



Luis M. Barrios, A.Vet.Med, Msc.

Facultad de Medicina Veterinaria

Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru

lbarriosa@unmsm.edu.pe

## 6.1.2. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE LINFOMAS DE ALTO GRADO: UN MUNDO POCO CONOCIDO

### Generalidades

El agrandamiento de linfonódulos es un signo clínico común en caninos y felinos, lo cual puede reflejar una variedad de trastornos subyacentes. En tales casos, resulta necesario distinguir entre malignidad, por ejemplo linfomas de alto grado y de bajo grado, y otras causas de linfadenopatías tales como linfadenitis o hiperplasia reactