. ■

### Bibliografia

1. Rosai, J: Surgical pathology. Tenth Edition
2. Moch H et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC. Lyon, 2016. 4th Edition.

# Tumor de glàndula salival menor?

**M. Sardà Roca; M.A. Verdaguer Autonell; M.J. Martínez Araque.**  
 Consorci Hospitalari de Vic.

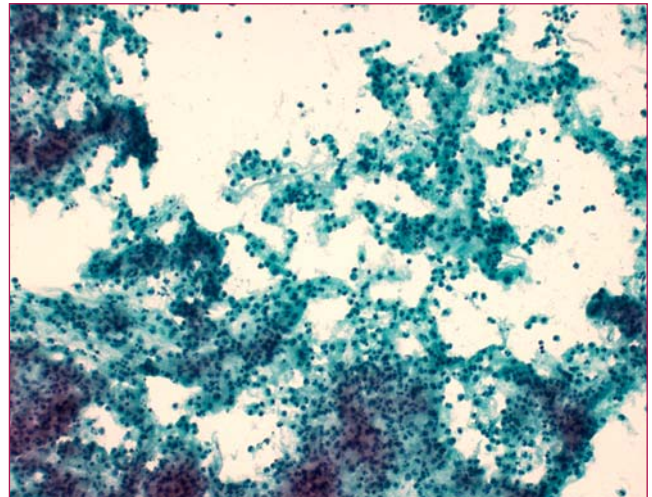
## Resum

Presentem el cas d'un home de 70 anys remés a cirurgia màxil·lofacial per exèresi de tumoració submucosa en llavi inferior. A l'estudi microscòpic corresponia amb una infecció subaguda supurativa per actinòmics en la glàndula salival menor.

## Cas clínic

Home de 70 anys amb antecedent de parotidectomia esquerra feia 10 anys (per causa desconeguda), remés al servei de cirurgia màxil·lofacial per valoració de lesió mucosa a llavi inferior de 2 mesos d'evolució. A l'exploració presentava massa tumoral submucosa no ulcerada, d'1,5 x 1 cm, compatible amb tumor de glàndula salival menor.

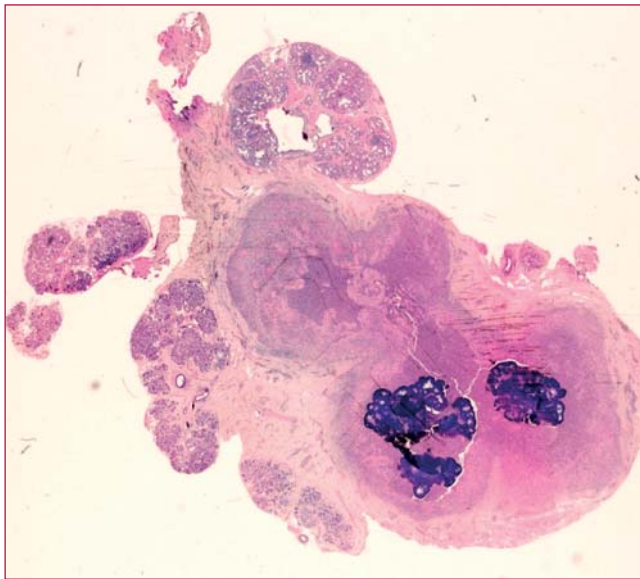
Es va realitzar PAAF, amb sortida de material mucós groguenc. A les extensions citològiques s'observava un fons amb detrits, leucòcits polimorfonuclears neutròfils i alguns histiòcits. En el bloc cel·lular a més s'identificaven colònies de gèrmens filamentosos corresponents amb actinòmics. Posteriorment es va fer exèresi quirúrgica de la massa tumoral. La peça mesurava 1,7 x 0,8 x 0,6 cm, era groguenca i al tall presentava àrees grisenques i zona central groga de consistència tova. A l'estudi histopatològic corresponia a teixit de glàndula salival menor no tumoral, amb inflamació crònica, atròfia i fibrosi, i abscessos al voltant de colònies d'actinòmics. En el seguiment no hi ha recidiva infecciosa.



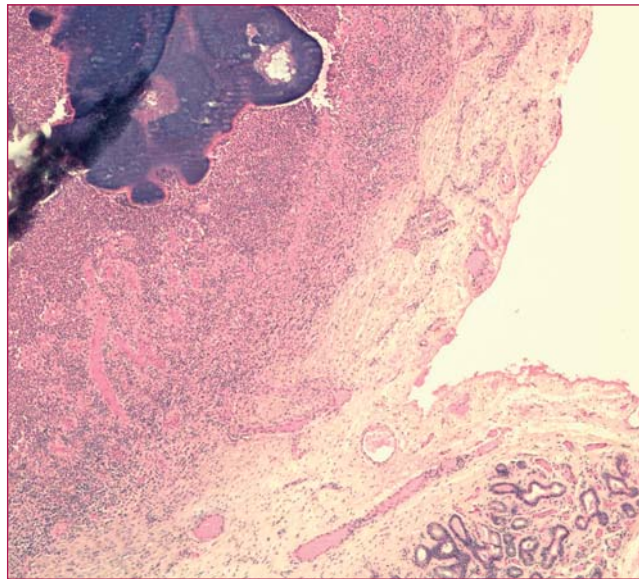
**Figura 1.** Extensió PAAF, PAP (20x).



**Figura 2.** Bloc cel·lular, H&E (4x).



**Figura 3.** Peça de resecció, H&E.



**Figura 4.** Peça de resecció, H&E (4x).

### Comentari

L'actinomicosi és una infecció supurativa subaguda o crònica causada pel gènere actinomicetes, bacteris gram positius que habitualment colonitzen la boca, l'aparell digestiu i el tracte genitourinari. La localització clínica més freqüent és la regió cervicofacial (50-70% dels casos), però la infecció primària de glàndula salival és rara. Sovint s'associa a deficient higiene dental o a infeccions odontogèniques. La forma de presentació és inespecífica, podent semblar altres processos infecciosos o no infecciosos, inclús tumors malignes. El cultiu microbiològic i/o la identificació del germen en l'examen microscòpic de les PAAF i peces de resecció, amb la imatge característica de grànuls amb bacteris filamentosos, permeten el diagnòstic correcte. ■

### Bibliografia

1. Alessa Aragao MD, John Beimer MD, et al. Splendore-Hoeppli phenomenon in a fine needle aspirate of cervicofacial actinomycosis. *Diagnostic Cytopathology*. 2019; 47: 238-243.
2. JinSeok Kang, HwanJun Choi, et al. Actinomycosis and Sialolithiasis in submandibular Gland. *Archcraniofac Surg*. 2015; 16 (1): 39-42.
3. Florent Valour, Agathe Sénéchal, et al. actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infection and Drug resistance*. 2014; 7: 183-197.

# Pneumònia lipoidea secundària a inhalació de querosè

**Lara Pijuan<sup>1</sup>; Karys Khilzi<sup>2</sup>; Albert Sánchez-Font<sup>2</sup>; Santiago Carbullanca<sup>3</sup>; Angel Gayete<sup>1</sup>; Eva Balcells<sup>2</sup>; Amparo Quiñonero<sup>1</sup>; Susana Calvo<sup>1</sup>; Jordina Santos<sup>1</sup>; Mònica Batista<sup>1</sup>; Tania Gonzalez<sup>1</sup>; Victor Curull<sup>2</sup>; Flavio Zuccarino<sup>3</sup>; Belén Lloveras<sup>1</sup>.**

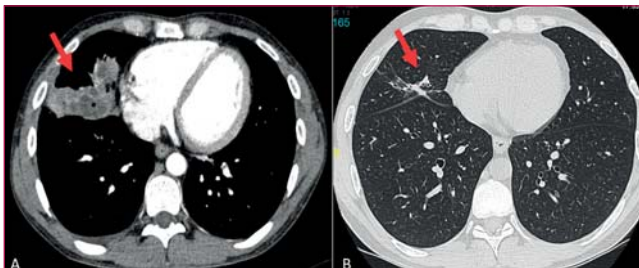
1. Servei d' Anatomia Patològica, 2. Neumologia, 3. Radiologia. Hospital del Mar- Parc de Salut Mar; Barcelona.

## Història clínica

Home de 36 anys, fumador actiu de 1-2 paquets/dia i consum de cànnabis nocturn (1 cig/dia). Treballa amb espectacles amb foc. Contacte amb pols i altres al·lèrgens.

Malaltia actual: acut per tos amb expectoració hemoptoica amb febre, tiritones i dolor pleurític. El dia anterior va inhalar querosè durant un espectacle (aspiració a l'apagar la torxa) i posteriorment comença amb tos que ha anat progressant fins al procés actual.

En la TC de tòrax s'observa una consolidació subtotal del lòbul mig amb centre hiopodens (atenuació grassa en algunes zones) (Figura 1).



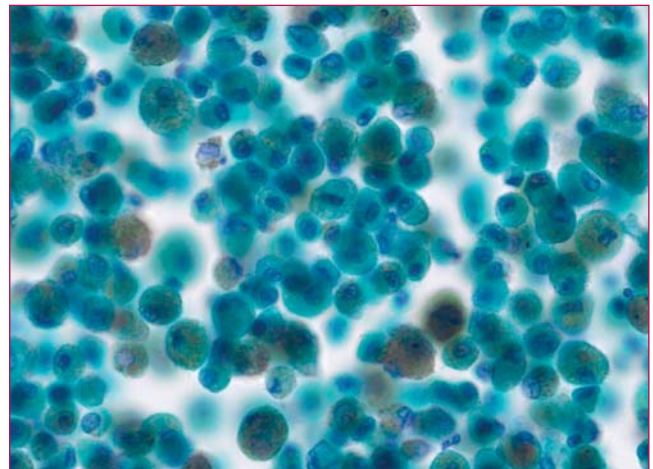
**Figura 1.** Esquerra: TC inicial amb condensació a lòbul mig pulmonar (finestra de mediasti). Dreta: TC després del tractament amb antibiòtics amb resolució de la condensació (finestra de pulmó).

Se li realitza fibrobroncoscòpia amb obtenció de BAL (rentat broncoalveolar).

## Descripció citològica

Es realitzen extensions citològiques del BAL i es tenyeixen amb Papanicolaou i es realitza una extensió sense fixar per tècnica de Oil Red O.

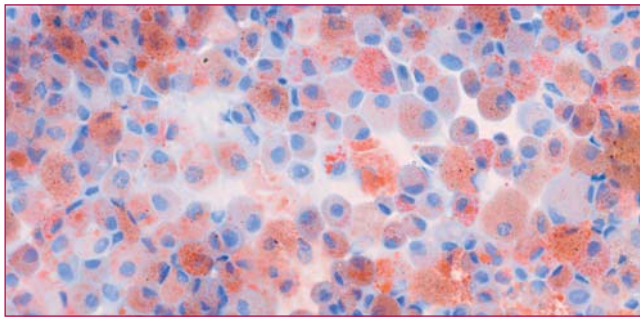
Les extensions realitzades mostraven abundants macròfags (92%), molts d'ells d'aspecte de macròfags del fumador i alguns d'ells amb presència de vacuoles citoplasmàtiques (macròfags escumosos), sense hemosideròfags i amb escasses cèl·lules limfocitàries (2%) i neutròfils (2%) (Figura 2).



**Figura 2.** Papanicolaou 40x: Abundants macròfags del fumador i algun amb presència de citoplasmes vacuolats.

Es va realitzar tinció especial d'Oil Red O per detectar la presència de lípids en una extensió sense fixar i es van identificar alguns macròfags amb vacuoles vermelles compatible amb dipòsits de greixos (Figura 3).

El diagnòstic citològic fou de negatiu per a cèl·lules malignes, compatible amb pneumònia lipoidea.



**Figura 3.** Oil Red O 40x: Macròfags amb tinció de Oil Red positiva indicant la presència de lípids (vacuòles vermelles en el citoplasma)

### Discussió

La pneumònia exògena lipoidea és una forma infreqüent de pneumònia que està relacionada amb l'aspiració de substàncies greixoses i que es caracteritza per zones de consolidació de baixa atenuació (greix) en les imatges de la TC toràcica. El querosè, obtingut de la refinació i destil·lació del petroli natural, és un líquid inflamable, barreja de hidrocarburs amb baixa viscositat i alta volatilitat àmpliament utilitzat per encendre llums d'oli antigament i com a combustible actualment. Degut a la seva baixa viscositat pot haver una ràpida aspiració i difusió a través de la mucosa bronquial causant una disrupció del surfactant i descens de la capacitat pulmonar provocant severa inflamació pulmonar i sistèmica, edema i necrosi. Els símptomes més comunament descrits després de l'aspiració són tos, nàusees/vòmits, febre, somnolència, taquipnea, i taquicàrdia. Les troballes de raigs x de tòrax típics després de l'aspiració aguda de querosè són la consolidació predominant en el lòbul mig i lòbuls inferiors, broncograma aèri, àrees de baixa atenuació dins de la consolidació, atenuació en vidre esmerilat, pneumatocele, i vessament pleural.

Entre els adults, la causa més freqüent de pneumonitis per querosè és la del «Pulmó del faquir de foc» que és causa per l'aspiració accidental d'actors que empassen foc, com ha sigut el nostre cas.

La tècnica d'Oil Red O s'utilitza per demostrar la presència de triglicèrids neutres, àcids grassos, lípids i lipoproteïnes i s'ha de realitzar en mostres en fresc, ja que l'alcohol o altres fixadors dissolen els greixos continguts en el citoplasma dels macròfags. Ens agradaria destacar que els macròfags escumosos (carregats de lípids) són una troballa comuna en les mostres de BAL i en les

biòpsies pulmonars i no són específics per a lípids aspirats o inhalats (exògens). La presència de lípids en aquestes cèl·lules pot ser també derivada del colesterol de les membranes cel·lulars de cèl·lules endògenes que sigui fagocitat pels macròfags durant la neteja de detritus cel·lulars del pulmó, el que llavors coneixeríem com a pneumònia lipoidea endògena, molt típica en parènquimes distals a obstruccions o estretament de la via aèria, la qual predisposaria a l'estasi cel·lular i la subseqüent degeneració cel·lular amb l'alliberació de lípids endògens.

En el nostre cas al haver-hi l'antecedent recent de 24h prèvies amb aspiració de querosè es pot assumir clínicament la seva relació causa-efecte.

### Conclusions

En casos de sospita de pneumònia lipoidea és important que els clínics ho comuniquin en les peticions de citologia donat que podem realitzar tincions especials per l'observació de gotes lipídiques, però s'ha de realitzar en mostres en fresc donat que els greixos es dissolen en els alcohols i altres fixadors. ■

### Bibliografia

1. Vijay Hadda & Gopi C Khilnani (2010) Lipoid pneumonia: an overview, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 4:6, 799-807 doi:10.1586/ers.10.74
2. Kim HJ, Lee WH, Jeong N, Lee JH, Park JH, Jang HJ, Kim HK. Lipoid pneumonitis in a patient with an accidental ingestion of kerosene successfully treated with bronchoscopic segmental lavage and systemic steroid: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(41):e12786. doi: 10.1097/MD.00000000000012786
3. Maoqing Guo, Jianguo Liu, Bo Jiang. Exogenous Lipid Pneumonia in Old People Caused by Aspiration: Two Case Reports and Literature Review. *Respir Med Case Rep*. 2019 Apr 26;27:100850. doi:10.1016/j.rmcr.2019.100850

# Endometriosi polipoide

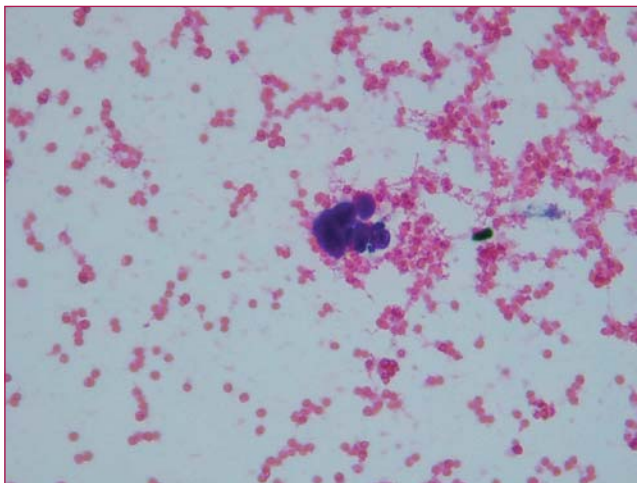
**Gemma Fabra i Pañella<sup>1</sup>; Carmen Fernández-Cid Villasenín<sup>1</sup>; Míriam Castella i Rufat<sup>1</sup>; Olga Luque Marcos<sup>1</sup>; M<sup>a</sup> Dolors Amalrich i Subirana<sup>1</sup>; M<sup>a</sup> Àngels Martínez-Lanao<sup>2</sup>; Francesc Tresserra Casas<sup>1,2</sup>.**

1. Laboratori de Citologia, 2. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Quiron Dexeus; Barcelona.

L'endometriosi polipoide o adenoma endometriode va ser descrita al 1980 per Mostoufizadeh i Scully<sup>1,2,6,7</sup> com una variant poc comú d'endometriosi definida com teixit endometrial ectòpic amb troballes histològiques similars a les d'un pòlip endometrial. En ocasions, aquestes masses polipoïdes d'endometriosi, si són grans i múltiples, poden simular un tumor maligne.

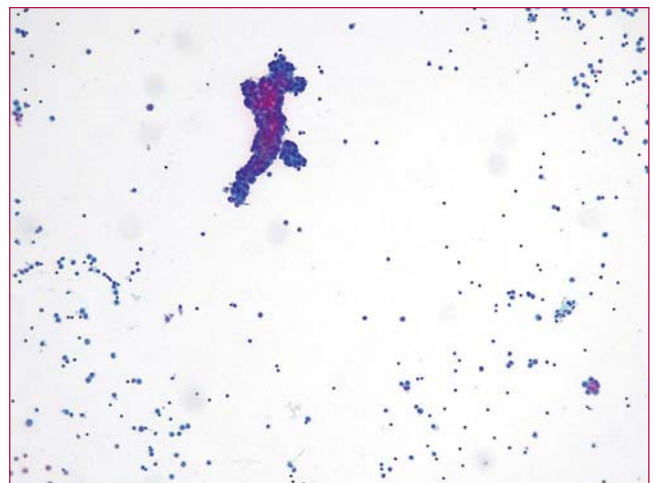
Presentem un cas d'una dona de 44 anys d'edat que en la revisió ginecològica anual li veuen una imatge anxial per ecografia i que recomana descartar un creixement neoforatiu. El CA125 és de 63.

La pacient tenia antecedents de pòlip endometrial, quist endometriòsic i havia estat sotmesa a una histeroscòpia quirúrgica i tractaments hormonals per esterilitat.



**Figura 1.** Petit grup pseudopapil·lar en un fons hemàtic.

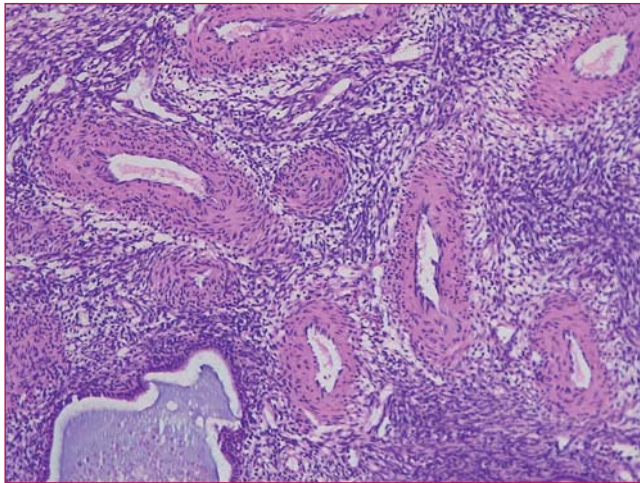
Es va practicar una anexectomia i en el transcurs de la intervenció es va rebre líquid de sac de Douglas que es va processar per estudi peroperatori on s'observaren unes extensions amb un fons hemàtic i detritus, cèl·lules mesotelials reactives i la presència d'alguns grups d'aspecte pseudopapil·lar amb nuclis engrandits i nuclèols prominents (Fig. 1). Tot i la presència d'aquests grups l'estudi peroperatori va dir BENIGNE. L'estudi citològic definitiu es va processar com una citologia líquida. La mostra presentava un fons net amb component inflamatori de predomini crònic, cèl·lules mesotelials reactives i una segona població de cèl·lules epitelials amb disposició pseudopapil·lar, nuclis rodons, engrandits i de contorns regulars (Fig. 2).



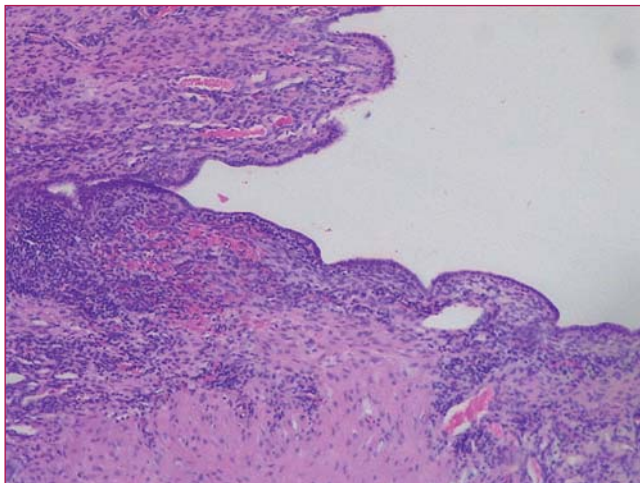
**Figura 2.** Citologia líquida on destaca un grup pseudopapil·lar en un fons net. Presència de cèl·lules mesotelials i limfòcits.

El diagnòstic definitiu va ser de compatible amb procés benigne, probable endometrioides. La peça quirúrgica era un espècimen de 6.5 cm sòlid-quístic amb àrees d'aspecte polipoide.

Histològicament es va veure una lesió nodular amb glàndules endometrials de diferent calibre i un estroma amb vasos de paret engruixida (Fig. 3). Hi havia àrees quístiques amb l'aparença d'una endometriosi convencional (Fig. 4). El diagnòstic va ser d'endometriosi polipoide.



**Figura 3.** Glàndules endometrials dilatades en un estroma amb vasos de paret engruixida.



**Figura 4.** Paret quística amb un revestiment per mucosa endometrial.

L'endometriosi polipoide pot formar masses polipoides de mida gran (de 0.4 a 14 cm)<sup>17</sup> i múltiples que simulen malignitat, afectant la mucosa o serosa o dins un quist endometriòsic. Es localitza en ovari, peritoneu pèlvic, vagina, trompes, còlon i apèndix. Els ovaris són el següent lloc més comú després del peritoneu i es presenta com una massa pèlvica, amb dolor abdominal i sagnat vaginal.

Mentre l'endometriosi convencional afecta a

dones en edat reproductiva, amb un número de casos de dones postmenopàusiques inferior al 5%, l'endometriosi polipoide en el 60% de casos es dona en dones peri o postmenopausiques. Aquestes diferències en edat es deuen a la relació de l'endometriosi polipoide i els tractaments hormonal incloent-hi el tamoxifè, doncs en un 50% de casos d' endometriosis polipoide hi ha l'associació amb un tractament hormonal<sup>7</sup>.

L'endometriosi polipoide sovint s'associa a l'endometriosi convencional en la mateixa pacient. En la sèrie de Mostoufizadeh i Scully hi havia endometriosi sincrònica, convencional i polipoide en el 75% dels casos<sup>5,7</sup>.

L'endometriosi polipoide es diagnostica histològicament, tot hi això val la pena tenir-la present en citologia perquè es caracteritza per una tendència a imitar neoplàsies peroperatòriament.

Histològicament està constituïda per estroma i glàndules endometrials que mostren diferents patrons arquitecturals i graus de dilatació. A diferència de l'endometriosi convencional, la polipoide presenta més freqüentment metaplàsia (tubàrica, mucinosa, escamosa i papil·lar). En ocasions pot haver-hi atípic. Entre les glàndules hi ha estroma moderadament cel·lular amb un increment de fibres de teixit connectiu i estructures vasculars amb paret prominent. No es veuen dipòsits de ferro. La imatge es similar a un pòlip endometrial.

Alguns autors han subdividit la endometriosi polipoide en dos grups:

- **Grup 1:** Amb troballes similars a una endometriosi convencional amb glàndules uniformes i un estroma inactiu o proliferatiu i que afecta a mucoses, superfície serosa o cavitats quístiques on es pot produir fàcilment un creixement polipoide.
- **Grup 2:** Amb troballes similars a les d'un pòlip endometrial.

La expressió immunohistoquímica estromal de p16 en aquests casos és més intensa en les lesions del grup 2. En les del grup 1 és menys intensa i similar a la de l' endometriosi convencional<sup>4</sup>.

Genèticament s'originen d'una proliferació monoclonal d'estroma endometrial. S'han



demonstrat reorganitzacions dels gens HMGA1 O HMGA2 tant en l'endometriosi polipoide i en masses d'endometriosi, però no en els endometriomes ovàrics, el que pot demostrar la diferent patogènesi dels diferents subtipus d'endometriosi<sup>4</sup>.

El diagnòstic diferencial el farem principalment amb l'adenosarcoma Mullerià, En aquest cas el component estromal és citològicament maligne i mostra moderada cel·lularitat amb atípia i activitat mitòtica<sup>1,3,7</sup>.

També es farà diagnòstic diferencial amb el sarcoma de l'estroma endometrial, en aquest cas es veurà creixement digitiforme, és propens a la invasió vascular i limfàtica i hi haurà una presència focal de glàndules de tipus endometrioides<sup>1</sup>.

El tractament pot ser el seguiment o quirúrgic tot i que en ocasions poden recidivar, la transformació maligna es molt excepcional i al igual que en la endometriosi convencional la malignització pot ser de l'estroma, de l'epiteli o mixte<sup>6,7</sup>.

L'endometriosi polipoide és una forma diferent d'endometriosi que es pot confondre amb una neoplàsia. Aquesta variant d'endometriosi es presenta en una àmplia franja d'edat, però és més freqüent en dones postmenopàusiques. Els factors hormonals, en molts casos, tenen un paper en la seva patogènesi. Tot i la troballa freqüent de glàndules hiperplàstiques o metaplàstiques, així com atípies citològiques en alguns casos, el risc de progressió de l'endometriosi polipoide a neoplàsies vinculades a l'endometriosi convencional sembla que és rar. ■

### Bibliografia

1. Nascimento A, Nucci MR. Disorders of the peritoneum. En Crum CP, Lee KR (Eds.) Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. Elsevier Saunders: 759-759.
2. Tsai CI, Huang S-H, Huang C-Y. Polypoid endometriosis- A rare entity of endometriosis mimicking ovarian cancer. Taiwanese J Obstet Gynecol 2019;58: 328-329.
3. Grouls V, Berndt R. Endometrioid Adenoma (Polypoid Endometriosis) of the Omentum Maius. Pathol Res Pract 1995;191:1049-1052.
4. Stewart C Jr , Bharat C. Clinicopathological and immunohistological features of polypoid endometriosis. Histopathology 2006;68:398-404.
5. Ghafoor S, Lakhman Y, Park KJ, Petkovska I. Polypoid endometriosis: a mimic of malignancy. Abdom Radiol 2020;45:1776-1782.
6. Lida Y, Tabata J, Yorozu T, Kitai S, Ueda K, Saito M, Yanaiharu N, Yamada K, Okamoto A. Polypoid endometriosis of the ovary and müllerianosis of pelvic lymph nodes an ovarian carcinoma with lymph node metastasis. Int Canc Conf J 2017;6:145-148.
7. Parker RL, Dadmanesh F, Young RH, Clemenet PB, Polypoid endometriosis: a clinicopathologic analysis of 24 cases and a review of the literature. Am J Surg Pathol 2004;28:285-297.
8. Othman NH, Othman MS, Ismail AN, Mohamad NZN, Ismail Z. Multiple Polypoid Endometriosis. A rare complication following withdrawal of gonadotrophin releasing. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996;36:216-218.

# Linfoma primario mediastínico de células B grandes metastásico en ganglio laterocervical. A propósito de un caso

**DJ Mora Flórez; G Mateu; C Nieno; Y Martín; M Hernández; B Serrano; C Vázquez-Dongo.**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Hospital Santa Caterina. Salt.

## Caso clínico

Hombre de 44 años sin antecedentes de interés, que consulta por malestar general, síntomas B, disfagia a sólidos y líquidos. En la exploración clínica se evidencian adenopatías supraclaviculares, latero-cervicales y axilares izquierdas. En el estudio radiológico se observa una gran masa en mediastino anterior que infiltra manubrio esternal y partes blandas de la pared torácica anterior. Se realiza PAAF de adenopatía latero-cervical y BAG de la masa.

## Resultados

Las extensiones citológicas y el bloque celular muestran un fondo hemático con celularidad linfoide polimorfa sin atipia y macrófagos. Se observa también, celularidad atípica de mediano tamaño con citoplasmas claros, frágiles, vacuolados y núcleos con anisocariosis (Fig. 1). El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para CD45 y negatividad para citoqueratinas, OCT4, PLAP y c-KIT. El diagnóstico citológico fue: Positivo para células malignas, compatible con proceso linfoproliferativo.

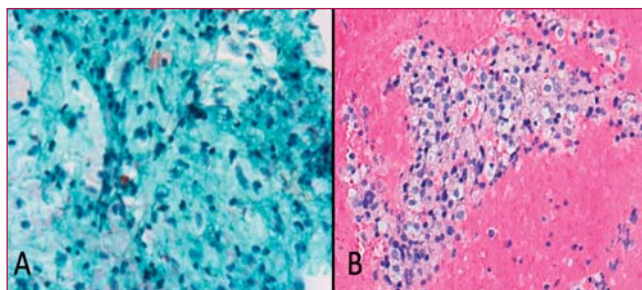


Figura 1. A: Pap (40x), B: Bloque celular (20x)

Conjuntamente, la BAG de la masa presenta varios fragmentos de tejido irregular de coloración blanquecina, que en conjunto miden 1,2x1x0,8cm. Histológicamente, se observa un infiltrado linfoide atípico, difuso con afectación de partes blandas y tejido muscular. La morfología es similar a la descrita en la citología, observándose también figuras de mitosis y focos de hemorragia (Fig. 2). El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para CD45, CD20, CD79a, PAX-5, BCL2, BCL6, CD23, MUM-1(heterogéneo) y es negativo para c-KIT, CKAE1/AE3, CD10, CD30, CICLINA D1, ALK-L i c-MYC. El diagnóstico fue: Linfoma primario mediastínico de células B grandes.

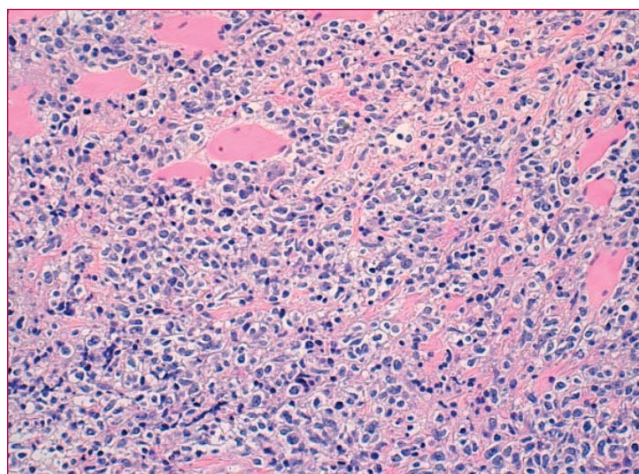


Figura 1. H&E (20x)

## Discusión

El linfoma primario de mediastino es un tipo de linfoma difuso de células grandes de tipo B que se presenta con mayor frecuencia en

mujeres (M:H; 2:1) entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Corresponden del 2-3% de los linfomas no-Hodgkin y del 4-7% de los linfomas del mediastino. Se presentan como una masa grande (>10cm en un 60-70% de casos) en mediastino anterior de crecimiento rápido, que invade estructuras adyacentes como pleura, pared torácica, pericardio, esternón y pulmón. Ocasionalmente, afecta ganglios supraclaviculares y cervicales. La ausencia de afectación de la médula ósea excluye la posibilidad de un linfoma B sistémico con afectación de mediastino. No suele presentar elevación de la microglobulina-B2. Basado en la localización del tumor, se sugirió que se originaba de las células B tímicas. Posteriormente, se ha descrito que se trata de una población especial de células B tímicas CD21-negativas. Morfológicamente, pueden presentar una apariencia centroblástica, inmunoblástica, anaplásica, o tipo Reed-Sternberg. Los citoplasmas suelen ser abundantes y claros, los núcleos redondeados o multilobulados y está asociado a esclerosis y fibrosis estromal. Inmunohistoquímicamente, se caracteriza por positividad para CD20, CD79a, PAX5, MUM1, CD23, PDL1, CD54, FAS y expresión variable de CD10, BCL2 y 6. En más de 70% de los casos el CD30 es positivo. CD21 y EBER negativo. Así mismo, posee pérdida o ausencia de expresión

del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II, expresión del gen MAL (cr.2q), sobreexpresión de PDL1 y PDL2 o alteraciones en el cromosoma 2p16.1. El diagnóstico diferencial se plantea entre linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico, linfoma anaplásico de células grandes, tumores germinales y timomas. El diagnóstico correcto es esencial para el manejo adecuado del paciente. Con un contexto clínico adecuado, la citología, en conjunto con la citometría de flujo, ha demostrado ser muy útil para el diagnóstico preciso y la subclasificación del linfoma. En una serie de 12 pacientes con linfoma no Hodgkin primario mediastínico, mencionan que no fue difícil excluir dicho diagnóstico de las neoplasias que comprenden el diagnóstico diferencial en una masa mediastínica. Así mismo, se comentó que era posible realizar un diagnóstico citológico concluyente, si se disponía de material suficiente para realizar estudios de inmunohistoquímica y citometría de flujo. Añadiendo, que los casos donde el diagnóstico fue un falso negativo, el motivo principal fue la escasa representación de la muestra o por abundante necrosis.

En cuanto el tratamiento suele ser quimioterapia con o sin radioterapia. La tasa de curación descrita es del 50% a 80%. ■

### Bibliografía

1. Elaine S. Jaffe, Daniel A. Arber, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Leticia Quintanilla-Martinez. Hematopathology. Philadelphia. Second Edition: Elsevier; 2017.
2. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. Revised 4th Edition: International Agency for Research on Cancer; 2017.
3. Rana S. Hoda, Lee Picklesimer, Kimberly M. Green, Sally Self. Fine-Needle Aspiration of a Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Case Report With Cytologic, Histologic, and Flow Cytometric Considerations. Diagnostic Cytopathology. 2005; 32 (6): 371-373.
4. Vijaya Raj Bhatt, Rajesh Mourya, Runa Shrestha, James O. Armitage. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Cancer Treatment Reviews. 2015; 41: 476-485.
5. Maurizio Martelli, Andrés Ferreri, Alice Di Rocco, Michela Ansuinelli, Peter W.M. Johnson. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2017; 113: 318-327.
6. Narittee Sukswai, Kirill Lyapichev, Joseph D. Khoury, L. Jeffrey Medeiros. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. Elsevier B.V. 2020; 52 (1): 53-67.
7. Jonathan H. Hughes, Ruth L. Katz, Gustavo A. Fonseca, Fernando F. Cabanillas. Fine-needle aspiration cytology of mediastinal non-Hodgkin's nonlymphoblastic lymphoma. Cancer cytopathology.1998; 84 (1): 26-35

# Metàstasi de carcinoma cromòfob de ronyó

**M. Cruz; B. Vaca; L. Macias; R. Posada; I. Koptseva; R. Ballester; M.A. Carrasco.**  
Hospital Universitari General de Catalunya

## Història clínica

Dona de 45 anys, fumadora social amb antecedents de VPH+, conització per adenocarcinoma endocervical i histerectomia complementaria. Presenta des de fa tres anys dolor lumbar. En ecografia complementada amb TAC s'observa massa renal de 108 x 97 mm en pol superior de ronyó dret que comprimeix marge subhepàtic i suprarenal dret, sense adenopaties locoregionals de mida patològica, realitzant-se nefrectomia en centre extern. Passats 3 anys durant control mèdic presenta imatge de nova aparició situada darrere de còlon descendent compatible amb possible gangli i imatge pseudonodular d'aspecte globular, d'aproximadament 15 mm, adjacent a músculs rectes abdominals. Després de 4 mesos de persistència es recomana estudiar mitjançant punció-aspiració.

## Característiques citològiques

Població de cèl·lules aïllades, algunes formant petits grups amb nuclis irregulars, cromatina gruixuda i nuclèol prominent. Presenten binucleació, halo perinuclear, clivelles i pseudoinclusió intranuclears. El citoplasma és ampli, clar, eosinòfil i d'aspecte granular. L'estudi immunohistoquímic del bloc cel·lular mostra positivitat per CK7, o focal per CD117 i PAX8.

## Diagnòstic

PAAF de lesió en paret abdominal :

- POSITIU PER A CEL·LULES MALIGNES, COMPATIBLE AMB METÀSTASI DE CARCINOMA CROMÒFOB PRIMARI RENAL CONEGUT.

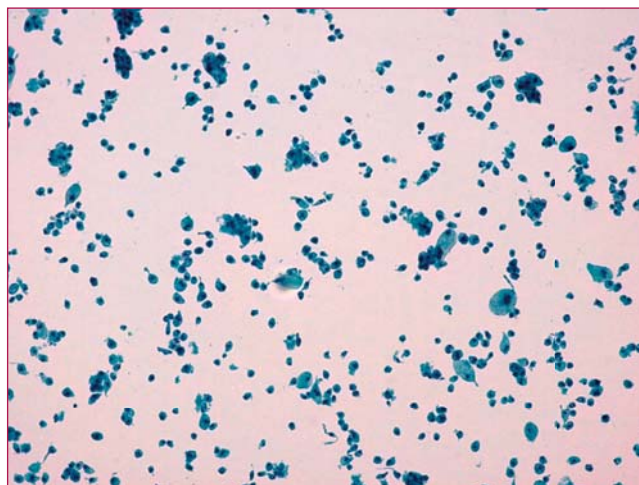


Figura 1.

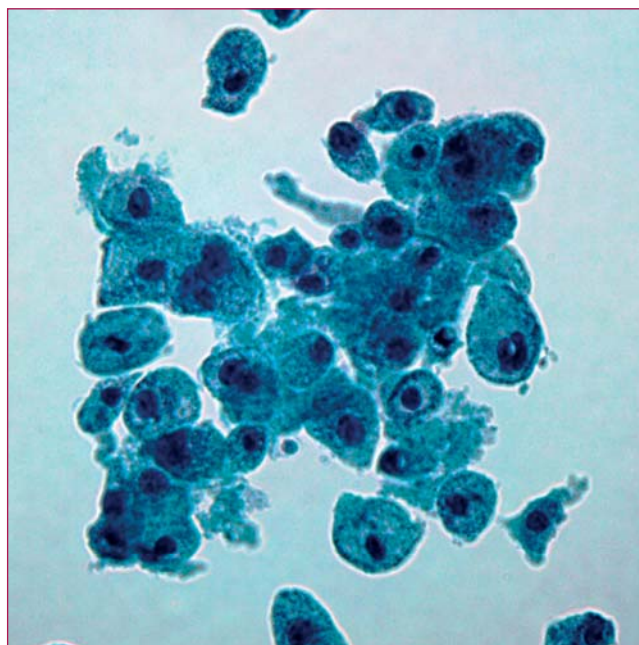


Figura 2.

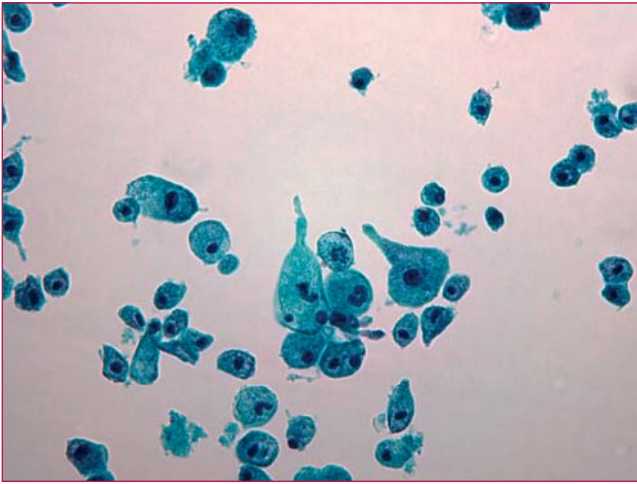


Figura 3.

### Diagnòstic diferencial

Neoplàsies benignes i malignes primàries de ronyó amb citoplasma poligonal i granular (oncocitoma).

### Discussió

El carcinoma de cèl·lules renals representa més del (90%) dels tumors malignes del ronyó. S'observen més freqüentment en varons entre 60-70 anys. El carcinoma cromòfob és una variant histològica poc freqüent (aproximadament un 5%) dels carcinomes renals i es pensa prové de les cèl·lules intercalades dels conductes col·lectors. Es localitzen a còrtex renal i solen ser de mida gran. La major part de pacients amb aquest tumor són asimptomàtics, aproximadament el (30%) presenten massa palpable i una minoria hematuria. El carcinoma cromòfob presenta millor pronòstic que el carcinoma renal convencional. S'han descrit molts pocs casos amb metàstasis i les més freqüents són a pulmó i os. Està associat a alteracions genètiques i a la pèrdua de múltiples cromosomes. ■

### Bibliografia

1. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, 5th edition Editors: Koss, Leopold G; Melamed, Myron R.
2. The Art & Science of Cytopathology Ricard M DeMay
3. Atlas of Diagnostic Cytopathology Atkinson

# El rentat broncoalveolar: una eina potent per al diagnòstic de malalties pulmonars. Una revisió bibliogràfica sistemàtica de la seva aplicabilitat.

**Rubén Benages<sup>1</sup>, Maria Feijoo-Cid<sup>2,3</sup>, Jordi Temprana-Salvador<sup>1</sup>, Carme Dinarès<sup>1</sup>.**

**1. Servei d'Anatomia Patològica i Citologia. Hospital Campus Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. 2. Departament d'Infermeria, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Campus Bellaterra. Cerdanyola. Barcelona. 3. Grup de recerca multidisciplinar en Salut i Societat (GREMSAS), (2017 SGR 917). Barcelona.**

## Resum

**Introducció:** El Rentat Broncoalveolar (RBA) és un mètode orientat a la recollida de secrecions dels alvèols. Àmpliament utilitzat degut, generalment, a la bona tolerància del pacient i l'escassa morbiditat associada. Ideada per a la investigació de mecanismes immunitaris i inflamatoris de l'espai alveolar, resultant igualment útil en la orientació i/o diagnòstic d'altres patologies pulmonars, des de Malalties Pulmonars Intersticials Difuses (MPID) fins a processos Neoplàsics. Diferents aspectes de la tècnica i processament poden afectar als resultats obtinguts. Aquest estudi té com a objectius aportar informació sobre la tècnica del RBA per conèixer quins aspectes poden influir en la qualitat de la mostra, i posterior interpretació, així com els criteris estandarditzats per al seu processament a nivell d'extensió, tinció, tècniques complementàries i valoració microscòpica.

**Metodologia:** Revisió sistemàtica de la literatura basada en una primera cerca de Manuals de Pneumologia fent ús de l'eina de cerca Google Académico (<https://scholar.google.es/>) per tal d'establir els elements específics per a una segona cerca en la base de dades PubMed-MEDLINE® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) mitjançant termes Mesh i booleans «AND» i «OR». S'han acceptat, seguint els criteris d'inclusió, 26 referències bibliogràfiques que inclouen quatre guies de procediments dins l'àmbit de la Pneumologia, cinc revisions sistemàtiques, un estudi multicèntric, cinc estudis de cohorts, vuit estudis descriptius i tres estudis de casos reportats.

**Resultats:** S'han dividit en tres grups en funció de la informació reportada. En un primer grup es reporta informació referent a aspectes previs per a la pràctica del RBA, i descripció del procediment. Seguidament en el segon grup s'exposen els resultats obtinguts per a la conservació de la mostra, aspecte macroscòpic i el processament tècnic. S'hi incorporen tècniques complementàries que han resultat útils en l'estudi de diferents malalties pulmonars. Finalment en el tercer s'aborda l'examen microscòpic i la interpretació de resultats en base a les diferents malalties pulmonars, MPID, malalties ocupacionals, avaluació de transplant, infeccions pulmonars i processos tumorals.

**Conclusions:** El RBA és útil en el diagnòstic i seguiment de múltiples malalties pulmonars. L'execució correcta de la tècnica és fonamental per a la identificació dels diferents elements alveolars, requerint una avaluació prèvia, i una preparació adequada del pacient. El RBA augmenta la seva rendibilitat si s'aplica, juntament, amb altres tècniques com la Biòpsia Transbronquial (BTB). El recompte cel·lular s'ha de realitzar sobre una mostra tenyida amb Diff-Quik®. La tinció de Papanicolaou (PAP) resulta útil en la identificació de processos neoplàsics primaris i metastàtics. S'ha de contemplar l'ús d'altres tincions complementàries per arribar a un diagnòstic o orientació de qualitat. S'aconsella arribar a un consens per a la estandardització de la mostra que permeti una comparació multicèntrica de resultats.

## Abstract

**Introduction:** Bronchoalveolar Lavage (BAL) is an alveolar secretion-collection-oriented method. It is widely used, generally, due to the patient's high tolerance and the scarce associated morbidity. Meant for research on immune and inflammatory mechanisms of the alveolar cavity, it is equally useful on the orientation and/or diagnosis of other lung pathologies, from Interstitial Lung Disease (ILD) to Neoplastic processes. Different aspects of both the technique and the processing can affect the obtained results. This review aims to provide information about the BAL technique in order to learn which aspects can influence the quality of the sample and its further interpretation, as well as standardised criteria for its processing at extension level, staining, complementary techniques and microscopical assessment.

**Methodology:** Systematic review of the literature based off the first search of Pneumology guidelines through the search engine Google Scholar (in order to establish the consensus basis for a second data base search in PubMed-MEDLINE® through Mesh and boolean «AND» and «OR» terms. Following the inclusion criteria, 26 bibliographical references that include four procedure guides within the Pneumology field, five systematic reviews, a multi-center study, five cohort studies, eight descriptive studies and three studies of reported cases have been accepted.

**Results:** They've been divided in three groups according to the provided information. In a first group methodological information prior to the execution of BAL is reported along with a description of the procedure. Continuedly in a second group the findings regarding the sample's conservation, macroscopic aspects and technical processing are presented. Complementary techniques that have become useful in the studying of various pulmonary diseases have been incorporated. Lastly, the third group includes the microscopic examination of the sample and the results interpretation according to the different pulmonary diseases, ILD, occupational lung diseases, transplant evaluations, lung infections and tumoral processes.

**Conclusions:** BAL is useful on the diagnosis and monitoring of multiple lung diseases. The correct performance of the technique is crucial to the identification of different alveolar elements, requiring a prior multidisciplinary evaluation and an adequate preparation of the patient. BAL increases its profitability if applied, in combination, with other techniques such as Transbronchial Biopsy (TBB). Cell count needs to be performed on a Diff-Quik® stain sample. The Papanicolaou (PAP) stain is useful on the identification of primary and metastatic neoplastic processes. In order to reach a high quality diagnosis and/or post orientation, the use of other complementary stains must be considered. It's advisable to reach a consensus for the standardisation of the samples that allows for a multi-center comparison of results.

## Introducció

El Rentat Broncoalveolar (RBA) és una tècnica broncoscòpia orientada a la recollida de secrecions dels alvèols. Va ser introduït per primera vegada al 1970 de la mà del Dr. Laurent Viel a la «University of Guelph» a Ontario, per identificar les característiques de les malalties de les vies baixes en caballs.<sup>1</sup> Al 1980, diferents centres realitzen una comparativa per tal d'estandarditzar la tècnica. Dos d'aquests centres pertanyien a la European Respiratory Society (ERS). Es desenvolupà un consens amb la American Thoracic Society.<sup>2</sup>

El RBA és l'eina fonamental dins la pràctica clínica per a l'estudi de Malalties Pulmonars Intersticials Difuses (MPID), infeccions respiratòries i processos tumorals.<sup>3</sup> Tot i que, inicialment va

ser ideada per a la investigació de mecanismes immunitaris i inflamatoris de l'espai alveolar és molt útil en l'aïllament de patògens infecciosos pulmonars<sup>4</sup> i també en la identificació de patògens oportunistes en pacients immunodeprimits, o amb ventilació mecànica.<sup>5</sup> Aquesta tècnica permet explorar una ampla extensió de teixit pulmonar, segment o subsegment així com més d'un àrea durant el curs de la broncoscòpia.<sup>6</sup> Presenta una bona tolerància i escassa morbiditat associada. És senzilla i reproducible.<sup>3</sup>

S'han desenvolupat tècniques variants del RBA convencional, com el RBA *protegit*, ideat per reduir la contaminació bronquial per mitjà d'un tap distal reabsorbible ubicat a l'extrem distal del catèter de recollida, i el *Mini-RBA*, variació en què el catèter s'introdueix a través del tub orotraqueal

per mitjà d'un adaptador permet realitzar un rentat de la zona amb un volum de 40 a 60 ml de solució salina isotònica, així com l'ús de tècniques complementàries per augmentar la sensibilitat en certes patologies pulmonars com la Biòpsia Transbronquial (BTB).<sup>7</sup>

Per a la pràctica correcta de la tècnica s'han de tenir en compte tant aspectes previs com la preparació del pacient i l'instrumental necessari, així com la recollida de la mostra, conservació, processament i avaluació. Hi ha disponible una sèrie de recursos que permeten obtenir el màxim d'informació de la mostra i augmentar la seva rendibilitat i per tant la seva capacitat diagnòstica. La valoració de la viabilitat i validesa de la mostra és un aspecte important a tenir en compte a l'hora de reportar l'informe, ja que els resultats poden no representar l'estat real de l'interstici pulmonar.<sup>6</sup>

En l'estudi de malalties pulmonars intersticials difuses (MPID) el RBA es basa principalment en la orientació diagnòstica. La correlació histològica varia en diferents estudis entre el 7,5-34% en funció de la etiologia de la malaltia pulmonar a estudi. Els principals elements que determina aquesta variabilitat són la comorbiditat del pacient, l'associada al procés diagnòstic i els mitjans dels que disposen els diferents centres.<sup>4</sup>

Degut a la incertesa existent relacionada amb la sensibilitat, especificitat, o la capacitat diagnòstica de la tècnica en les diferents patologies estudiades, així com la manca d'estandardització a nivell de processament o interpretació de l'estudi microscòpic, aquest treball té com a objectiu aportar informació sobre la tècnica per tal de conèixer quins aspectes poden influir en la mostra a l'hora d'interpretar-la adequadament, així com els criteris estandarditzats per al seu processament; a nivell d'extensió, tinció i tècniques complementàries, i en la valoració microscòpica per correlacionar els resultats obtinguts amb el motiu de consulta.

### Metodologia

Es realitza una revisió sistemàtica de la literatura basada en una primera cerca de Manuals de Pneumologia per mitjà de l'eina de cerca Google Acadèmic (<https://scholar.google.es/>) per tal d'establir els elements específics per a una segona

cerca en la base de dades PubMed-MEDLINE® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) a través dels següents termes amb els booleans «AND» i «OR»: Mesh «Broncholoalveolar lavage», «Interstitial Lung Diseases», «Non Interstitial lung diseases» «Pulmonary infection diseases», «Occupational Lung Diseases», «Bronchoalveolar lavage/technique» i «Bronchoalveolar lavage/Unsatisfactory Specimens». Com a estratègia de cerca es valora que els termes siguin presents en el resum de l'article i que estigui disponible el text complet. Els criteris d'inclusió per a la revisió són que el contingut estigui relacionat amb RBA, que les referències bibliogràfiques emprades siguin diferents, un període de publicació inferior als 10 anys (tot i que s'han aplicat excepcions en cas que aportin informació rellevant i/o en vigor), i que estiguin disponibles en Anglès o Espanyol. Segons aquests criteris s'han acceptat 26 referències bibliogràfiques on s'inclouen quatre guies de procediments en l'àmbit de la Pneumologia, cinc revisions sistemàtiques, un estudi multicèntric, cinc estudis de cohorts, vuit estudis descriptius i tres estudis de casos reportats. Un cop revisats els articles s'han realitzat taules resum que contenen la informació més rellevant de cada un, categoritzant-los segons si la informació que aporta del RBA és en base a la tècnica o a la comparació de tècniques, processament, interpretació citològica i descripció de malalties pulmonars amb l'ajut del programa Microsoft® Excel® per Office 365 MSO. L'anàlisi dels resultats s'ha fet agrupant-los en 3 grups: tècnica del RBA, processament de la mostra i valoració de la mostra.

### Resultats

#### Primer Grup: Tècnica del RBA

En referència a la tècnica del RBA es reporta informació referent a aspectes previs per a la pràctica de la prova, i descripció del procediment, fent èmfasi en allò que pugui reduir els nivells de validesa, sensibilitat i especificitat (aspectes lligats a la representativitat de la mostra).

#### - Aspectes previs a la realització de la tècnica

S'ha de disposar d'un estudi clínic que justifiqui i orienti la realització del RBA. Aquest ha d'incloure: radiografia de tòrax, posteroanterior i



de perfil que permet triar el segment més apropiat sobre el que realitzar el RBA. La tomografia computeritzada (TC) és una altra de les proves prèvies útils per determinar la topografia de la lesió, i valorar si està indicat fer el RBA<sup>4,6</sup>. Quan existeix urgència diagnòstica i es necessita un diagnòstic microbiològic es pot prescindir dels estudis previs indicats anteriorment. L'ús del RBA anticipat (E-RBA) realitzat en les primeres 48 hores de l'ingrés és un recurs efectiu per al diagnòstic microbiològic<sup>8</sup>.

La preparació prèvia del pacient inclou aspectes relacionats amb l'alimentació amb dejú previ de sòlids de 4h i 2h de líquids, suspensió de fàrmac anticoagulant dos dies abans a la exploració i retirar pròtesis bucals. La tècnica es realitza sota sedació general i tòpica de la via aèria, i monitorització.<sup>27</sup>

La posició del pacient pot afectar al rentat, tot i que no hi ha estudis comparatius que evidencin una diferència significativa entre el RBA en posició de decúbit supí versus el RBA en posició de Fowler o semi-Fowler.<sup>6</sup> Històricament s'ha emprat la posició de decúbit supí per facilitar el retorn del líquid instil·lat<sup>2</sup>, que és la preferida en mostres orientades al diagnòstic bacteriològic per tal de reduir les secrecions orofaríngees.<sup>6</sup>

Més important que la posició del pacient, és l'àrea d'estudi. En cas de MPID l'àrea, generalment, més estudiada és el lòbul mig dret o la língula.<sup>2</sup> En cas d'estudi dels lòbuls inferiors el retorn del líquid és menor que altres àrees, per tant, en aquests casos s'ha d'instil·lar més volum de líquid. En l'estudi de la sarcoïdosi, l'àrea d'estudi no és molt rellevant excepte en les fases avançades de la malaltia on hi hagi establert un patró de fibrosis pulmonar idiopàtica (FPI). En pacients amb pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* s'observa un major rendiment en lòbuls superiors versus lòbul mig dret ò língula per als mateixos volums instil·lats.<sup>2</sup>

#### - Tècnica de rentat broncoalveolar

El RBA es realitza durant la pràctica de la fibrobroncoscòpia, per mitjà de fibrobronoscops estàndards. Per realitzar la tècnica es requereixen xeringues d'entre 20-50ml i recipients de plàstic per a la instil·lació, aspiració i transport del líquid. S'ha d'evitar l'ús de recipients de vidre degut a l'adhesió que presenten les cèl·lules alveolars a algunes superfícies.<sup>3</sup> El rentat es realitza amb una

solució salina isotònica pre escalfada a 37<sup>o</sup> per tal de reduir la tos en pacients amb la via aèria reactiva.<sup>10</sup> Generalment, es realitza abans d'altres tècniques com la biòpsia, raspallat o punció per evitar falsos resultats o aparició d'hemorràgies. Aquesta condició s'accentua en cas que l'estudi sigui microbiològic.<sup>6</sup>

El volum utilitzat oscil·la entre 100-300 ml, essent el volum recomanat de 150-200 ml<sup>6</sup> ja que volums inferiors a 100 ml el percentatge de secreció bronquial pot ser excessiu, mentre que volums superiors a 250 ml pot generar complicacions. La hiperinflació pulmonar pot tenir un paper predictiu anticipant una recuperació adequada del volum de líquid instil·lat<sup>2</sup>.

S'ha de fer seguiment de la saturació d'oxigen al llarg de la prova ja que en pacients amb síndrome respiratori agut es pot produir hipòxia, per això alguns autors recomanen l'aportació d'oxigen<sup>2</sup>.

La solució salina s'instil·la en bolus de 20-50ml pel canal intern del fibrobroncoscopi. Generalment, amb la primera instil·lació no es recupera molt líquid. Aquesta primera alíquota no és vàlida per RBA ja que pot contenir cel·lularitat bronquial<sup>2</sup>, també s'observa un menor número de cèl·lules alveolars, menor viabilitat cel·lular, i un nombre de neutròfils més elevat que en les següents alíquotes.<sup>12</sup>

Es recomana una pressió de succió de 100mmHg ja que la recollida de líquid pot provocar el col·lapse de les vies respiratòries si la pressió de succió és massa alta. El líquid recuperat hauria de ser superior al 40% tot i que alguns autors consideren que per què el RBA sigui diagnòstic, el volum recuperat ha de ser igual o superior al 60% del volum instil·lat<sup>2,6,11</sup>. Keith en la seva revisió redueix aquest valor al 5-10% del volum total aportat. Valors per sota d'aquests són indubtablement inadequats i no són representatius de l'espai alveolar. Hem de tenir en compte que en persones d'edat avançada, es possible que el volum recuperat sigui menor a aquest 40-60% degut a la pèrdua de resistència elàstica pulmonar<sup>10</sup>, alhora pot ser variable en casos com malalties obstructives. Per els diagnòstics de malignitat o infecció pulmonar el volum recuperat és irrellevant sempre que hi hagi representativitat dels elements de cel·lulars que cerquem.

Si el volum residual després de la recuperació

del líquid instil·lat supera els 100 ml, per raons de seguretat, s'ha d'aturar la prova (podent-se explorar altres àrees). El nombre d'alíquotes pot variar en funció de les necessitats d'exploració podent ser de 6 alíquotes de 20 ml, fins a 2 de 60 ml.<sup>2</sup> Les alíquotes múltiples s'han d'instil·lar i retirar seqüencialment. Abans de retirar el fibrobroncoscopi i per tal, d'eliminar el líquid retingut, es fa tossir al pacient. El volum instil·lat recuperat durant aquest procediment no s'ha d'incloure tampoc en el processament del RBA.<sup>6</sup>

En el pacient pediàtric s'haurà d'adaptar alguns aspectes de la tècnica com la mida del broncoscopi, o el volum de líquid instil·lat. Tot i que, el volum en pacients pediàtrics grans pot ser similar al dels adults, es contempla que les alíquotes prenguin valors d'entre 10-20 ml (o 1-2ml/Kg). El percentatge de líquid recuperat, generalment, es troba entre el 50-80% depenent, entre altres, de la duració de la succió i de la quantitat de pressió negativa aplicada. L'àrea d'exploració es determina d'igual forma que en adults, tot i que, el lòbul mig dret és el més propens a patir atelèctasis o infeccions en absència d'altres patologies subjacents, complicació coneguda com la síndrome del lòbul mig. S'ha de procurar no excedir el temps requerit per a la realització de la tècnica, ja que pot derivar en hipoxèmia i hipercapnia.<sup>12</sup>

### Segon Grup: Processament de la mostra

En aquest grup s'exposen els resultats obtinguts per a la conservació de la mostra, aspecte macroscòpic i el processament tècnic.

#### - Conservació i transport de la mostra

La mostra obtinguda ha de ser recollida en un recipient de plàstic de boca ample i ha d'ésser processada dins de les primeres 4 hores de la seva obtenció. En el supòsit que no pogués ser així s'ha de conservar en nevera a una temperatura de 4°C. Així, evitem el creixement excessiu de bacteries i ens permet mantenir la morfologia cel·lular<sup>6</sup>. Pot ser estable durant 72 hores.<sup>1,6</sup>

No s'ha de prefixar, això provoca alteracions de la morfologia en tincions com la de Leishman. L'ús de contenidors amb EDTA pot reduir l'acumulació de les cèl·lules, però no millora la morfologia o el recompte així que no s'ha demostrat el seu benefici.<sup>1</sup>

Malgrat la filtració de la mostra ha estat descrita per diferents autors amb la intenció d'eliminar el moc, això pot reduir la presència de cel·lularitat bronquial, però d'igual forma el nombre de cèl·lules alveolars. D'altra banda està contraindicat en estudis de cèl·lules malignes, microorganismes, partícules i fibres minerals.<sup>6</sup>

#### - Aspecte macroscòpic del líquid obtingut del RBA

Una correcta descripció macroscòpica de la mostra és important per ajudar a interpretar posteriorment les troballes citològiques.<sup>4</sup> Normalment, la mostra és incolora, escumosa i amb turbidesa lleugera degut a la cel·lularitat en suspensió. Una coloració rosada-vermellosa pot ser indicatiu d'hemorràgia aguda; en cas de ser marronosa-ataronjada pot ser indicatiu d'hemorràgia alveolar difusa; una mostra tèrbola, de coloració marró clar i amb restes en suspensió que precipiten suggereixen proteïnosi alveolar (PA) i finalment si la mostra té un aspecte gras pot ser indicatiu de pneumònia lipòide o embolisme gras.<sup>1,4</sup>

#### - Processament tècnic de la mostra

La mostra obtinguda és una mescla heterogènia de cèl·lules. Per tal de separar els elements cel·lulars es realitza una centrifugació del total de la mostra a una velocitat de 300-600g durant 5-10 minuts. El sobrenedant es decanta aïllant la fracció cel·lular de la líquida. El botó cel·lular es re suspèn amb 1,5ml solució salina isotònica i es procedeix a la citocentrifugació.<sup>6</sup>

El mètode de citocentrifugació és ràpid, barat i concentra la cel·lularitat sense danyar-la. Augmenta la sensibilitat per a la identificació d'agents infecciosos fins a 30 vegades.<sup>2</sup> La velocitat i la durada són condicions que afecten al recompte del RBA. De Bawer, en un estudi va observar que la variació més significativa va ser la proporció de limfòcits de fins a un 3,5% enfront altres mètodes com el frotis directe. L'ús de filtres millipore s'ha dut a terme durant llarg temps, però no s'aplica àmpliament degut a que requereix més temps.<sup>2</sup> El frotis directe sobre portaobjectes, semblant al realitzat amb sang perifèrica, fa que la mostra estigui menys concentrada pel que és menys probable la identificació de cèl·lules malignes i afecta al recompte cel·lular.<sup>2-</sup>

**- Tincions rutinàries per l'estudi de la població cel·lular**

El recompte total de cèl·lules es realitza en una cambra de Neubauer. Un colorant que permet valorar de forma senzilla la viabilitat és el Blau de Triptan (aquesta valoració es realitza en el supòsit que es desitgi fer un estudi funcional de les cèl·lules del RBA). D'altra banda, una viabilitat cel·lular inferior al 85% s'ha de tenir en compte a l'hora de valorar els resultats obtinguts, ja que pot ser indicatiu d'una tècnica deficient o bé d'un transport i/o conservació inadequats.<sup>2</sup>

El recompte percentual de les cèl·lules del RBA és un dels objectius finals pels quals es realitza la tècnica, ja que permet conèixer l'estat de l'interstici pulmonar, es realitza en base a la tinció de May-Grunwald-Giemsa (MGG) o alguna de les seves variants com el Diff-Quik® (DQ) que poden presentar algunes limitacions com el temps correcte de fixació, i pot fer que subestimem certs aspectes cel·lulars.<sup>6</sup> Una altra de les tincions de rutina que s'ha de realitzar és la de Papanicolaou (PAP) per l'estudi de cèl·lules neoplàsiques, aquesta no és la més idònia per identificar cèl·lules inflamatòries. Aquestes tincions permeten igualment identificar altres elements com partícules minerals (necessari fer una filtració prèvia amb filtres millipore d'una fracció de 2-5ml del líquid de RBA que no hagi estat filtrat amb gases).<sup>2,6</sup>

**- Tincions complementàries**

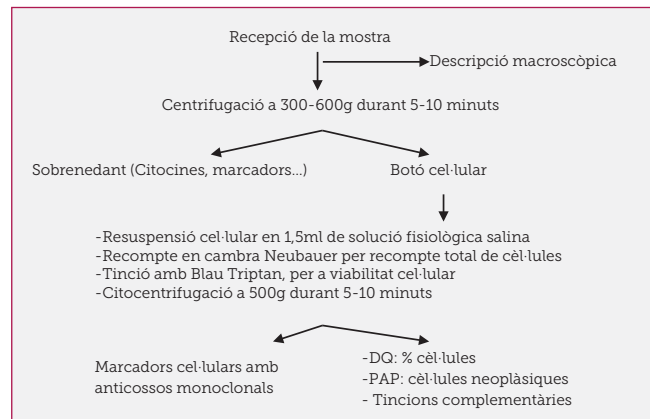
Altres tincions histoquímiques poden aportar informació rellevant sobre certes característiques cel·lulars associades a diferents processos pulmonars. En l'estudi d'hemorràgia alveolar la tinció de Perls permet diferenciar els hemosideròfags dels macròfags antracòtics, ja que tenyeix de blau les partícules de ferro presents a la hemoglobina. Aquesta tinció també resulta útil per identificar l'exposició a l'asbest, posant de manifest els cossos ferruginosos. Les Pneumònies produïdes per fongs com el *Pneumocystis jirovecii* són fàcilment identificades amb la tinció de Grocott o plata metinamina ja que impregna les estructures de color negre. La tuberculosi, produïda pel *Mycobacterium tuberculosis*, pot ser diagnosticada amb la observació directa del bacteri per mitjà de la tinció de Ziehl-Nielsen.<sup>6</sup> Per identificar el sediment lipoproteinós característic de la PA per mitjà de l'àcid periòdic de Schiff

o tinció de PAS. L'Oil red permet identificar vacuoles de lípids intracitoplasmàtiques presents en entitats com la pneumònia aspirativa. El Blau de Toluïdina està indicat en l'estudi de mastòcits, presents en algunes MPID.<sup>1-3,6</sup>

També s'utilitzen tècniques d'immunocitoquímica, en aquest sentit l'expressió de CD1+ permet identificar la presència de cèl·lules de Langerhans en la histiocitosis de cèl·lules de Langerhans (HCL).

Mitjançant la citometria de flux o les tècniques immunohistoquímiques es pot fer la determinació de les subpoblacions de limfòcits T per identificar el nombre de limfòcits CD4+ i CD8+ podent establir un quocient útil en l'estudi de certes malalties pulmonars com la sarcoïdosis. La ràtio normal de CD4/CD8 és d'entre 1,5-2. Tinguem en compte però, que persones grans poden presentar una rati augmentada sense motiu clínic.<sup>6</sup>

A continuació s'exposa un diagrama que resumeix les fases de processament. (Fig. 1)



**Tercer Grup: Valoració de la mostra**

Finalment en aquest últim grup s'aborda l'examen microscòpic i la interpretació de resultats en base a les diferents malalties pulmonars.

**- Examen microscòpic**

L'examen s'ha de realitzar sobre 300 leucòcits a l'atzar per tal d'obtenir una enumeració precisa i estadísticament significativa<sup>10</sup>. La precisió augmenta a l'anàlitzar entre 400-500 cèl·lules i en més d'un camp per realitzar posteriorment

un promig. Els valors normals establerts per a individus sans no fumadors és d'un 80-90% de macròfags alveolars, 5-15% de limfòcits,  $\leq 3\%$  de neutròfils i  $\leq 1\%$  d'eosinòfils. En persones d'edat avançada podem observar, sense que sigui clínicament rellevant, un augment del nombre i proporció de limfòcits i neutròfils. És important

tenir una mostra de control pròpia per a cada zona (taula 1). La presència de cèl·lules escamoses suggereix contaminació orofaríngea que pot ser deguda a una tècnica deficient o a l'aspiració de secrecions de les vies aèries superiors.<sup>10</sup>

	Valors internacionals	No fumadors	Fumadors
Núm. total de cèl·lules	10-28	4,7-12 x10 <sup>6</sup> /100ml	4,4-42 x10 <sup>6</sup> /100ml
Macròfags	80-95%	91-97%	92-99%
Limfòcits	5-15%	1,2-7,2%	0,3-8%
Neutròfils	<5%	0,1-4%	0-3%
Eosinòfils	<1%	<0,15	<0,1%
Limfòcits B	5-10%		
Limfòcits T	62-93%		
Limfòcits CD4/CD8	1,4-1,8	0,8-2,1	0,1-1,4
Limfòcits CD4	39-50%	38-63%	6,7-61%
Limfòcits CD8	22-27%	26-46%	19-71%
CD1	<5%		

**Taula 1.** Valors normals de referència en població sana. Hospital Campus Universitari Vall d'Hebrón.<sup>26</sup>

No hi ha d'haver diferències significatives entre No Fumadors i Ex fumadors, però sí en Fumadors. Mikael et. al. en un estudi realitzat en un total de 1667 mostres, conclou que l'exposició al fum del tabac modifica epigenèticament les cèl·lules alveolars provocant una desmetilació continuada, fet que afecta als senyals de migració, senyalització i resposta inflamatòria explicant l'augment de l'activitat d'elements inflamatoris en pacients fumadors.<sup>13</sup>

Es considera una mostra insatisfactòria aquella que compleix algun d'aquests criteris: escassetat de macròfags alveolars (menys de 10 per camps de gran augment, més del 5% del total de cèl·lules del RBA contaminants de vies respiratòries (1% en cas d'estudi microbiològic), presència d'exsudat mucopurulent, cel·lularitat degenerada, i artefactes de laboratori que impossibilitin la correcta avaluació de la mostra.<sup>6,14</sup>

Els resultats obtinguts poden variar en funció d'una sèrie de paràmetres que inclouen: el tipus de processat, la tinció emprada, el nombre de cèl·lules comptades i l'experiència del citotecnòleg i citopatòleg.

**- Interpretació de resultats**

En aquest apartat intentarem descriure com els resultats obtinguts poden ajudar a conèixer l'estat de l'interstici pulmonar. Abordem aquella patologia en què el RBA pot aportar informació diagnòstica o complementària.

**Les malalties pulmonars intersticials difuses** són les més freqüents en el nostre àmbit. La FPI, la sarcoïdosi, la alveolitis al·lèrgica extrínseca (AAE), la pneumònia organitzada criptogènica (NOC), i la malaltia pulmonar intersticial associada a malalties del col·lagen (MPID-MC) presenten patrons en la resposta cel·lular que es relacionen amb els processos d'inflamació alveolintersticial. Tot i això, el RBA és més útil per al diagnòstic d'entitats relativament comunes com la sarcoïdosis en contraposició a formes relativament rares de MPID.<sup>4, 25</sup>

En l'anàlisi i la fórmula del RBA trobem característiques que, si bé no impliquen criteri diagnòstic, poden establir un diagnòstic de sospita. En la FPI podem observar un recompte cel·lular amb un augment molt significatiu

del neutròfils, lleugera eosinofília i la possible presència de mastòcits.<sup>6</sup> En un 92,5% dels casos d'una sèrie de 136 pacients el RBA va facilitar un diagnòstic de consens.<sup>4</sup> En l'AAE observem un increment d'elements limfoides igual o superior al 60%, amb fenotip Natural Killer (CD56+, CD57+, CD16+), la relació limfòcits T CD4+/CD8+ <1,4 i també poden ser presents cèl·lules plasmàtiques. En la bronquiolitis obliterant amb pneumònia organitzativa (BONO) observem un recompte mixt amb limfocitosi (amb coeficient CD4+/CD8+ <1.4), neutrofilia, i lleugera eosinofília. En la pneumònia aspirativa crònica (PAC) podem observar vacuoles lipídiques de mida gran a l'interior dels macròfags que es pot confirmar per mitjà de la tinció d'oil red. La sarcoidosi es caracteritza per una alveolitis limfocitària amb un increment del número i percentatge de limfòcits T, acompanyat d'un quocient CD4/CD8  $\geq 3,5$ . Si inclou processos de fibrosi pot presentar neutrofilia i un descens del quocient CD4/CD8.<sup>3</sup> La neutrofilia ens indica progressió de la malaltia, i està associada a una menor resposta a teràpia immunosupresiva.<sup>6</sup> En altres MPID sí es pot fer un diagnòstic amb correlació clínica i radiològica. La Eosinofília Pulmonar (EP) es caracteritza per la presència de valors d'eosinòfils que poden arribar al 90%. La Histiocitosi de cèl·lules de Langerhans (HCL) o Histiocitosis X, és una malaltia poc freqüent.<sup>16</sup> Tot i que la fórmula cel·lular és inespecífica sol cursar amb neutrofilia i/o eosinofília moderada i una disminució del coeficient CD4/CD8, la presència de cèl·lules de Langerhans en un percentatge superior al 5% és diagnòstic. L'absència de cèl·lules CD1+ no descarta l'entitat, ja que tan sols es troba en el 50-70% dels casos.<sup>3</sup> La Proteïnosis Alveolar (PA), és una malaltia infreqüent que es caracteritza per envair l'espai alveolar amb un material lipoproteïnós de morfologia amorfa que resulta positiu a la tinció de PAS i negatiu per al Blau Alcà.<sup>17</sup> Aquest es un criteri diagnòstic. El RBA s'utilitza com a tractament terapèutic.<sup>6</sup> L'Hemorragia Alveolar Difusa (HAD), es caracteritza per la presència d'hemosideròfags en un percentatge superior al 15% es considera diagnòstic. Podem sospitar de la presència d'hemosideròfags si els macròfags alveolars presenten pigment citoplasmàtic daurat birefringent. Tot i això, per determinar la presència d'hemosideròfags s'ha de demostrar mitjançant de la tinció de Perls.<sup>3,18,19</sup>

El RBA també pot ser útil en la identificació de Pneumopaties induïdes per fàrmacs que

acostuma a mostrar un nombre total de cèl·lules amb qualsevol tipus d'alveolitis, però en més del 60% dels casos l'alveolitis és limfocítica, i acompanyada d'un augment de CD8+, per tant, una disminució del quocient CD4/CD8. En la toxicitat pulmonar per metotrexat o nitrofurantoina el quocient CD4/CD8 pot estar augmentat. La penicil·lamina i l'amfotericina B poden produir pneumopaties que derivin en hemorràgia alveolar.<sup>6</sup> L'amiodarona pot provocar toxicitat pulmonar que facilita la formació de cossos lamel·lars a l'interior dels macròfags que, amb microscòpia òptica, presenten un aspecte escumós. La nitrofurantoina i els citostàtics poden provocar PA secundària. Al retirar el fàrmac es normalitza la limfocitosi, això pot tenir valor diagnòstic.<sup>23</sup> La EP pot estar induïda per fàrmacs. Bartali et al., van associar la daptomicina en la EP.<sup>15</sup>

El RBA, per si sol, presenta certes limitacions al proporcionar resultats per a la diferenciació de les MPID, pel que és interessant contemplar l'associació amb altres mètodes diagnòstics.<sup>6,20</sup> La Biòpsia Transbronquial (BTB) ha demostrat ser una bona combinació amb el RBA per al diagnòstic o orientació de les MPID, i altres malalties pulmonars no difuses com les pneumònies infeccioses, en que la BTB augmenta el rendiment del RBA entre un 26-32.1%.<sup>20</sup>

Leaker et. al. presenta en el seu estudi una nova tècnica basada en l'anàlisi de biomarcadors del líquid extret del RBA, i conclou que aquest mètode és capaç de mesurar concentracions de biomarcadors presents als pulmons amb una sensibilitat major a l'anàlisi del RBA convencional.<sup>21</sup>

**El RBA també s'utilitza en l'estudi de patologies associades a l'àmbit laboral:** l'asbestosi, la pneumoconiosi dels treballadors del carbó, la silicosis, la malaltia pulmonar per metalls pesats i la malaltia crònica per beril·li.

L'asbestosi induïx alveolitis neutròfila amb increment del percentatge d'eosinòfils. El reconeixement es realitza per visualització directa del cos ferruginós de coloració marró-daurat amb tinció PAP. Amb la tinció de Perls s'observa una coloració blau intens. En la silicosis i la pneumoconiosi dels treballadors del carbó s'ha descrit un lleuger augment del nombre total de cèl·lules amb un predomini de neutròfils

i disminució del quocient CD4/CD8. Com ja hem comentat, en el cas de la silicosi la filtració *Millipore* de la mostra és un bon recurs per a la visualització de partícules. En ambdós casos es pot evidenciar l'exposició però no el diagnòstic. En el cas de la malaltia per metalls pesants s'ha descrit una alveolitis inespecífica amb la presència de cèl·lules gegants multinucleades.<sup>6,12</sup> El RBA, en aquest cas, té una evidència limitada. En la malaltia crònica del beril·li (MCB) trobem una alveolitis similar al de la Silicosi activa. En aquest cas, es pot fer una identificació de limfòcits sensibles al beril·li.<sup>6</sup> (Taula. 2)

**El RBA és la principal eina de seguiment del transplantament pulmonar.** És útil per a la detecció d'infeccions com el Citomegalovirus (CMV) ja sigui per mitjà de mètodes citològics o de PCR. Després del transplantament hi ha un augment del total de leucòcits, que van tornant a la normalitat entre les 2-4 setmanes següents, arribant a nivells normals als 3 mesos. La presència de limfocitosis pot indicar rebuig agut o infecció viral, mentre que una neutrofilia s'associa a infecció bacteriana.<sup>6</sup>

**El RBA s'ha utilitzat àmpliament en diagnòstic d'infeccions de l'espai alveolar.** Tot i que, és una eina molt útil, la seva sensibilitat i especificitat varien en funció d'una sèrie de factors. Si el malalt és o no immunocompetent, si ha rebut antibioteràpia, si el patògen és un virus, bacteri o fong, així com la tècnica utilitzada.<sup>3,6</sup> En malalts immunodeficients estaria indicat en infeccions nosocomials, o quan no hi ha hagut resposta a un tractament d'antibioteràpia empíric.<sup>6</sup>

En la Tuberculosi Pulmonar provocada pel *Mycobacterium tuberculosis* la identificació endoscòpica de la lesió no sol plantejar problemes, ja que colonitza secrecions bronquials i es tracta d'un patògen obligat, podent seleccionar l'àrea d'afectació de forma eficient. Recordem que per al seu diagnòstic s'hauria de fer una identificació directa del bacil amb tinció de Ziehl-Neelsen.<sup>6</sup>

Per a les pneumònies bacterianes el més complexe és determinar si es tracta de contaminació de les vies altes. És important tenir en compte aquest fet, ja que poden coexistir infeccions bacterianes i virals com indica Hanke et. al., en un estudi de cohorts retrospectiu de pacients pediàtric

ingressats en UCI amb ventilació mecànica.<sup>3</sup>

En els malalts immunodeprimits es produeixen processos infecciosos que poden coexistir amb altres, pel que és aconsellable combinar el RBA amb una altra tècnica. Sanchez-Cabral<sup>20</sup>, demostra la utilitat d'utilitzar el RBA amb BTB per a la identificació d'infeccions en pacients VIH+. Conclou que les infeccions més freqüents en ordre descendent en pacients VIH+ són; *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis* seguit de la coexistència de *Pneumocystis jirovecii* amb *Mycobacterium tuberculosis* i de *Pneumocystis jirovecii* amb *Histoplasma capsulatum*. També assenyalava que la BTB pot augmentar la sensibilitat del RBA al *P. jirovecii* del 90 al 100%.<sup>20,24,25</sup> Sezai et. al., planteja un estudi comparatiu prospectiu en pacients immunodeprimits ingressats en UCI entre el RBA, el Mini-RBA i l'Aspirat Endotraqueal (AET). Obté una bona correlació entre Mini-RBA i RBA, i demostra ser més sensible i específica que l'AET.<sup>7</sup> Estella et. al., reporta una baixa sensibilitat del RBA en la pneumònia adquirida en la comunitat (NAC). Exposa que la tècnica s'ha de realitzar tan sols en casos indicats i que en la seva sèrie la baixa sensibilitat del RBA pot ser degut a que els pacients havien rebut antibioteràpia. En canvi la sensibilitat augmenta en pacients amb NAVM.<sup>22</sup>

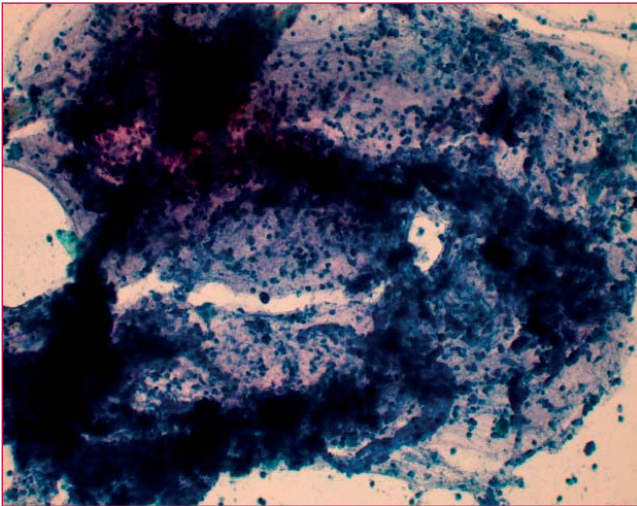
Loftus i col·laboradors, en un estudi de cohorts en el que valorava la rendibilitat del E-RBA en contraposició al tardà L-RBA, en pacients intubats amb lesió cerebral traumàtica o amb trauma toràcic, va concloure que més de la meitat de les exploracions realitzades amb E-RBA eren compatibles amb procés pneumònic, anticipant la resposta de tractament antibiòtic (ATB), reduint complicacions i dies de presa d'ATB.<sup>8</sup>

**Finalment el RBA també és útil en el diagnòstic de tumors tant primaris com metastàtics** situats en zones perifèriques del parènquima pulmonar. Especialment útil en el carcinoma broncoalveolar, la limfangitis carcinomatosa, hemopaties perifèriques i limfomes amb una sensibilitat que varia del 14-70%.<sup>6</sup> El rendiment augmenta en tumors de 2-6cm de diàmetre.<sup>3</sup> En el cas concret de l'estudi de neoplàsies es recomanable el processament de la primera alíquota retirada durant la tècnica del RBA.<sup>3</sup>

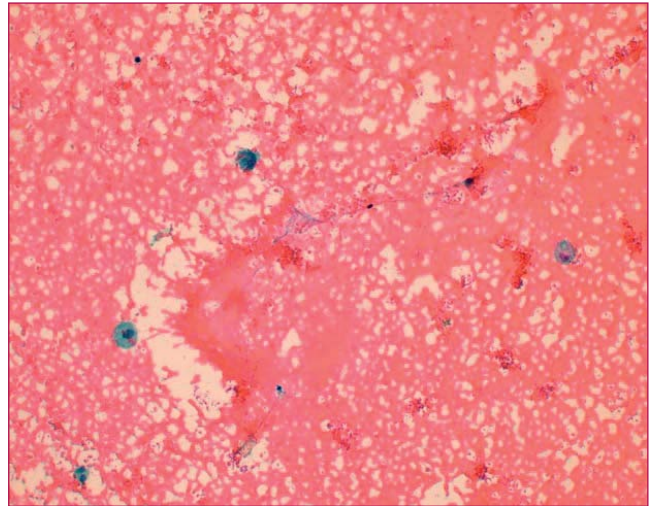
	Neutròfils	Limfòcits	Eosinòfils	CD4/CD8	Altres
FPI	+++		+		Mastòcits
AAE		≥60%		<1,4	Cèl·lules plasmàtiques
BONO	++	+++	+	<1,4	
PAC					Vacuoles de lípid intracitoplasmàtic
Sarcoidosi *		+++		≥3,5	
EP			≈90%		
HCL	++		++	<1,4	≥5% cèl·lules de Langerhans
PA					Material lipoproteïnós
HAD					≥15% hemosideròfags
Asbestosi	++		+		Cos ferruginós
Silicosi	++	+	+	<1,4	Partícules de sílice
MCB	++	+	+	<1,4	Limfòcits sensibles al Beril·li

**Taula 2.** Distribució qualitativa (+; lleuger augment, ++; augment moderat, +++, augment sever) i elements diferencials en diferents MPID. FPI: Fibrosis pulmonar idiopàtica; AAE: Alveolitis al·lèrgica extrínseca; BONO: Bronquiolitis obliterant amb pneumònia organitzativa; PAC: Pneumònia aspirativa crònica; EP: Eosinofília pulmonar; HCL: Histiocitosi de cèl·lules de Langerhans; PA: Proteïnosis alveolar; HAD: Hemorràgia alveolar difusa; MCB: Malaltia crònica del beril·li.

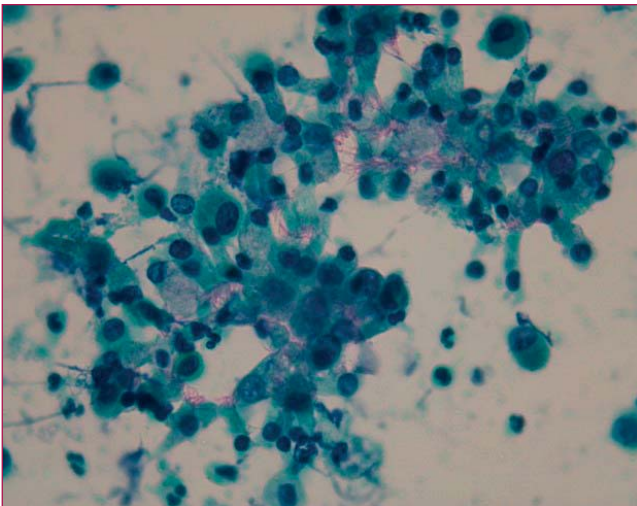
\* en absència de fibrosis.



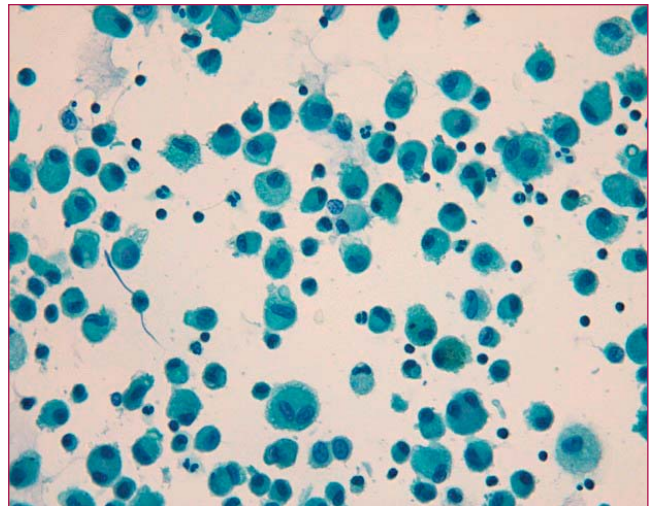
**Figura 1.** PAP, material mucós purulent. No valorable.



**Figura 2.** PAP, mostra hemàtica. No valorable.



**Figura 3.** PAP, contaminació bronquial. No representatiu.



**Figura 4.** PAP, Mostra valorable.

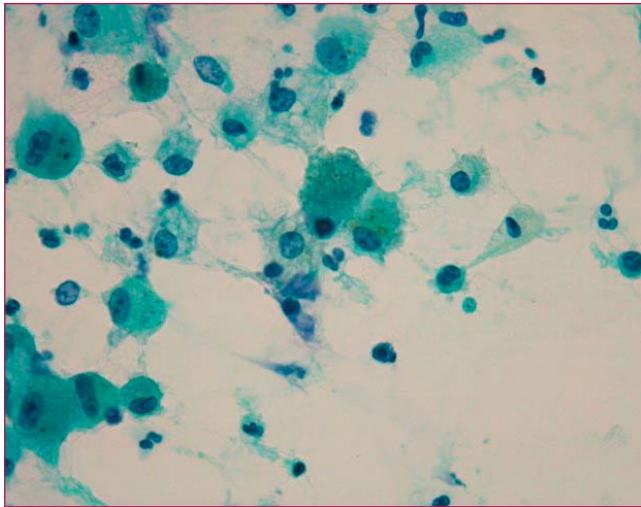


Figura 5. PAP, macròfags sospitosos d'hemosiderosis.

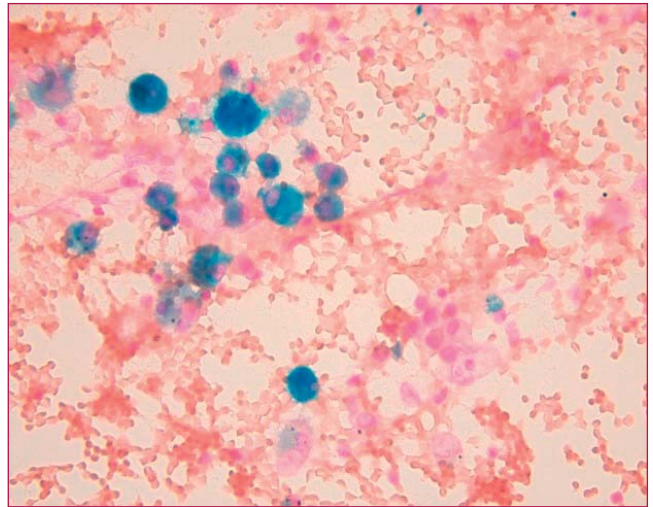


Figura 6. Perls, hemosideròfags.

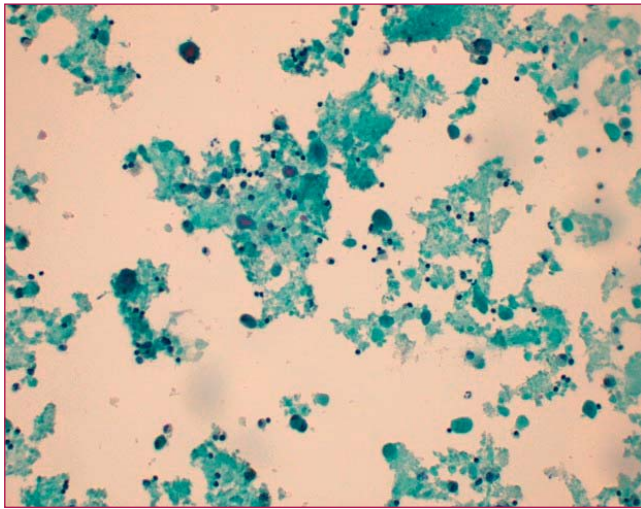


Figura 7. PAP, proteïnosis alveolar.

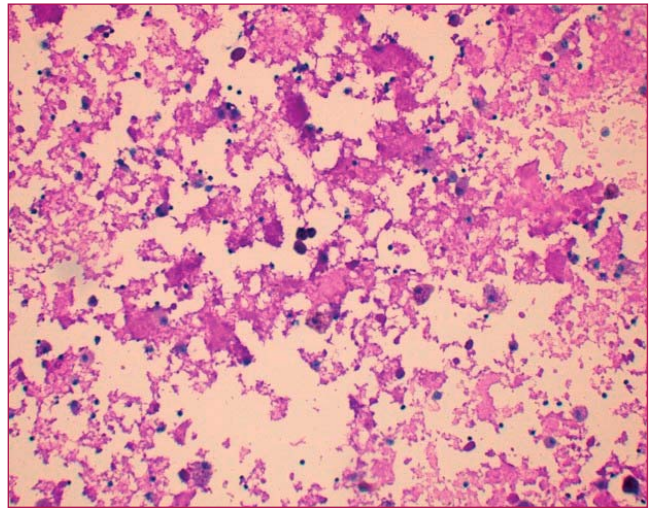


Figura 8. PAS+, proteïnosis alveolar.

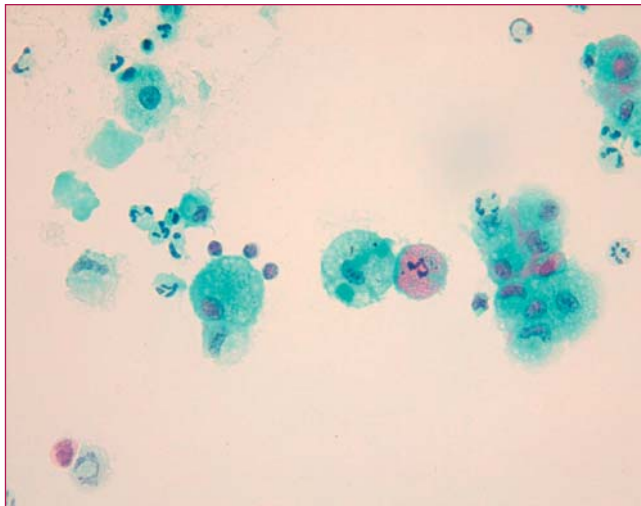


Figura 9. PAP, macròfags escumosos.

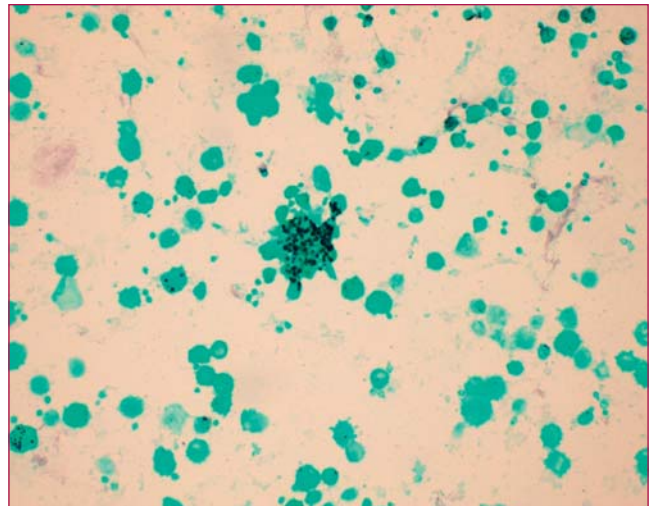


Figura 10. Plata metenamina, *Pneumocystis jirovecii*.



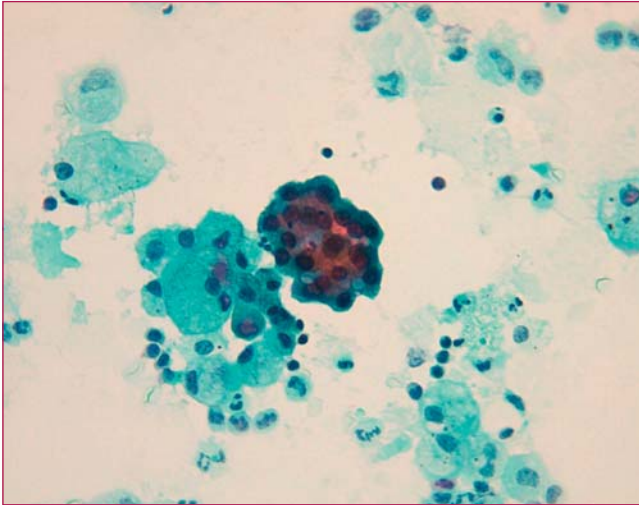


Figura 11. PAP, adenocarcinoma primari ben diferenciat.

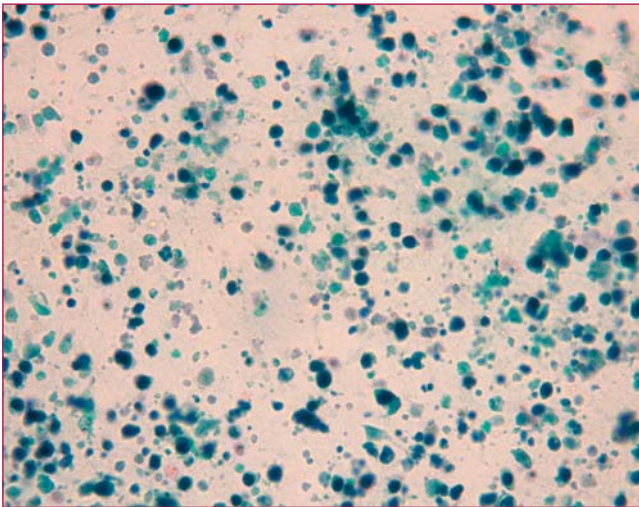


Figura 12. PAP, carcinoma escatós de cèl·lula petita pobrament diferenciat.

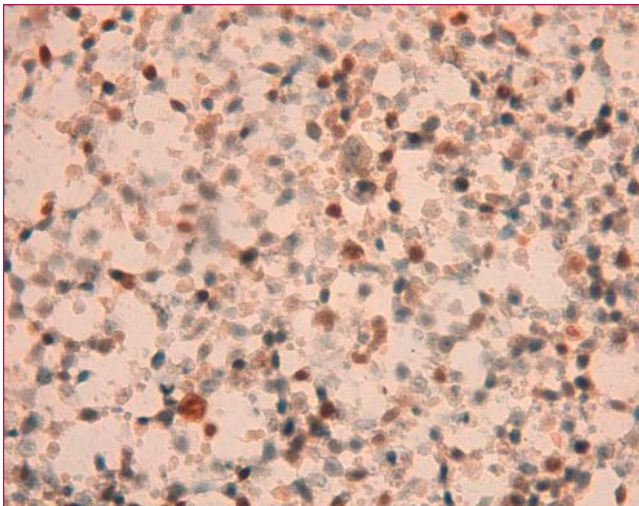


Figura 13. ICQ P63+

## Conclusions

El RBA és útil en el diagnòstic i seguiment de múltiples malalties pulmonars. L'execució correcta de la tècnica és fonamental per a la identificació dels diferents elements alveolars. Requereix una avaluació prèvia i una adequada preparació del pacient. És útil disposar de l'anamnesi del pacient i el motiu de consulta.

En la recollida de la mostra la primera alíquota instil·lada ha de ser rebutjada per a l'estudi de malalties intersticials, sent útil en la cerca de processos neoplàsics. La descripció de la mostra reporta informació útil que pot facilitar la orientació d'algunes entitats.

Pel processament de la mostra ha d'incloure una centrifugació i resuspensió cel·lular prèvies a la citocentrifugació. El recompte cel·lular es fa sobre una mostra tenyida amb Diff-Quik® o variant, sobre un contacte de 400-500 cèl·lules en diferents camps de gran augment (40x). La tinció de PAP es recomana en la identificació de processos neoplàsics primaris i metastàtics.

Es consideren mostres inadequades aquelles que presenten més d'un 5% de cèl·lules contaminants (escamoses o bronquials) pel qual es recomana incloure-ho en un comentari a l'informe (1% en l'estudi de pneumònies bacterianes).

Les tincions citoquímiques i immunocitoquímiques ens poden aportar informació molt rellevant i depenent de la informació clínica es poden fer de manera protocol·litzada.

El RBA pot ser diagnòstic en la PE, HCL, PA o HAD. En les malalties ocupacionals pot establir majoritàriament l'exposició a l'agent que les causa com en el cas de l'asbestosi, la silicosi i la malaltia dels treballadors del carbó, i diagnòstic en l'exposició crònica al beril·li.

El RBA augmenta la seva rendibilitat si s'aplica juntament amb altres tècniques com la BTB, sobretot en processos infecciosos. En pacients que puguin presentar severes complicacions per l'aplicació de la tècnica s'ha demostrat la utilitat del Mini-RBA en processos infecciosos. S'aconsella arribar a un consens per a la estandardització de la mostra que permeti una comparació multicèntrica de resultats. ■

**Bibliografia**

1. Hoffman AM, DVM, DVSc. Bronchoalveolar lavage: sampling technique and Guidelines for cytologic preparation and interpretation. *Vet. Clin. Equine.* 2008; 24: 423-35. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2008.04.003>
2. Baughman RP. Technical Aspects of Bronchoalveolar lavage: Recommendations for Standard Procedure. *Semin RESPIR Crit Med.* 2007; 28(5):475-85.
3. Alcoeda-Batres S, Romero-Ribate D, Gómez-Carrera L, Gómez Terreros-Caro J. Lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. En: *Gráficas Enar. Manual de Procedimientos de Diagnóstico y control.* 2007.155-163.
4. Jara-Palomares L, Martín-Juan J, Gómez-Izquierdo L, Cayuela-Domínguez A, Rodríguez-Becerra E, Rodríguez-Panadero F. Hallazgos en el lavado broncoalveolar de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Estudio de una cohorte prospectiva de 562 pacientes. *Arch. Bronconeumol.* 2009;45(3):111-7.
5. Wieger H, Nijen L, Woensel J, Bem RA, Jong MD, Calis J. Bacterial co-infection of respiratory tract in ventilated children with bronchiolitis; a retrospective cohort study. *BMC Infectious diseases.* 2019; 19:938.
6. Castella J, Ancochea J, Llorente JL, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A, Xaubet A. Lavado broncoalveolar. Manual Separ de Procedimientos. Plan de calidad para la toma y procesado de las muestras endoscópicas. En: *Respira Fundación Española del Pulmón-SEPAR.* 2013.
7. Sezai-Tasbakan M, Gurun A, Basoglu O, Ekren P, Pullukcu H, Bacakoglu F. Comparison of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Respiration.* 2011;81:229-35. DOI: 10.1159/000323176.
8. Loftus T, MD, Lemon S, PharmD, Nguyen L, BS, Voils S, PharmD, Brakenridge S, MD, MSCS, Jordan J, MD, FACS, Croft C, MD, GACS, Smith RS, MD, FACS, Moore F, MD, FACS, MCCM, Efron P, MD, FACS, FCCM, Mohr A, MD, FACS, FCCM. Early Bronchoalveolar Lavage for Intubated Trauma Patients with TBI or Chest Trauma. *J. Crit. Care.* 2017;39:78-82. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.010.
9. Skoczynski S, Tobiczky E, Minarowski L, Swierczynska M, Mróz R, Barczyk A. Is it possible to Predict, Whether BAL Salvage is Going to be Diagnostic?. *Adv.Respir. Med.*2019;87(1):20-25.
10. Meyer K, Raghu G, Baughman R, Brown K, Costabel U, Du-Bois R, Drent M, Haslam P, Kim D, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *AJRCCM.* 2012;185(9):1004-14.
11. Efares B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, Diarra A, Tahiri L, Hammam N, Smahi M, Amara B, Benjelloun M, Serraj M, Chbani L, El-Fatemi H. The Diagnostic Value of the Bronchoalveolar Lavage in the Interstitial Lung Diseases.2017 Mar 1;16(1):4.doi: 10.1186/s12952-017-0069-0.
12. Connett G.J. Bronchoalveolar lavage. *Paediatr. Respir. Rev.* 2000. 1:52-56. DOI: 10.1053/prrv.2000.0007.
13. Ringh M, Hagemann-Jensen M, Needhamsen M, Kular L, Breeze C, Sjöholm L, Slavec L, Kullberg S, Wahlström J, Grunewald J, Brynedal B, Liu Y, Almgren M, Jagodic M,

- Öckinger J, Ekström T. Tobacco smoking induces changes in true DNA methylation, hydroxymethylation and gene expression in bronchoalveolar lavage cells. *EBioMedicine*. 2019;46:290-304. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.006.
14. Chamberlain D, Braude A, Rebuck A. A Critical Evaluation of Bronchoalveolar Lavage. Criteria for Identifying Unsatisfactory Specimens. *Acta. Cytol*. 1987;31(5):599-605.
15. Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia. A review of 196 case reports. *Medicine*. 2018;97:4. DOI:10.1097/MD.00000000000009688.
16. Kumar N, Sayed S, Vinayak S. Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis in Fine Needle Aspiration Cytology: A Case Report and Review of the Cytology Literature. *Pathology Research International*. 2011. DOI: 10.4061/2011/439518.
17. Burkhalter A, MD, Silverman J, MD, Hopkins M, MD, Geisinger K, MD. Bronchoalveolar Lavage Cytology in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Clin Pathol*. 1996;106:504-510.
18. Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M, Yucra D, Hernández M, Karlen H, Brigante A. Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome. *Respiratory Medicine*. 2017;129:59-62. DOI: 10.1016/j.med.2017.06.003.
19. Oviedo-Ramírez M.I, Hop K, Carrera E, Socriano-Rosas J. Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis in a Young Adult. Autopsy Findings. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):562-8.
20. Sánchez-Cabra O, Martínez-Mendoza D, Frores-Bello A.P, Martínez-Orozco J.A, Rivera-Rosales R.M, Luna-Rivero C, Santillán-Doherty P, Reyes-Terán G. Diagnostic discrepancy between bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy from bronchoscopies of HIV patients with pneumonia: toward an integrad diagnosis. *Research and Palliative Care*. 2018;10:115-123.
21. Leaker BR, Nicholson GC, Ali FY, Daudi N, O'Connor BJ, Barnes PJ. Bronchoabsorption; a novel bronchoscopic technique to improve biomarker sampling of the airway. *Respiratory Research*. 2015;16:102. DOI: 10.1186/s12931-015-0268-5.
22. Estella A, Monge MI, Pérez-Fontaiña L, Sainz-Baranda A, Galán MJ, Moreno E. Lavado Broncoalveolar para el diagnóstico de neumonía en enfermos en ventilación mecánica. *Med.Intensiva*. 2008;32(9):419-23.
23. Bedrossian CWM, MD, Warren J, MD, Ohar J, MD, Bhan R, MD. Amiodarone Pulmonary Toxicity: Cytopathology, Ultrastructure, and Immunocytochemistry. *Ann. of Diagn. Pathol*. 1997;1:47-56.
24. Adams TN, Newton CA, Batra K, Abu-Hijleh M, Barbera T, Torrealba J, Glazer CS. Utility of Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy in Patients With Hypersensitivity Pneumonitis. 2018;196(5):617-22.
25. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *Thorac. Dis*. 2017;8(10):996-1010. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.39.
26. J. De Gracia, M. Culebras, K. Loor, A. Álvarez, A. Gómez, P. Bascuñana. *Endoscopia Respiratoria 2017 GSK* (ISBN: 978-84-608-9297-7).
27. Reyes N, Luque E, Santos J, Alfagerne I. Broncoscopia diagnóstica. Requisitos, sedación y técnicas. Ed: NEUMOSUR. 2016.125-35

# Desarrollo de indicadores de la Guía de Calidad en Citopatología. Societat Catalana de Citopatologia.

**Tresserra F<sup>1</sup>, Temprana-Salvador J<sup>2</sup>, Vasquez C<sup>3</sup>, Lloveras B<sup>4</sup>, Català I<sup>5</sup>, Tarroch J<sup>6</sup>, Combalia N<sup>7</sup>, Alameda F<sup>4</sup>, Bosch R<sup>8</sup>, Gallardo J<sup>7</sup>, Mancebo E<sup>5</sup>, Fabra G<sup>1</sup>, Dinares MC<sup>2</sup>, Santacana M<sup>9</sup>, Gonzalez C<sup>6</sup>, Pérez-Ochoa F<sup>10</sup>.**

1. Hospital Universitario Dexeus, Barcelona; 2. Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; 3. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona; 4. Hospital del Mar, Barcelona; 5. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona; 6. Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona; 7. Parc Taulí Hospital Universitario, Barcelona; 8. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tarragona; 9. Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida; 10. Atryshealth. Centro Médico Teknon. Barcelona.

## Resumen

El control de calidad en citología ha de establecerse a través de indicadores fiables y fácilmente medibles. Desde la Societat Catalana de Citopatologia y teniendo como base su Guía de Calidad en Citopatología, se ha establecido un grupo de expertos que han elaborado un documento con trece indicadores que abarcan todo el proceso citológico. Se ha elaborado a través de guías y documentos con evidencia científica y metodología DELPHI para consensuar de forma estructurada las opiniones de un grupo de expertos. Los indicadores se expresan por medio de fichas en las que se especifican todas sus características.

El documento elaborado permite el control de todas las etapas del proceso citológico.

**Palabras clave:** Citología; Indicadores de calidad; Metodología DELPHI.

## Abstract

Quality control in cytology must be set through reliable and easily measurable indicators. From the Societat Catalana de Citopatologia a group of experts has been established to redact a document with thirteen indicators that cover the entire cytological process, based on its Cytopathology Quality Guide. It has been elaborated through guides and documents with scientific evidence and DELPHI methodology in order to reach a structured consensus on the opinions of a group of experts. The indicators are expressed in sheets specifying all their characteristics.

This document allows the control of all stages of the cytological process.

**Key words:** Cytology, Quality indicators, DELPHI methodology.

### Introducción

El laboratorio de citología es el responsable de recibir aquellas muestras susceptibles de ser analizadas para procesarlas y emitir un diagnóstico preciso además de una serie de variables necesarias para el tratamiento de la enfermedad. El proceso seguirá una etapa pre-analítica, una etapa analítica y una etapa post-analítica. El aseguramiento de la calidad en este proceso consiste en evaluar el cumplimiento en todos los pasos del análisis incluyendo todas sus fases para promover la excelencia en el resultado de la práctica médica<sup>1</sup>.

La calidad en el cuidado sanitario está definida por una serie de características que son: eficacia, efectividad, eficiencia, optimidad, aceptabilidad, legitimidad y equidad<sup>2</sup>. Para medir la calidad en la actuación se utilizan los indicadores que definen de forma explícita y medible aspectos concretos de la estructura, el proceso o el resultado del suceso analizado<sup>3</sup>. Estos indicadores proporcionan una base cuantitativa al clínico, a la organización o a los planificadores para mejorar en el cuidado y en los procesos que afectan al manejo del paciente<sup>4</sup>.

Por definición, un indicador ha de cumplir<sup>3,4,5</sup>:

- Ser creíble y tener el mínimo de error.
- Medir de forma precisa lo que quiere medir y no otros parámetros.
- Ser accesible: deben de poder consultarse fácilmente los datos del indicador.
- Ser oportuno: poder ser actualizado periódicamente.
- Ser práctico: monitorizable de forma simple y a ser posible de forma automática.
- Ser sensible: ha de ser capaz de detectar cambios significativos que puedan suponer una desviación en el proceso.
- Ser alcanzable: el indicador ha de reflejar aquellos factores con impacto en los estándares de referencia.

Los indicadores, siempre que sea posible, deben estar basados únicamente en la evidencia científica. Para su establecimiento existen diversas metodologías que buscan un consenso entre un grupo de expertos. Los métodos de consenso son técnicas de facilitación estructuradas que exploran el consenso entre un grupo de expertos mediante la síntesis de sus opiniones, priorizando los juicios de un grupo que son preferibles a los

juicios individuales, los cuales son propensos al sesgo personal. Existen varias metodologías de consenso, entre ellas destacan: las conferencias para la creación de un consenso, el método DELPHI, el método de grupo nominal, el método de adecuación RAND, y los procedimientos de clasificación por consenso iterados<sup>5</sup>, siendo cada uno de ellos aplicables en distintas condiciones y alcanzando grados variables de evidencia. Con estas técnicas se consiguen establecer los parámetros que definen a un indicador: aceptabilidad, viabilidad, fiabilidad, sensibilidad al cambio y validez.

A partir de la elaboración de la Guía de Calidad en Citopatología (GCC) por parte de la Societat Catalana de Citopatologia (SCC)<sup>6</sup>, que está estructurada siguiendo los apartados de la norma UNE-EN ISO 15189 aplicable a los laboratorios de Anatomía Patológica<sup>7</sup>, y que detalla cada uno de los procesos que se llevan a cabo en el laboratorio sugiriendo indicadores de cada uno de ellos. Se ha planteado una segunda fase de la guía consistente en el desarrollo de indicadores representativos del proceso por medio de metodologías de consenso de grupos de expertos.

### Material y métodos

#### - Diseño y contexto:

En la redacción de la Guía de Calidad en Citopatología de la SCC<sup>6</sup> se incluyeron en cada uno de los capítulos entre 3 y 6 indicadores de calidad referentes a la etapa concreta del proceso al que se refería el capítulo. Estos indicadores se consignan en la tabla 1.

#### - Priorización de Indicadores:

Por medio de contacto electrónico se invitó a los autores de la GCC y que estos hiciesen extensiva la invitación a otros socios, a priorizar el listado de indicadores de la GC (Tabla 1) puntuando del 1 al 10 la relevancia de cada uno de ellos, siendo 1 un poco relevante y 10 muy relevante. El objetivo era reducir el listado a dos indicadores por capítulo. Para la evaluación se dio un periodo de 2 semanas (18/11/2019 a 02/12/2019).

Para elegir los dos indicadores por capítulo se

consideraron:

- Criterios de inclusión:
  - Estimación en la mediana con valor superior o igual a 9.
    - o
  - Rango intercuartílico (RIQ) menor o igual de 2.
- Criterios de exclusión:
  - Concepto del indicador incluido en otro de rango superior

En caso de empate se priorizó atendiendo a la media de puntuación de los indicadores restantes.

Contestaron a la priorización 16 interesados entre los cuales estaban autores de cada uno de los capítulos de la GCC y con ellos se constituyó el grupo de expertos.

El resultado fueron dos indicadores por capítulo que se hallan resaltados en la tabla 1.

### - Redacción de las fichas de indicadores:

Se asignaron los indicadores priorizados a los miembros del grupo de expertos para redactar las fichas de cada uno de ellos. Los criterios de asignación fueron el haber participado en la redacción del capítulo al que se refería el indicador.

Para la redacción de la ficha de indicador se utilizaron las referencias bibliográficas utilizadas en la redacción de cada capítulo de la GCC aceptando que se trataba de literatura especializada y contrastada en la materia referente al indicador.

Los ítems que contenía la ficha eran:

- **Denominación:** Descripción literal del indicador.
- Numerador del elemento de medida del indicador
- Denominador del elemento de medida del indicador
- Definición del indicador.
- **Fundamento:** Importancia o justificación que tiene el indicador en el proceso.
- **Criterios de inclusión:** Muestras o parte del proceso al que se refiere el indicador.
- **Criterios de exclusión:** Si hay algunas

muestras en particular que no puedan incluirse en lo que mide el indicador.

- **Fuente:** De donde se extraerán los datos para su calculo.
- **Periodicidad:** Frecuencia con que debe medirse.
- **Estándar:** Valor sugerido.
- **Observaciones:** en caso de que las haya.
- Bibliografía.

A los participantes se les envió una ficha estándar para rellenar y un ejemplo de indicadores de cáncer colorrectal de la Consejería de Salud de Andalucía<sup>8</sup>. El periodo asignado para la redacción de las fichas fue de tres meses (16/12/2019 a 15/03/2021). En mitad del proceso (4/02/2020) se llevó a cabo una reunión presencial para aclarar dudas.

El listado de la denominación de los indicadores resultantes se detalla en la tabla 2.

### - Metodología de consenso:

Para establecer un consenso en la descripción de cada indicador se utilizó la metodología DELPHI<sup>9-11</sup> que busca acercarse al consenso de un grupo de expertos con base en el análisis y la reflexión de un problema definido. Es un método de estructuración de un proceso de comunicación grupal que es efectivo a la hora de permitir a un grupo de individuos, como un todo, tratar un problema complejo.

Sus características definatorias son:

- **Proceso iterativo:** los expertos emiten su opinión o respuestas en varias ocasiones. Ello invita a la reflexión de los planteamientos en función de la evolución de las respuestas.
- **Anonimato:** Ningún miembro del grupo conoce a quien pertenecen las respuestas. Con ello se evitan las influencias negativas o inhibiciones. La comunicación esta moderada por el coordinador del grupo.
- **Realimentación controlada:** Antes de cada ronda el coordinador transmite al grupo las opiniones recogidas.
- **Respuesta estadística del grupo:** A la hora de aceptación de opiniones.

Se llevo a cabo una primera ronda DELPHI on-line con las fichas de indicador a todos los

participantes. La duración de esta ronda fue de tres semanas (2/04/2020 a 23/04/2020). Se obtuvieron comentarios por parte de 13 participantes. En muchas ocasiones eran correcciones gramaticales o de redacción que se llevaron a cabo de forma inmediata.

En este punto y por mayoría de los participantes se solicitó la eliminación del indicador 2.1 (Concordancia citotécnico-citopatólogo en CIN2+) por ser redundante y estar incluido en el indicador 7.2 (Registro y evaluación de discrepancias en citología ginecológica).

Los demás comentarios se resumieron en una tabla que fue sometida a una segunda Ronda DELPHI para la aprobación o no de las modificaciones o posibles matices a los comentarios. El periodo de tiempo asignado a esta ronda fue de 11 días (10/05/2020 a 20/05/2020).

En la segunda ronda DELPHI se obtuvieron comentarios de 13 participantes.

Una vez incorporados estos cambios se dio por concluida la fase de elaboración de las fichas de indicador.

El número de comentarios estructurales o conceptuales recibidos por indicador en cada una de las rondas DELPHI se reflejan en la tabla 3.

### - Validación de los indicadores:

Para la validación de los indicadores se llevó a cabo una votación on-line anónima en la que se había de asignar un valor a cada indicador del 1 al 9 (1 poco aceptable, 9 muy aceptable) tanto en la aceptabilidad como en la viabilidad del indicador, quedando validado un indicador si el 75% tenía un valor de 7 o más en ambas categorías<sup>12</sup>. El tiempo de votación fue de 5 días (22/05/2020 a 26/05/2020).

### Resultados

Los resultados de estas votaciones se expresan en la tabla 4. Los indicadores aceptados finalmente fueron 13, dos por capítulo excepto para el capítulo 2 que solo fue 1.

El redactado final de la ficha de cada indicador fue:

**INDICADOR 2 CAPITULO 2:** El laboratorio dispone de un sistema de control de la formación continuada

**ÁMBITO:** Personal.

**DENOMINACIÓN:** El laboratorio dispone de un sistema de control de la formación continuada.

**NUMERADOR:** Número de actividades realizadas transformada a puntos según baremo (aclarado en observaciones).

**DENOMINADOR:** Unidad de tiempo (año).

**DEFINICIÓN:** Actividades de formación continuada como garantía de calidad del diagnóstico citológico.

**FUNDAMENTO:** La formación continuada es esencial en el proceso diagnóstico. El mantenimiento de los conocimientos e incremento de los mismos es imprescindible para una buena calidad diagnóstica.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Actividades derivadas de actividad formativa reglada o con créditos de formación continuada.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** Actividad formativa no reglada o sin créditos de formación continuada.

**FUENTE:** Curriculum Vitae de los profesionales. Por tanto, declaración de los mismos y registros del personal del laboratorio.

**PERIODICIDAD:** Anual.

**ESTANDAR:** Aconsejable un mínimo de 10 puntos/año (ver observaciones).

### OBSERVACIONES

Puntuación de actividades:

1. Actividades Científicas: se consideran las actividades acreditadas por un organismo competente:

- Poster: Ginecológica 1 punto. No ginecológica 2 puntos.
- Comunicación oral: 2 punto. No ginecológica 3 puntos.
- Ponencia: Ginecológica 3 puntos. No ginecológica 4 puntos.

Multiplicar por 2 si es un congreso nacional y por 3 si es internacional.

2. Actividades en el propio servicio:

- Asistencia y participación en sesiones de correlación cito-histológica: Hasta 5 puntos por año.
- Participación en otras actividades de gestión relacionadas con citología: Hasta 3 puntos año.
- Participación en controles da calidad externos: Hasta 5 puntos año.

### BIBLIOGRAFIA:<sup>13-15</sup>

**INDICADOR 1 CAPITULO 3:** El laboratorio dispone de una infraestructura adecuada para ejercer su actividad.

**ÁMBITO:** Instalaciones y condiciones ambientales.

**DENOMINACIÓN:** El laboratorio dispone de una infraestructura adecuada para ejercer su actividad.

**NUMERADOR:** Número de requisitos cumplidos del listado recomendado.

**DENOMINADOR:** Número total de requisitos del listado recomendado.

**DEFINICIÓN:** Listado recomendado:

- Presencia de todas las áreas mínimas aconsejadas a poder ser separadas: recepción, área de preparación, área de cribado (citotécnicos) y diagnóstico (despacho médico) que es recomendable que estén lo más próximas posible y lavabos.
- División adecuada entre las áreas.
- Adecuado espacio mínimo por trabajador.
- Presencia de vías y salidas de evacuación y vías de circulación.
- Iluminación adecuada en todas las áreas.
- Adecuada instalación de agua.
- Archivo.
- Área dotada de sistemas que aseguren el procesado de muestras con riesgo biológico (campanas que dependiendo del tipo de laboratorio y de las muestras que se procesan en el mismo tendrán que cumplir la normativa vigente).

**FUNDAMENTO:** Disponer de una correcta infraestructura con adecuadas condiciones ambientales en favor de la seguridad y un buen rendimiento laboral.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Todos los laboratorios de citología.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** No aplica.

**FUENTE:** Plano de distribución de laboratorio y evaluación de los cambios de distribución.

**PERIODICIDAD:** Cada 5 años.

**ESTANDAR:**

- Deseable: 100% de los ítems.
- Aceptable: superior al 90% de los ítems.

**OBSERVACIONES**

- Espacio mínimo aconsejado: 2 metros cuadrados de superficie libre por trabajador.
- El nivel de iluminación para la oficina general y el trabajo en ordenador debería estar entre 500 lx y 700 lx.
- Adecuada instalación de agua: Con niveles de calcio y pH controlados.

**BIBLIOGRAFIA:**<sup>16-21</sup>

**INDICADOR 2 CAPITULO 3:** El laboratorio dispone de las condiciones acústicas adecuadas para el trabajo.

**ÁMBITO:** Instalaciones y condiciones ambientales.

**DENOMINACIÓN:** El laboratorio dispone de las condiciones acústicas adecuadas para el trabajo.

**NUMERADOR:** Número de áreas de cribado o diagnóstico microscópico aisladas o con niveles de emisión de ruido (dB) menores a 40 dB.

**DENOMINADOR:** Número total de áreas de cribado o diagnóstico microscópico dentro del laboratorio.

**DEFINICIÓN:** El laboratorio dispone de áreas de cribado y diagnóstico microscópico aisladas o con niveles controlados de emisiones de ruido.

**FUNDAMENTO:** El área de microscopía debe ser silenciosa. Es necesario disponer de barreras sonoras para disminuir el ruido en las áreas de cribado y diagnóstico. Los niveles de ruido a partir de los cuáles se considera que pueden resultar molestos y dificultar el trabajo en estos puestos de trabajo, se sitúan entre los 55 y 65 dB.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Todas las áreas con personal trabajando en cribado y diagnóstico microscópico.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** Áreas utilizadas para sesiones multipersonales en microscopio multicabezal o por medios digitales.

**FUENTE:** Distribución del laboratorio o por registro por sonómetro.

**PERIODICIDAD:** Semestral.

**ESTANDAR:**

- Deseable: 100% de áreas.
- Aceptable: superior al 80% de áreas.

**OBSERVACIONES:** No aplica.

**BIBLIOGRAFIA:**<sup>17, 20, 22-23</sup>



**INDICADOR 1 CAPITULO 4:** El laboratorio dispone de un inventario de equipos, de un registro de su mantenimiento y de las calibraciones anuales.

**ÁMBITO:** Equipos de laboratorio, reactivos y materiales fungibles.

**DENOMINACIÓN:** El laboratorio dispone de un inventario de equipos, de un registro de su mantenimiento y de las calibraciones anuales.

**NUMERADOR:** Número de equipos inventariados que poseen registros de mantenimiento y calibraciones actualizados a fin de año.

**DENOMINADOR:** Total de equipos inventariados en el laboratorio de citología a fin de año.

**DEFINICIÓN**

- Equipo: un dispositivo médico que se usa específicamente en cualquier punto del proceso diagnóstico citopatológico, ya sea solo o junto con accesorios, material fungible u otros equipos médicos. No se consideran equipos médicos los dispositivos médicos desechables o de un solo uso.
- Inventario: Relación detallada de los equipos que posee el laboratorio de Citopatología.
- Registros: documentos donde se deja constancia de las actuaciones realizadas en un momento determinado.
- Mantenimientos: comprobaciones, mediciones, reemplazos, ajustes y reparaciones necesarias para mantener o reparar un equipo de forma que este pueda cumplir sus funciones.
- Calibraciones: comparación documentada entre el dispositivo de medición que se va a calibrar y un dispositivo de referencia trazable.

**FUNDAMENTO:** Se deberá tener un correcto registro de equipos, mantenimientos y calibraciones que permitan el conocimiento permanente del estado de los equipos y la planificación de sus mantenimientos correctivos, preventivos y obsolescencia.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Todo equipo necesario para el desarrollo de la actividad de diagnóstico citológico, sea propio o de terceros.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** Reactivos y fungibles

**FUENTE:** Los propios registros de mantenimiento.

**PERIODICIDAD:** Siempre que se precise y/o anual según equipo. Debe especificarse en el inventario la periodicidad de los servicios, mantenimientos y calibraciones que requiere cada equipo médico.

**ESTANDAR**

- Deseable: 100%
- Aceptable: superior al 95%

**OBSERVACIONES:** Los datos que debería contener el inventario de cada uno de los equipos, son:

- Identificación/nombre del equipo.
- Nombre, modelo y número de serie del fabricante u otra identificación única.
- Información de contacto del proveedor y del fabricante.
- Fecha de recepción y la fecha de puesta en servicio.
- Localización en el laboratorio.
- Condición en que se hallaba cuando se recibió (nuevo, usado o reacondicionado).
- Instrucciones del fabricante.
- Registros de aceptabilidad inicial del equipo en el laboratorio.
- Registros del mantenimiento efectuado y el programa para mantenimiento preventivo del equipo.
- Registros del desempeño del equipo que confirman su aceptabilidad actual para ser utilizado.

**BIBLIOGRAFIA:**<sup>24,25</sup>

**INDICADOR 2 CAPITULO 4:** El laboratorio dispone del equipamiento necesario para la correcta trazabilidad de las muestras.

**ÁMBITO:** Equipos de laboratorio, reactivos y materiales fungibles.

**DENOMINACIÓN:** El laboratorio dispone del equipamiento necesario para la correcta trazabilidad de las muestras.

**NUMERADOR:** Número de estaciones de trabajo informatizadas dotadas del sistema de trazabilidad adecuado.

**DENOMINADOR:** Número total de estaciones de trabajo informatizadas.

**DEFINICIÓN:**

- Estación de trabajo informatizada dotada adecuadamente: estación de trabajo que requiere ordenador con pantalla de dimensiones adecuadas, teclado, ratón, lector de código de barras y/o bidimensionales y conectada a LIS, impresora y a internet.
- Estación de trabajo informatizada: cualquier ordenador cuya función es dar servicio a un profesional.

**FUNDAMENTO:** Es imprescindible para la trazabilidad de muestras citológicas, la existencia de estaciones de trabajo informatizadas con sistemas de lectura automatizada de códigos de barras y/o bidimensionales.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Disponible en toda estación destinada al desarrollo de la actividad de diagnóstico citológico, sea propio o de terceros.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** Estaciones de trabajo que por su misión no requieren de algunos de los componentes anteriormente citados (ej. ordenadores dedicados exclusivamente a registro de temperaturas de congeladores).

**FUENTE:** Auditoría interna y externa o registro de equipamiento informático.

**PERIODICIDAD:** Anual

**ESTÁNDAR**

- Deseable: 100%
- Aceptable: superior al 90%

**OBSERVACIONES:** No aplica.

**BIBLIOGRAFIA:** <sup>26</sup>

**INDICADOR 1 CAPITULO 5:** Número de muestras citológicas que se rechazan.

**ÁMBITO:** Procesos pre-analíticos

**DENOMINACIÓN:** Número de muestras citológicas que se rechazan.

**NUMERADOR:** Número de muestras rechazadas en el periodo de tiempo a evaluar.

**DENOMINADOR:** Total de muestras recibidas en el periodo de tiempo a evaluar.

**DEFINICIÓN:** Número de muestras citológicas que son rechazadas en el laboratorio de citología por cualquier motivo, para valorar su incidencia.

**FUNDAMENTO:** Este dato indica la calidad del proceso pre-analítico. Permite detectar e identificar los focos con problemas en el proceso pre-analítico: detectar los servicios de procedencia de las muestras generadores de más incidencias, y las causas más frecuentes de rechazo. Por último, su análisis permite el diseño y la aplicación de medidas correctoras.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Todas las muestras y peticiones de citología que se reciben en el Servicio de anatomía patológica /laboratorio.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** No aplica.

**FUENTE:** El número de muestras rechazadas se obtiene del Sistema de Información (SIAP) del servicio de anatomía patológica /laboratorio, incluyendo el servicio de procedencia de las muestras y la causa de rechazo.

**PERIODICIDAD:** Anual

**ESTÁNDAR:** Inferior al 1%

**OBSERVACIONES:**

- Los motivos de rechazo de las muestras estarán consignados en el plan de calidad del servicio.
- Será conveniente llevar un registro de los motivos de rechazo para el análisis y opciones de mejora.

**BIBLIOGRAFIA:** <sup>19,27-31</sup>

**INDICADOR 2 CAPITULO 5:** Número de muestras citológicas que se reciben el laboratorio sin estar correctamente identificadas o que no están asociadas de forma inequívoca a una petición.

**ÁMBITO:** Procesos pre-analíticos.

**DENOMINACIÓN:** Número de muestras citológicas que se reciben el servicio de anatomía patológica / laboratorio sin estar correctamente identificadas o que no están asociadas de forma inequívoca a una petición.

**NUMERADOR:** Número de muestras citológicas que se reciben sin estar correctamente identificadas o que no están asociadas de forma inequívoca a una petición en un periodo de tiempo.

**DENOMINADOR:** Número total de muestras recibidas durante el mismo periodo de tiempo.

**DEFINICIÓN:** Número de muestras citológicas que se reciben en el servicio de anatomía patológica /laboratorio de citología sin estar correctamente identificada la muestra o no estar asociadas de forma inequívoca a una petición, y que se rechazan. Los errores pueden ser: muestras sin etiqueta, muestras etiquetada con datos incorrectos o que no coinciden con la solicitud (muestra etiquetada con paciente incorrecto), muestra con etiqueta ilegible.

**FUNDAMENTO:** Este dato indica la calidad del proceso pre-analítico. Permite detectar e identificar los focos con problemas en el proceso pre-analítico: detectar los servicios de procedencia de las muestras generadores de más incidencias. Por último, su análisis permite el diseño y la aplicación de medidas correctoras.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Todas las muestras y peticiones de citología que se reciben en el Servicio de anatomía patológica /laboratorio.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** No aplica.

**FUENTE:** Registro del SIAP del Servicio de anatomía patológica/ laboratorio.

**PERIODICIDAD:** Anual.

**ESTANDAR:** Inferior al 1%

**OBSERVACIONES:** La identificación mínima que se requiere para ser considerada óptima es:

- Nombre y apellidos.
- Sexo.
- Fecha de nacimiento/edad.
- Número de historia clínica.
- Servicio/médico de procedencia.
- Orientación diagnóstica.

**BIBLIOGRAFIA:** 19, 27-31

**INDICADOR 1 CAPITULO 6:** El Laboratorio utiliza protocolos estandarizados para la tinción de las preparaciones.

**ÁMBITO:** Procesos analíticos.

**DENOMINACIÓN:** El Laboratorio utiliza protocolos estandarizados para la tinción de las preparaciones.

**NUMERADOR:** Indicador dicotómico:

- Si: El laboratorio utiliza protocolos estandarizados o protocolos validados por el propio laboratorio.
- No: El laboratorio no utiliza protocolos estandarizados o protocolos validados por el propio laboratorio.

**DENOMINADOR:** No aplica.

**DEFINICIÓN:** El Laboratorio dispone de protocolos de tinción estandarizados (Papanicolaou, Diff-Quik®, Giemsa...) establecidos por Sociedades Científicas o protocolos validados por el propio laboratorio, para la tinción rutinaria de las preparaciones citológicas.

**FUNDAMENTO:** La correcta adaptación y utilización de las técnicas de tinción citológica son indispensables para establecer las características nucleares y citoplasmáticas para determinar los hallazgos citológicos que conducirán al diagnóstico.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Aplica a todas las preparaciones citológicas procesadas en el laboratorio.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** No aplica.

**FUENTE:** Programa de calidad del Laboratorio.

**PERIODICIDAD:** Anual.

**ESTANDAR:** 100% de cumplimiento.

**OBSERVACIONES:** El cumplimiento del indicador repercute en la calidad de las preparaciones que debe establecerse:

- La calidad de la tinción se establecerá diariamente por parte del director del laboratorio o del supervisor técnico.
- Utilización de controles internos cuando sea necesario.
- Utilización de reactivos pre-preparados, con certificación de calidad y verificados por el laboratorio.

El cumplimiento de este indicador es de particular importancia en los sistemas de citología líquida con sistemas de lectura automatizada donde el resultado del cribado depende de la idoneidad de la tinción y de las recomendaciones que haga el fabricante.

**BIBLIOGRAFIA:** 32-38

**INDICADOR 2 CAPITULO 6:** El laboratorio registra periódicamente los cambios en los reactivos de las tinciones utilizadas de forma rutinaria.

**ÁMBITO:** Procesos analíticos.

**DENOMINACIÓN:** El laboratorio registra periódicamente los cambios en los reactivos de las tinciones utilizadas de forma rutinaria.

**NUMERADOR:** Indicador dicotómico:

- Si: El laboratorio registra los cambios de los reactivos de las tinciones utilizadas de forma rutinaria.
- No: El laboratorio no registra los cambios de los reactivos de las tinciones utilizadas de forma rutinaria.

**DENOMINADOR:** No aplica.

**DEFINICIÓN:** El laboratorio lleva a cabo un registro periódico de los cambios en los reactivos que se utilizan en las tinciones rutinarias en el que se incluye la fecha del cambio, el responsable del cambio y las posibles incidencias que ha habido.

**FUNDAMENTO:** Los resultados óptimos de la tinción dependen del tiempo de uso de los reactivos o de la cantidad de láminas que han teñido. Para evitar posibles alteraciones en la tinción es conveniente efectuar un filtrado y/o cambio periódico de reactivos en función de la carga de trabajo del laboratorio. Así mismo, en los sistemas de tinción automatizados, es conveniente confirmar los tiempos de cada reactivo así como las especificaciones del fabricante.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Todas las baterías de tinción rutinarias del laboratorio.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** No aplica.

**FUENTE:** Registros del laboratorio.

**PERIODICIDAD:** Mensual.

**ESTANDAR:** 100% de cumplimiento.

**OBSERVACIONES:** El registro puede incluir los siguientes cambios: Reactivo/tinción, fecha de filtrado, fecha de cambio, responsable.

**BIBLIOGRAFIA:** <sup>32</sup>

**INDICADOR 1 CAPITULO 7:** Correlación cito-histológica en PAAF de Tiroides.

**ÁMBITO:** Procesos post-analíticos y aseguramiento de la calidad de los resultados del análisis.

**DENOMINACIÓN:** Correlación cito-histológica en PAAF de Tiroides.

**NUMERADOR:** Número de PAAF de Tiroides.

**DENOMINADOR:** Número de PAAF de tiroides con pieza quirúrgica posterior.

**DEFINICIÓN:** Las categorías del Sistema Bethesda para informar la PAAF de Tiroides conllevan un riesgo de malignidad asociado que orienta el manejo terapéutico del paciente. El porcentaje en las diferentes categorías y el riesgo de malignidad es variable según los centros.

**FUNDAMENTO:** Conocer el porcentaje en las diferentes categorías de PAAF de tiroides, según el sistema Bethesda, y el riesgo de malignidad propio para corregir desviaciones y orientar mejor el manejo del paciente.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** PAAF de Tiroides con pieza quirúrgica posterior.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:** PAAF de Tiroides sin pieza quirúrgica posterior.

**FUENTE:** Sistema informático del Servicio.

**PERIODICIDAD:** Anual.

**ESTANDAR:** El porcentaje de las diferentes categorías diagnósticas y del riesgo de malignidad de las mismas debe situarse entre los rangos del Sistema Bethesda (ver observaciones).

**OBSERVACIONES:** El sistema Bethesda para el informe de las PAAF de Tiroides establece un riesgo de malignidad para cada categoría diagnóstica, aunque reconoce variabilidad entre centros. Los ratios de riesgo de malignidad en la correlación cito-histológica deberían estar entre los valores de referencia de las diferentes categorías diagnósticas propuestos por el Sistema Bethesda.

Se aconseja que el porcentaje de diagnósticos Bethesda III sea inferior al 10% y que la ratio Bethesda III/VI sea inferior a 3.

Cat.	Riesgo de malignidad	Recomendaciones
I	1-4 %	Repetir PAAF ecoguiada.
II	0-3 %	Seguimiento clínico y ecográfico
III	5-15 %	Repetir PAAF, tests moleculares o lobectomía.
IV	15-30 %	Tests moleculares, lobectomía.
V	60-75 %	Tiroidectomía casi total o lobectomía.
VI	97-99 %	Tiroidectomía casi total o lobectomía.

**BIBLIOGRAFIA:** <sup>39-43</sup>

**INDICADOR 2 CAPITULO 7:** Registro y evaluación de discrepancias en citología ginecológica.

**ÁMBITO:** Procesos post-analíticos y aseguramiento de la calidad de los resultados del análisis.

**DENOMINACIÓN:** Registro y evaluación de discrepancias en citología ginecológica.

**NUMERADOR:** Número de citologías ginecológicas con diagnósticos diferentes emitidos durante el período analizado.

**DENOMINADOR:** Número total de citologías ginecológicas diagnosticadas durante el período analizado.

**DEFINICIÓN:** El laboratorio dispone de un registro de citologías ginecológicas en las que el diagnóstico preliminar emitido por un citotécnico difiere del diagnóstico final emitido por un patólogo.

El laboratorio dispone de un registro de citologías ginecológicas revisadas por dos patólogos (intercomparaciones internas) en las cuales se realiza un diagnóstico diferente.

**FUNDAMENTO:** Detectar la discrepancia de diagnóstico emitido por dos profesionales de una misma muestra es un factor importante primordialmente para asegurar la calidad de la atención del paciente.

El control de discrepancias puede servir para valorar la formación del personal implicado, así como para unificar criterios diagnósticos entre todos los profesionales.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:** Muestras de citología ginecológica de cribado y de control de patología previa en las que al menos uno de los diagnósticos emitidos es:

- Atipia de células escamosas o glandulares, lesión intraepitelial o invasiva
- Presencia de células endometriales en mujeres menopáusicas

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:**

- Citologías ginecológicas en las que el estudio microscópico realizado por un citotécnico refleja duda o alguna cuestión referente al diagnóstico.
- Citologías ginecológicas en las que los diagnósticos emitidos no hacen referencia a:
  - Atipia de células escamosas o glandulares, lesión intraepitelial o invasiva
  - Presencia de células endometriales en mujeres menopáusicas
- Citologías no ginecológicas

**FUENTE:** Sistema informático del laboratorio y formatos de registro internos

**PERIODICIDAD:** Mensual.

**ESTANDAR:** Inferior al 10%

**OBSERVACIONES:** Las discrepancias deben consensuarse y gradarse según el impacto que supone en el manejo, utilizando el Sistema Bethesda.

Han de registrarse siempre y cuando conlleven un manejo diferente de la paciente y quedando reflejado el grado de discrepancia.

Deben revisarse las citologías con discrepancia moderada-severa entre los profesionales implicados.

Modelo de discrepancias:

- Discrepancia leve.
  - ASCUS vs LSIL.
  - LSIL vs ASCUS.
  - ASCH vs HSIL.
  - HSIL vs ASCH.
- Discrepancia moderada.
  - ASCUS-LSIL- ACG vs NEGATIVO
  - NEGATIVO vs ASCUS - LSIL- ACG
  - Presencia de células endometriales en mujeres menopáusicas no reportadas.
- Discrepancia grave.
  - ASCH - HSIL vs NEGATIVO.
  - NEGATIVO vs ASCH - HSIL.
  - CARCINOMA ESCAMOSO vs NEGATIVO.
  - NEGATIVO vs CARCINOMA ESCAMOSO.
  - ADENOCARCINOMA vs NEGATIVO.
  - NEGATIVO vs ADENOCARCINOMA.

**BIBLIOGRAFIA:** <sup>33, 44-48</sup>

**INDICADOR 1 CAPITULO 8:** El tiempo máximo de respuesta para emitir el informe de citología no ginecológica desde la recepción de la muestra en el laboratorio no ha de superar los 4 días laborables.

**ÁMBITO:** Notificación y comunicación de los resultados.

**DENOMINACIÓN:** El tiempo máximo de respuesta para emitir el informe de citología no ginecológica desde la recepción de la muestra en el laboratorio no ha de superar los 4 días laborables.

**NUMERADOR:** Número de informes de citología no ginecológica emitidos antes de 4 días laborables.

**DENOMINADOR:** Número de informes de citología no ginecológica emitidos durante el periodo analizado

**DEFINICIÓN:** El tiempo de respuesta se define como el tiempo que transcurre desde que el espécimen se admite en el laboratorio hasta que el informe está finalizado y validado. Se mide en días laborables descontando festivos.

**FUNDAMENTO:** La puntualidad en los procedimientos diagnósticos es una dimensión importante de la garantía de calidad de la atención al paciente. El retraso en el tiempo del diagnóstico puede suponer un retraso en establecer el tratamiento además de la ansiedad que pueda ocasionar en el paciente.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:**

- Muestras de citología no ginecológica.
- Muestras de citología ginecológica que no sean para cribado

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:**

- Citología ginecológica de cribado.
- Laboratorios de referencia en los que el tiempo de respuesta puede ser mas prolongado.
- Casos en programas docentes o de investigación.
- Informes preliminares.
- Especímenes procesados fuera del laboratorio.
- Muestras que requieran técnicas especiales.

**FUENTE:** Sistema informático del laboratorio.

**PERIODICIDAD:** Mensual.

**ESTANDAR**

- Deseable: 95 %
- Aceptable: superior al 80%

**OBSERVACIONES**

- Varias agencias como HCFA (Health Financing Administration), CAP (College

of American Pathologists, ASC (American Society of Cytopathology, no incluyen el tiempo de respuesta en sus criterios de certificación.<sup>51</sup>

- Recomendación de tiempo de respuesta en 2 días.<sup>51</sup>
- Recomendación de tiempo de respuesta de 6 días y un 90% en 8 o menos días.<sup>52</sup>
- Recomendación de tiempo de respuesta de 2.1 días y un 90% en 4 o menos días.<sup>53</sup>
- Recomendación de tiempo de respuesta de 5 días laborables para el 99% de casos.<sup>54</sup>
- Recomendación de tiempo de respuesta de 2 días laborables para el 90% de casos.<sup>56</sup>
- Recomendación de tiempo de respuesta no superior a 4 días.<sup>45</sup>

**BIBLIOGRAFIA:** 46, 49-56

**INDICADOR 2 CAPITULO 8:** Los informes de citología cervico-vaginal deben expresar el diagnóstico de acuerdo con el sistema estandarizado de Bethesda en su última edición.

**ÁMBITO:** Notificación y comunicación de los resultados.

**DENOMINACIÓN:** Los informes de citología cervico-vaginal deben expresar el diagnóstico de acuerdo con el sistema estandarizado de Bethesda en su última edición

**NUMERADOR:** Número de informes de citología cervico-vaginal emitidos con el diagnóstico de acuerdo con el sistema Bethesda.

**DENOMINADOR:** Número de informes de citología cervico-vaginal emitidos en el periodo de tiempo estudiado.

**DEFINICIÓN:** Los sistemas de informes estandarizados son formatos consensuados por sociedades científicas sobre una patología determinada que han de comunicar la información clínica relevante, utilizar una terminología uniforme, reproducible y adaptable y que reflejan el conocimiento actual de la patología de la que tratan.

**FUNDAMENTO:** Hay amplia evidencia de que la utilización de sistemas estandarizados de informe citológico como puedan ser: Bethesda para citología cervico-vaginal, Bethesda para tiroides, Paris para orina, Milán para glándulas salivales, Papanicolaou Society for Cytopathology para pancreatobiliar y respiratorio, International Academy of Cytology para mama, y otros sistemas que se están discutiendo en la actualidad, todos ellos consensuados por sociedades científicas, contribuyen a la mejora de calidad en el proceso citológico.

**CRITERIOS INCLUSIÓN:**

- Estudios de citología ginecológica cérvico-vaginal de cribado.

**CRITERIOS EXCLUSIÓN:**

- Casos especiales de patologías neoplásicas.
- Casos que requieran estudios adicionales.

**FUENTE:** Sistema informático del laboratorio.

**PERIODICIDAD:** Mensual.

**ESTANDAR:**

- Deseable: 95%
- Aceptable: superior al 80%

**OBSERVACIONES:** Los ítems que como mínimo debe contener el informe estandarizado son:

- Tipo de espécimen
- Idoneidad del espécimen: satisfactorio, no satisfactorio.
- Resultado.

- Negativo para neoplasia intraepitelial o malignidad: Hallazgos no neoplásicos, microorganismos.
- Otros.
- Anormalidad en células epiteliales:
  - Células escamosas: ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL, Carcinoma escamoso.
  - Células glandulares: Atípicas, Adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma.
- Otras neoplasias malignas.

**BIBLIOGRAFIA:** <sup>46,56-61</sup>

### Discusión

El control de calidad citológico, en particular en la citología cérvico-vaginal, es una de las recomendaciones de las guías de cribado del cáncer de cérvix que efectúan las distintas Sociedades nacionales e internacionales, entre ellas la SEAP, la SEGO, La AEPCC y la SEC<sup>62</sup>. El control de calidad se evalúa, a través de indicadores de calidad que miden en todo momento, las fases analizables del proceso que desea evaluar.

En este estudio se han desarrollado 13 indicadores de calidad a través de una rigurosa metodología y siguiendo los estándares de la norma UNE-EN ISO 15189 por lo que abarcan todo el proceso citológico en sus fases pre-analítica, analítica y post-analítica<sup>7</sup>.

Para su redacción, basada en la Guía de Calidad en Citopatología editada por la SCC<sup>6</sup>, se han utilizado guías especializadas y literatura confrontada que avalan el contenido de cada uno de ellos. Además, se han consensado por un grupo de expertos por medio de técnicas de estructuración del proceso de comunicación grupal de forma reiterativa para que cada miembro del grupo pudiese expresar su opinión en todo momento y reflexionar sobre ella y las de los demás<sup>9-11</sup>.

Se trata de una contribución que ha de ser dinámica y adaptarse a cambios de protocolo o tecnológicos que puedan acontecer en el proceso citológico. Es por ello por lo que estará sujeto a revisiones periódicas.

En conclusión, es necesario disponer de una serie de indicadores de calidad bien estructurados y redactados de forma consensada y con evidencia científica para asegurar el control de calidad de cualquier proceso. ■



<b>CAPITULO 2 – PERSONAL</b>	
<b>2.1- Tasa de concordancia Citotécnico - citopatólogo, en lesiones de alto grado (CIN2).</b>	
<b>2.2- Control de la formación continuada.</b>	
2.3- Control de cargas de trabajo Idealmente las cargas de trabajo deberían ser iguales para todo el mundo.	
2.4- Participación en aspectos de calidad: Organización de sesiones de formación continuada, participación en organizaciones extrahospitalarias, organización y control de distintos aspectos de calidad intradepartamental.	
2.5- Tasa de falsos negativos.	
<b>CAPITULO 3 - INSTALACIONES Y CONDICIONES AMBIENTALES</b>	
<b>3.1-Instalaciones adecuadas: Porcentaje de requisitos cumplidos en favor de una infraestructura adecuada.</b>	
3.2-Mobiliario adecuado y ergonómico.	
3.3-Temperatura adecuada.	
3.4-Nivel de humedad.	
<b>3.5-Nivel de ruido.</b>	
<b>CAPITULO 4 – EQUIPOS DE LABORATORIO, REACTIVOS Y MATERIALES FUNGIBLES</b>	
4.1- Inventario de equipos actualizado.	
<b>4.2- Registros de servicios, mantenimientos y calibraciones anuales.</b>	
4.3- Mantenimiento correctivo.	
<b>4.4- Trazabilidad.</b>	
4.5- Inventario de reactivos químicos.	
4.6- Actividades de formación continuada en seguridad laboral.	
<b>CAPITULO 5 - PROCESOS PREANALITICOS</b>	
<b>5.1- Número de muestras citológicas rechazadas por cualquier motivo.</b>	
<b>5.2- Número de peticiones y muestras correctamente identificadas y asociadas de forma inequívoca a una hoja de petición.</b>	
5.3- Número de peticiones correctamente cumplimentadas con información del médico, espécimen, clínica.	
5.4- Número de muestras recibidas en las primeras 24 horas después de su obtención.	
5.5- Número de muestras citológicas recibidas en malas condiciones.	
5.6- Tasa de tinciones de inmunocitoquímica no valorables.	
<b>CAPITULO 6 - PROCESOS ANALÍTICOS</b>	
6.1- Identificación correcta: Registro de casos excluidos.	
<b>6.2- Protocolos de preparación y tinción actualizados.</b>	
6.3- Registro de controles de tinción.	
<b>6.4- Registro de controles de líquidos y registro de cambios de líquidos en las baterías de tinción.</b>	
6.5- Registro de controles de posible contaminación: registro de filtración de líquidos.	
<b>CAPITULO 7 - PROCESOS POSTANALÍTICOS Y ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS</b>	
7.1- Revisión y registro de casos por un peer-review o un patólogo según tipo de muestra.	
7.2- Revisión de citologías previas en los casos positivos.	
<b>7.3- Registro y evaluación de discrepancias.</b>	
<b>7.4- Correlación cito-histológica.</b>	
7.5- Tiempo de respuesta según tipo de muestra.	
7.6- Registro de la formación efectuada por profesionales del Servicio.	
<b>CAPITULO 8 – NOTIFICACION Y COMUNICACION DE LOS RESULTADOS</b>	
8.1- Los resultados una vez validados han de hacerse llegar al clínico responsable de forma rápida.	
8.2- Los informes de citología ginecológica no urgente tendrán que estar finalizados en un periodo no superior a cinco semanas después de la recepción de la muestra.	
<b>8.3- Los informes de citología no ginecológica tendrán que estar finalizados en un periodo no superior a cuatro días laborables desde la fecha de recepción, a excepción de aquellos que requieran un procesamiento o de técnicas de tinción especiales.</b>	
<b>8.4- Los informes de citología ginecológica deberán expresar la terminología Bethesda.</b>	

**Tabla 1.** Listado de indicadores por capítulo de la Guía de Calidad en Citopatología de la Societat Catalana de Citopatologia<sup>1</sup>. Los indicadores priorizados están resaltados en negrita.

<b>CAPITULO 2 – PERSONAL</b>
2.1- Concordancia citotécnico-citopatólogo en CIN2+.
2.2- El laboratorio dispone de un sistema de control de la formación continuada.
<b>CAPITULO 3 - INSTALACIONES Y CONDICIONES AMBIENTALES</b>
3.1- El laboratorio dispone de una infraestructura adecuada para ejercer su actividad.
3.2- El laboratorio dispone de las condiciones acústicas adecuadas para el trabajo.
<b>CAPITULO 4 – EQUIPOS DE LABORATORIO, REACTIVOS Y MATERIALES FUNGIBLES</b>
4.1- El laboratorio dispone de un inventario de equipos, de un registro de su mantenimiento y de las calibraciones anuales.
4.2- El laboratorio dispone del equipamiento necesario para la correcta trazabilidad de las muestras.
<b>CAPITULO 5 - PROCESOS PREANALITICOS</b>
5.1- Número de muestras citológicas que se rechazan.
5.2- Número de muestras citológicas que se reciben en el laboratorio sin estar correctamente identificadas o que no están asociadas de forma inequívoca a una petición.
<b>CAPITULO 6 - PROCESOS ANALÍTICOS</b>
6.1- El Laboratorio utiliza protocolos estandarizados para la tinción de las preparaciones.
6.2- El laboratorio registra periódicamente los cambios en los reactivos de las tinciones utilizadas de forma rutinaria.
<b>CAPITULO 7 - PROCESOS POSTANALÍTICOS Y ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS</b>
7.1- Correlación cito-histológica en PAAF de Tiroides.
7.2- Registro y evaluación de discrepancias en citología ginecológica.
<b>CAPITULO 8 – NOTIFICACION Y COMUNICACION DE LOS RESULTADOS</b>
8.1- El tiempo máximo de respuesta para emitir el informe de citología no ginecológica desde la recepción de la muestra en el laboratorio no ha de superar los 4 días laborables.
8.2- Los informes de citología cérvico-vaginal deben expresar el diagnóstico de acuerdo con el sistema estandarizado de Bethesda en su última edición.

Tabla 2. Listado de la definición de los indicadores consignada en la ficha.

**ARTICLE ESPECIAL: INDICADORES DE LA GUIA DE QUALITAT EN CITOPATOLOGIA**

<b>CAPITULO 2 – PERSONAL</b>	<b>1ª Ronda DELPHI</b>	<b>2ª Ronda DELPHI</b>
2.1- Concordancia citotécnico-citopatólogo en CIN2+.	6	Eliminado
2.2- El laboratorio dispone de un sistema de control de la formación continuada.	3	16
<b>CAPITULO 3 - INSTALACIONES Y CONDICIONES AMBIENTALES</b>		
3.1- El laboratorio dispone de una infraestructura adecuada para ejercer su actividad.	5	11
3.2- El laboratorio dispone de las condiciones acústicas adecuadas para el trabajo.	1	5
<b>CAPITULO 4 – EQUIPOS DE LABORATORIO, REACTIVOS Y MATERIALES FUNGIBLES</b>		
4.1- El laboratorio dispone de un inventario de equipos, de un registro de su mantenimiento y de las calibraciones anuales.	0	0
4.2- El laboratorio dispone del equipamiento necesario para la correcta trazabilidad de las muestras.	0	0
<b>CAPITULO 5 - PROCESOS PREANALITICOS</b>		
5.1- Número de muestras citológicas que se rechazan.	2	6
5.2- Número de muestras citológicas que se reciben en el laboratorio sin estar correctamente identificadas o que no están asociadas de forma inequívoca a una petición.	2	4
<b>CAPITULO 6 - PROCESOS ANALÍTICOS</b>		
6.1- El Laboratorio utiliza protocolos estandarizados para la tinción de las preparaciones.	2	10
6.2- El laboratorio registra periódicamente los cambios en los reactivos de las tinciones utilizadas de forma rutinaria.	1	5
<b>CAPITULO 7 - PROCESOS POSTANALÍTICOS Y ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS</b>		
7.1- Correlación cito-histológica en PAAF de Tiroides.	2	11
7.2- Registro y evaluación de discrepancias en citología ginecológica.	4	3
<b>CAPITULO 8 – NOTIFICACION Y COMUNICACION DE LOS RESULTADOS</b>		
8.1- El tiempo máximo de respuesta para emitir el informe de citología no ginecológica desde la recepción de la muestra en el laboratorio no ha de superar los 4 días laborables.	0	0
8.2- Los informes de citología cérvico-vaginal deben expresar el diagnóstico de acuerdo con el sistema estandarizado de Bethesda en su última edición.	1	0

**Tabla 3.** Listado del numero de comentarios por indicador en ambas rondas DELPHI.

**ARTICLE ESPECIAL: INDICADORES DE LA GUIA DE QUALITAT EN CITOPATOLOGIA**

<b>CAPITULO 2 – PERSONAL</b>	<b>Aceptabilidad</b>	<b>Viabilidad</b>
2.1- Concordancia citotécnico-citopatólogo en CIN2+.	Eliminado	Eliminado
2.2- El laboratorio dispone de un sistema de control de la formación continuada.	100%	100%
<b>CAPITULO 3 - INSTALACIONES Y CONDICIONES AMBIENTALES</b>		
3.1- El laboratorio dispone de una infraestructura adecuada para ejercer su actividad.	87,5%	81,3%
3.2- El laboratorio dispone de las condiciones acústicas adecuadas para el trabajo.	81,3%	81,3%
<b>CAPITULO 4 – EQUIPOS DE LABORATORIO, REACTIVOS Y MATERIALES FUNGIBLES</b>		
4.1- El laboratorio dispone de un inventario de equipos, de un registro de su mantenimiento y de las calibraciones anuales.	100%	100%
4.2- El laboratorio dispone del equipamiento necesario para la correcta trazabilidad de las muestras.	93,8%	87,5%
<b>CAPITULO 5 - PROCESOS PREAMANALITICOS</b>		
5.1- Número de muestras citológicas que se rechazan.	100%	93,8%
5.2- Número de muestras citológicas que se reciben en el laboratorio sin estar correctamente identificadas o que no están asociadas de forma inequívoca a una petición.	100%	100%
<b>CAPITULO 6 - PROCESOS ANALÍTICOS</b>		
6.1- El Laboratorio utiliza protocolos estandarizados para la tinción de las preparaciones.	100%	93,8%
6.2- El laboratorio registra periódicamente los cambios en los reactivos de las tinciones utilizadas de forma rutinaria.	100%	87,5%
<b>CAPITULO 7 - PROCESOS POSTANALÍTICOS Y ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS</b>		
7.1- Correlación cito-histológica en PAAF de Tiroides.	100%	93,8%
7.2- Registro y evaluación de discrepancias en citología ginecológica.	100%	93,8%
<b>CAPITULO 8 – NOTIFICACION Y COMUNICACION DE LOS RESULTADOS</b>		
8.1- El tiempo máximo de respuesta para emitir el informe de citología no ginecológica desde la recepción de la muestra en el laboratorio no ha de superar los 4 días laborables.	100%	87,5%
8.2- Los informes de citología cérvico-vaginal deben expresar el diagnóstico de acuerdo con el sistema estandarizado de Bethesda en su última edición.	100%	100%

**Tabla 4.** Resultado de la votación de aceptabilidad y viabilidad de cada indicador. Un indicador quedaba aceptado cuando al menos el 75% de los votos eran una puntuación de 7 o superior. Los resultados. Se expresan en porcentaje de votos con puntuación de 7 o superior.

**Bibliografia**

1. Tresserra F. Aseguramiento de la calidad en el laboratorio de Anatomía Patológica (Editorial). *Rev Senol Patol Mamar* 2015;28:93-95.
2. Donabedian A. The seven pillars of quality. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114:1115-8.
3. Tresserra F, Ara C, Montealegre P, Martínez-Lanao MA, Fábregas R, Pascual MA. Indicadores de calidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer para unidades de mama: encuesta nacional. *Rev Senol Patol Mamar* 2017;30:45-51.
4. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care.* 2003;15:523-30.
5. Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall MN. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *BMJ.* 2003;326:816-9.
6. Tresserra F, Alameda F, Catala I, Gallardo J, Temprana J. (Editores). *Guía de calidad en citopatología.* Societat Catalana de Citopatologia, Barcelona: 2019. Consultado en mayo 2020 en: <http://webs.academia.cat/societats/citopato/docs/guiacalidad.pdf>
7. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia (ISO 15189:2012). Norma Española AENOR, junio 2013.
8. Romero M, Bayo E, Conde V, de la Portilla F, Nozal M, Gonzalez MC, et al. *Cáncer colorrectal. Proceso asistencial integrado.* Consejería de Salud. Sevilla. 2018. Consultado en mayo 2020 en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/06/pa\\_8\\_pai-cancer-colorrectal.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/06/pa_8_pai-cancer-colorrectal.pdf)
9. Camps C, Albanell J, Antón A, Aranda E, Carrato A, Cassinello J, Castellano D, Cruz JJ, Garrido P, Guillem V, Grávalos C, López G, Llorente C, Lorenzo A, Lluch A, Ignacio E, Díaz-Rubio E. Quality Indicators to Assure and Improve Cancer Care in Spain Using the Delphi Technique. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:553-8.
10. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med* 2012;1:90-5
11. Skulmoski GJ, Hartman FT, Krahn J. The Delphi Method for Graduate Research. *J Inform Tech Education* 2007;6:1-21.
12. Directorate F - Health, Consumers & Reference Materials (Ispra) Health in Society. EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): Methods of the voluntary European Quality Assurance scheme for Breast Cancer Services Selection of requirements and indicators (2019). Consultado en mayo 2020 en: [https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/methodologies%20docs/ECIBC\\_Methods\\_QA\\_scheme.pdf](https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/methodologies%20docs/ECIBC_Methods_QA_scheme.pdf)
13. Australian Society of Cytology. Continuing education categories. Consultado en mayo 2020 en: <https://www.cytology.com.au/continuing-education-categories>
14. Cibas E, Dean B, Maffeo N, Allred AN. Quality assurance in Gynecologic cytology. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 512-16.
15. Holter VL, Crenshaw JT, Gilder RE. Content analysis for continuing education for cervical cytology. *Int J Evid Based Healthc* 2013;11:291-98.
16. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). *Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relativos a la utilización de los lugares de trabajo.* INSHT. Madrid, 2015. Consultado en mayo 2020 en: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/lugares.pdf/7bd724be-cf42-42aa-a12e-30aee39c6884>
17. Barreiro FJ, Maynou X. *Arquitectura sanitaria. Diseño del laboratorio de análisis clínicos.* Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios 2008;9:39-56.
18. Weir M. Canadian Society of Cytology Guidelines for practice and quality assurance in cytopathology. 2012. Consultado en mayo 2020 en [https://www.cap-acp.org/cmsUploads/CAP/File/CSC\\_cyto\\_guidelines\\_2012.pdf](https://www.cap-acp.org/cmsUploads/CAP/File/CSC_cyto_guidelines_2012.pdf)
19. Arghese CH, Venkataraman K, Bhagwat S. *Manual for Cytology.* In: *Manuals for Training In Cancer Control.* National Cancer Control Programme. Directorate General of Health Services. Ministry of Health and Family Welfare. Government of India. November 2005. Consultado en mayo de 2020 en: [http://screening.iarc.fr/doc/Cancer\\_resource\\_Manual\\_3\\_Cytology\\_New.pdf](http://screening.iarc.fr/doc/Cancer_resource_Manual_3_Cytology_New.pdf)
20. Chevarria R. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). NTP242: Ergonomía: análisis ergonómico de los espacios de trabajo en oficinas. 1987. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España. Consultado en mayo 2020 en: [https://www.cnae.com/ficheros/files/prl/ntp\\_242.pdf](https://www.cnae.com/ficheros/files/prl/ntp_242.pdf)
21. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening.* Second edition-summary document. *Ann Oncol.* 2010;21:448-58.

22. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Real Decreto 486/1997, de 14 de abril. Boletín Oficial del Estado. nº97, de 23 de abril. Legislación consolidada. Última modificación: 13 de noviembre de 2004. BOE-A-1997-8669. Consultado en mayo 2020 en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1997-8669>
23. Ergonomic working standards for personnel engaged in the preparation, scanning and reporting of cervical screening slides. NHSCSP. Publication N°17. September 2003. Consultado en mayo 2020 en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/465863/nhscsp17.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/465863/nhscsp17.pdf)
24. Horowitz RE, Wagar EA. Equipment, Supplies, and Spaces. In: Wagar EA, Cohen MB, Karcher DS, Siegal GT (eds.). Laboratory Administration for Pathologist. College of American Pathologists: Northfield; 2011.
25. O'Connor T. Introducción a la gestión de inventarios de equipo médico. Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos médicos. 2012. Consultado en mayo 2020 en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44817/9789243501390\\_spa.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44817/9789243501390_spa.pdf?sequence=1)
26. Pantanowitz L, Mackinnon AC, Jr Sinar JH. Tracking in anatomic pathology. Arch Pathol Lab Med 2013;137:1798-810.
27. NHS Cervical Screening Programme Guidance for acceptance of cervical screening samples in laboratories and pathways, roles and responsibilities. Public Health England leads the NHS Screening Programme 2017. Consultado en mayo de 2020 en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/669132/Guidance-for-acceptance-of-cervical-screening-samples.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/669132/Guidance-for-acceptance-of-cervical-screening-samples.pdf)
28. Albetkova A, Barteluk R, Berger A, et al. Laboratory Quality management system. Handbook. World Health Organization. Clinica and laboratory standards institute. World Health Organization. (2011). Laboratory quality management system. Consultado en mayo de 2020 en: [https://www.who.int/ihr/publications/lqms\\_en.pdf](https://www.who.int/ihr/publications/lqms_en.pdf)
29. Da Cunha Santos G, Saieg MA. Preanalytic specimen triage: Smears, cell blocks, cytopspin preparations, transport media, and cytobanking. Cancer Cytopathol 2017;125(S6):455-64.
30. Orellana-Cole R, Mendoza González I. Caracterización de los errores asociados a la etapa preanalítica del proceso de biopsias en un hospital docente asistencial de Chile. Rev Esp Patología. 2017; 50148-153.
31. Roque R, Henrique H, Aguiar P. Preanalytic errors in anatomic pathology: study of 10,574 cases from five Portuguese hospitals. Diagnosis 2015; 2:181-188.
32. Chantziantoniou N, Donnelly AD, Mukherjee M, Boon ME, Austin RM. Inception and development of the Papanicolaou Stain Method. Acta Cytol. 2017;61:266-280.
33. Voytek TM, Mody DR, Davey DD. Quality management in cytopathology. Chap 9 in: Nakjleh RE, Fitzgibbons PL. Ed. Quality management in anatomic pathology. Promoting patients safety through systems improvement and error reduction. College of American Pathologists. Illinois;2005:111-151.
34. Bourne LD. Exfoliative cytology. Chap 21 in: Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques. Churchill-Livingstone. Edinburgh;1982: 428-457.
35. Silverman JF, Frable WJ. The use of the diff-quick stain in the immediate interpretation of fine-needle aspiration biopsies. Diagn Cytopathol.1990;6:366-9.
36. Bales CE, Durfee GR. Cytologic techniques. Chap 33 in : Koss LG. Diagnostic Cytology and its histopathologic bases. JB Lippincott Co. Philadelphia;1979:1187-1257.
37. Kebler CM. Cytopreparatory techniques. Chap.34 in: Bibbo M. Comprehensive Cytopathology. WB Saunders Co. Philadelphia;1997:889-918.
38. Piaton E, Fabre M, Goubin-Versini I, Bretz-Grenier MF, Courtade-Saïdi M, Vincent S, Belleannée G, Thivolet F, Boutonnat J, Debaque H, Fleury-Feith J, Vielh P, Cochand-Priollet B; pour la Société française de cytologie Clinique (SFCC), Egelé C, Bellocq JP, Michiels JF; pour l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologiques (AFAQAP). Technical recommendations and best practice guidelines for May-Grünwald-Giemsa staining: literature review and insights from the quality assurance]. Ann Pathol. 2015;35:294-305.
39. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2017;27:1341-46.
40. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria, and explanatory notes. 2018 2nd ed. Springer International Publishing:Cham, Switzerland
41. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016; 26:1-33.
42. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. Acta Cytol 2012;56: 333-9.

43. Combalia N, Padilla C, Orellana R, Escoda MR, Barcons S, Perez S, Prenafeta M, Rey M, Bella MR. Risc de malignitat, segons el sistema Bethesda, en una sèrie de 979 puncions de tiroide amb correlació citohistològica. *Citopat.cat* 2015; 7: 83.
44. Whigham P, Llarío MJM, Flanagan M, Mauser N, Raab SS, Ohori NP. Discrepancy Analysis, Communication, and Feedback for Cytotechnologist Quality Improvement of Nongynecologic Cytopathology. *Diagnostic Cytopathology*. 2006;34:265-9.
45. Heher YK, Chen Y, and VanderLaan PA. Measuring and Assuring Quality Performance in Cytology: A Toolkit. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(S6):502-07.
46. Programa de control, garantia i millora de la qualitat en citopatologia. Societat Catalana de Citopatologia. Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Consultado en febrero de 2020 en: <http://webs.academia.cat/societats/citopato/docs/qualitat.pdf>
47. Branca M, Coleman DV, Marsan C, Morosini P. Quality assurance and continuous quality improvement in laboratories which undertake cervical cytology. 2000. Consultado en mayo 2020 en: <https://www.eurocytology.eu/sites/default/files/resources/Quality%20Assurance%20In%20Laboratories%20Which%20Undertake%20Cervical%20Cytology.pdf>
48. Tworek J, Nayar R, Savaloja L, Tabbara S, Thomas N, Winkler B, Howell LP. General Quality Practices in Gynecologic Cytopathology. Findings From the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference Working Group 3. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137: 190-198.
49. Persoon TJ, Zaleski MS, Cohen MB. Improving Pap test turnaround time using external benchmark data and engineering process improvement tools. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:527-33.
50. Yu GH, Gupta PK. The pathologic obsession with turnaround time in gynecologic cytology: is it warranted? *Diagn Cytopathol*. 1998;19:321-2.
51. Clary KM, Davey DD, Naryshkin S, Austin RM, Thomas N, Chmara BA, Sugrue C, Tworek J. The role of monitoring interpretive rates, concordance between cytotechnologist and pathologist interpretations before sign-out, and turnaround time in gynecologic cytology quality assurance: findings from the College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference working group 1. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:164-74.
52. Jones BA, Valenstein PN, Steindel SJ. Gynecologic cytology turnaround time. A College of American Pathologists Q-Probes Study of 371 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:682-6.
53. Jones BA, Novis DA. Nongynecologic cytology turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 180 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:1279-84.
54. Kelly S, Davin-Power M, Downey P et al. Quality assurance in cytopathology. Chap. 4 in: Guidelines for quality assurance in cervical screening. National Cancer Screening Service (2013). Consultado en mayo 2020 en: [https://www.cervicalcheck.ie/\\_fileupload/Publications/Final.pdf](https://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Publications/Final.pdf)
55. Richards M, Patnick J. NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP) Cytology improvement guide - achieving a 14 day turnaround time in cytology. Clinically excellence in partnership with process excellence. NHS Improvement 2009. Consultado en mayo 2020 en: <https://www.england.nhs.uk/improvement-hub/wp-content/uploads/sites/44/2017/11/Achieving-a-14-day-turnaround-time-in-Cytology.pdf>
56. Commission on laboratory accreditation. Laboratory Accreditation Program. Cytopathology checklist. College of American Pathologists 2007. Consultado en mayo 2020 en: [http://webapps.cap.org/apps/docs/laboratory\\_accreditation/checklists/cytopathology\\_sep07.pdf](http://webapps.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/cytopathology_sep07.pdf)
57. Ellis DW, Srigley J. Does standardised structured reporting contribute to quality in diagnostic pathology? The importance of evidence-based datasets. *Virchows Arch*. 2016;468:51-9.
58. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol*. 2015;59:121-32.
59. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology*. 2007;18:67-78.
60. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol*. 1997;17:239-47.
61. Buchan M, Cross P, Cropper A, Denton A, Mutch F, Smart L, Wilson A. Recommended code of practice for cytology laboratories participating in the UK cervical screening programmes. British Association for Cytopathology: 2015. Consultado en mayo 2020 en: <http://www.britishcytology.org.uk/resources/BAC-Code-Of-Practice-2015.pdf>
62. Alameda F, Aso S, Catalina I, Comes MD, Gomez Mateo MC, Granados R, Lloveras B, Oncins R, Rezola Bajineta R, Tresserra F. Control de calidad de la citología ginecológica: programa de calidad de la Sociedad Española de Citología. Resultados de la segunda ronda. *Rev Esp Patol* 2018;51:71-76.

# Neoplasia fol·licular no invasiva amb trets nuclears de tipus papil·lar (NIFTP) i la seva repercussió en la punció aspiració de tiroide.

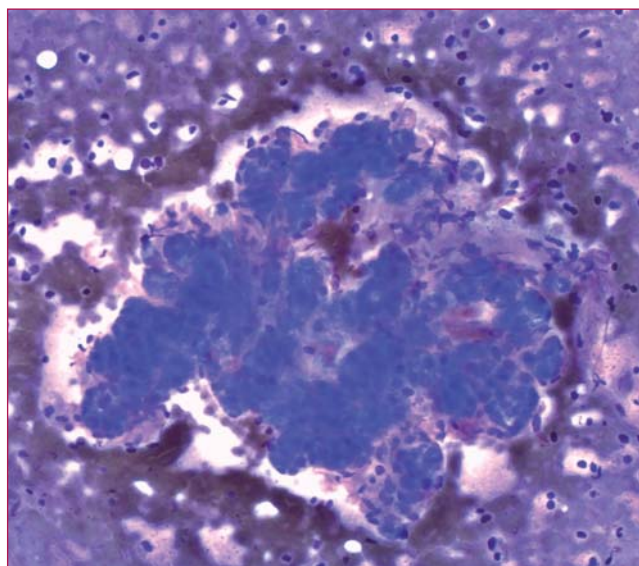
**Maria Rosa Bella Cueto.**

Servei de Patologia. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí – I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona.

El concepte de Neoplàsia Fol·licular Tiroidal No Invasiva amb trets nuclears de tipus Papil·lar (NIFTP) va aparèixer l'any 2016, en resposta a la percepció que els carcinomes papil·lars de patró fol·licular no invasius tenien un pronòstic excel·lent, i probablement no es justificava la seva condició de neoplàsia maligna<sup>1</sup>. En aquest treball es van incloure uns criteris diagnòstics i unes iconografies per a il·lustrar els trets nuclears requerits. L'aplicació d'aquests criteris a algunes sèries retrospectives va crear certa alarma, a l'identificar-se casos aïllats que es podien incloure dins d'aquesta categoria i amb fenòmens adversos (metàstasis ganglionars o a distància) durant el seguiment post-quirúrgic<sup>2-4</sup>. Malgrat que en aquestes sèries no constava que s'hagués estudiat la totalitat de les lesions<sup>2</sup> o bé la revisió s'havia fet únicament en base als informes histològics<sup>3</sup>, alguns autors van observar que la presència de papil·les (encara que fos inferior a 1%), així com la presència de mutació BRAF V660E s'associaven a la majoria de casos amb fenòmens adversos<sup>4</sup>. Això va comportar que aparegués la proposta d'uns criteris diagnòstics histològics encara més estrictes<sup>5</sup>, que no accepten la presència de cap papil·la, de cap cos de psammoma, ni la presència de mutació BRAF V600E o d'altres mutacions indicatives de pitjor pronòstic, encara que aquest criteri secundari de tipus molecular no es considera imprescindible.

Donat que a nivell citològic no es disposa dels criteris d'invasió determinats per l'estudi histològic de la càpsula o perifèria de la lesió, a priori va aparèixer certa preocupació respecte a la possibilitat de falsos positius en la citologia de la punció preoperatòria d'aquestes lesions. Tot i

així, en sèries àmplies, s'ha vist que en els casos re-classificables retrospectivament com NIFTP per histologia, només en percentatges entre 4,2 i 12,9% s'havia realitzat un diagnòstic citològic preoperatori de la categoria Bethesda VI, sent molt més freqüents els diagnòstics inclosos dins de les categories indeterminades (Bethesda III a V)<sup>6,7</sup>. Per altra banda, l'aparició d'aquesta entitat ha fet disminuir el risc de malignitat a les diferents categories de Bethesda, en especial a les categories considerades indeterminades (Bethesda III a V)<sup>6,7</sup>. Tot i així, és important que cada centre disposi dels seus valors de risc de malignitat, donades les variacions que hi poden haver tant a nivell de criteris diagnòstics citològics i histològics, i que poden estar influïts per múltiples factors<sup>8</sup>



**Figura 1.** Patró microfol·licular. Diff-Quik® (20x).



L'aparició dels nous criteris, així com les revisions retrospectives de casos<sup>6, 9-13</sup>, permeten fer algunes recomanacions respecte a la citologia preoperatòria obtinguda per punció aspirativa amb agulla fina de tiroide en relació a aquestes lesions:

- Es tracta de citologies amb patró fol·licular evident, preferentment microfol·licular;
- Tindrem nuclis engrandits, pàl·lids, amb certa superposició nuclear, i podem identificar fenedures nuclears, tot i que l'aspecte característic del carcinoma papil·lar no és del tot evident;
- Les pseudoinclusions intranuclears son rares, i en cas d'identificar-se de forma freqüent, es molt poc probable que la lesió correspongui a un NIFTP;
- L'observació d'estructures papil·lars, així com la presència de cossos de psammoma, ens permeten descartar que es tracti d'un NIFTP;
- La disposició en plaques on les cèl·lules es disposen formant remolins també fa molt poc probable que es tracti d'aquesta entitat.
- En casos amb trets nuclears molt evidents de carcinoma papil·lar en presència d'un patró fol·licular, la determinació de la mutació BRAF V600E per immunocitoquímica, immunohistoquímica o tècniques moleculars també pot servir per a descartar aquesta entitat<sup>12</sup>.
- Algun autor considera les cèl·lules gegants multinucleades més suggestives de carcinoma papil·lar variant fol·licular que de NIFTP<sup>14</sup>;
- La presència focal de les alteracions nuclears pot ser deguda a la focalitat d'aquestes dins del nòdul, coneguda com «sprinkling sign»<sup>15</sup>;
- Quan es detecten citologies amb patró microfol·licular i característiques nuclears que suggereixin la possibilitat de NIFTP, es recomana fer un diagnòstic citològic de neoplàsia fol·licular (Bethesda IV), incloent les característiques morfològiques cel·lulars a la descripció microscòpica, i comentar en forma de nota la possibilitat de que pugui tractar-se d'un NIFTP<sup>16</sup>. ■

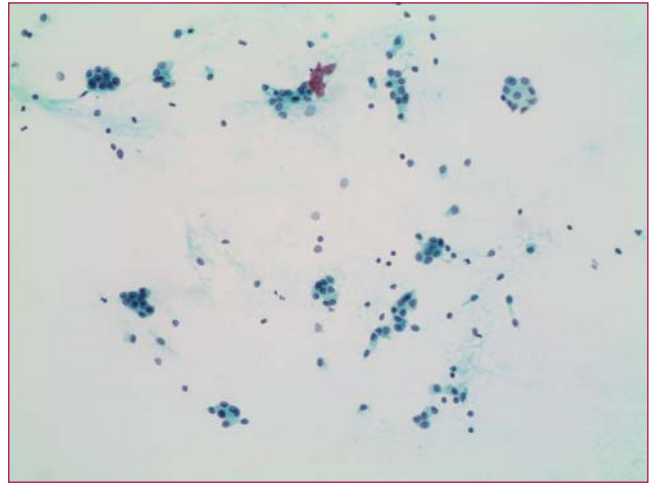


Figura 2. Patró microfol·licular. Papanicolaou (20x).

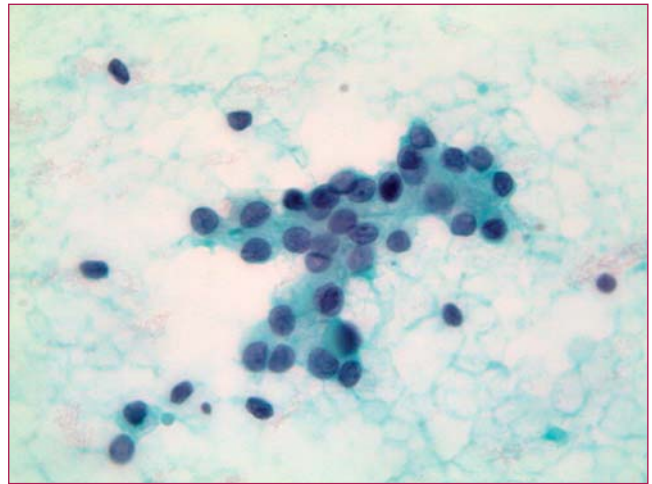


Figura 3. Trets nuclears poc evidents de tipus carcinoma papil·lar. Papanicolaou (63x).

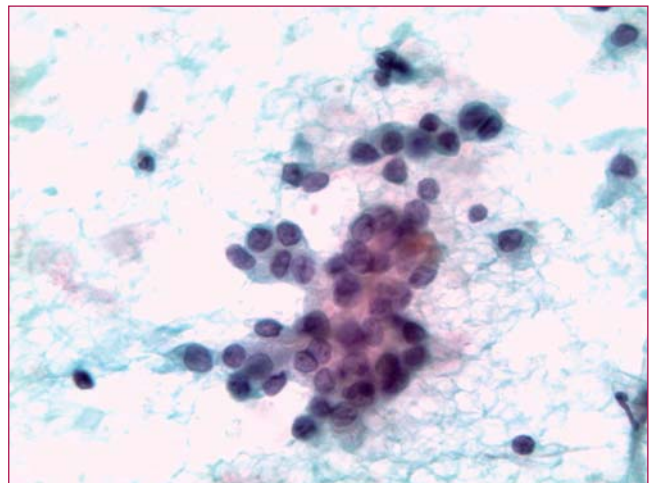
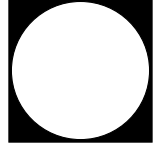


Figura 4. Trets nuclears poc evidents de tipus carcinoma papil·lar. Papanicolaou (63x).

## Bibliografia

- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023-1029. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ, et al. Clinical Safety of Renaming Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Is NIFTP Truly Benign?. *World J Surg.* 2018;42(2):321-326. doi:10.1007/s00268-017-4182-5.
- Eskander A, Hall SF, Manduch M, Griffiths R, Irish JC. A Population-Based Study on NIFTP Incidence and Survival: Is NIFTP Really a "Benign" Disease?. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1376-1384. doi:10.1245/s10434-019-07187-0.
- Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol.* 2017;30(6):810-825. doi:10.1038/modpathol.2017.9.
- Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1125-1126. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1446.
- Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2016;124(3):181-187. doi:10.1002/cncy.21631.
- Ruanpeng D, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Hennessey JV, Shrestha RT. Systematic Review and Meta-analysis of the Impact of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) on Cytological Diagnosis and Thyroid Cancer Prevalence. *Endocr Pathol.* 2019;30(3):189-200. doi:10.1007/s12022-019-09583-4.
- Hung YP, Barletta JA. A user's guide to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Histopathology.* 2018;72(1):53-69. doi:10.1111/his.13363.
- Howitt BE, Chang S, Eszlinger M, et al. Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(6):850-857. doi:10.1309/AJCPEIE12POICULI.
- Brandler TC, Zhou F, Liu CZ, et al. Can noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features be distinguished from classic papillary thyroid carcinoma and follicular adenomas by fine-needle aspiration?. *Cancer Cytopathol.* 2017;125(6):378-388. doi:10.1002/cncy.21848.
- Yang GCH, Fried KO, Scognamiglio T. Can cytology and the Thyroid Imaging, Reporting, and Data System (TI-RADS) identify noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) before surgery?. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(3):159-165. doi:10.1016/j.jasc.2020.01.002.
- Strickland KC, Eszlinger M, Paschke R, et al. Molecular Testing of Nodules with a Suspicious or Malignant Cytologic Diagnosis in the Setting of Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP). *Endocr Pathol.* 2018;29(1):68-74. doi:10.1007/s12022-018-9515-x.
- Renshaw AA, Gould EW. Incidence and significance of true papillae in thyroid fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(8):689-692. doi:10.1002/dc.23744.
- Selvaggi SM. The presence of multinucleated giant cells: Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features vs the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(10):1007-1010. doi:10.1002/dc.24259.
- Canini V, Leni D, Pincelli AI, et al. Clinical-pathological issues in thyroid pathology: study on the routine application of NIFTP diagnostic criteria. *Sci Rep.* 2019;9(1):13179. Published 2019 Sep 12. doi:10.1038/s41598-019-49851-1.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-1346. doi:10.1089/thy.2017.0500.



## Instruccions pels autors

La revista *Citopat.cat* publicarà continguts relacionats amb la citologia o especialitats afins en forma d'articles originals, casos clínics, revisions, seccions docents, imatges citològiques o contribucions especials i cartes al director.

Els manuscrits s'enviaran per la seva avaluació per part del Comitè Editorial a través de la direcció <http://citopat.cat> a la secció: Revista - Editorial manager Revista - Envia.

L'autor principal enviarà el manuscrit mitjançant el formulari, incloent-hi totes les seccions (text, referències bibliogràfiques, taules, imatges i contingut addicional). La extensió del treball en funció del seu format es:

**Original, revisions i articles docents:** Text de màxim 15.000 caràcters (2.500 paraules aprox.) (sense incloure resum ni bibliografia) i 5 taules i/o figures.

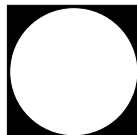
**Casos clínics:** màxim 600 paraules (3.600 caràcters aprox.) amb 3 taules i/o figures. Es recomana no superar les 10 referències bibliogràfiques.

La **estructura dels manuscrits** serà:

- **Títol:** d'unes 15 paraules o 90 caràcters aproximadament.
- **Autors:** Indicant nom i cognoms.
- **Institució:** Nom del centre i ciutat.
- **Text:**
  - **Abstract:** Només per articles originals. Resum estructurat de màxim 3.500 caràcters.
  - **Introducció:** Informant de la importància i el propòsit del treball.
  - **Material i mètodes/cas clínic:** Explicant com es va fer la investigació o exposant el cas clínic
  - **Resultats:** Només per articles originals: Descripció de les troballes de l'estudi.
  - **Discussió o conclusions:** Explica els resultats i els compara amb el coneixement previ del tema.
  - **Peus d'imatge:** Descripció del que s'il·lustra a les imatges.
  - **Bibliografia:** Enumerada segons l'ordre d'aparició en el text i seguint les normes de Vancouver.
- **Imatges**
  - En color.
  - Es rebutjaràn les imatges que no mostrin una resolució suficient per a la seva publicació.
- **Taules**
  - Identificades amb números aràbics.
  - Amb peu de taula indicant notes explicatives.
- Els autors faran esmena en l'enviament del manuscrit de possibles **conflictes d'interès** i responsabilitats ètiques.
- L'autor principal transmetrà en nom de la resta de contribuïdors la **cessió del drets d'autor** a *Citopat.cat*.

Aquestes seccions estaran en el editorial manager escrites de forma que a l'enviar s'hagi de clicar l'opció d'estar-hi conforme.

SOCIETAT  
CATALANA  
DE CITO  
PATOLOGIA



[www.citopat.cat](http://www.citopat.cat)

ISSN: 2013-5238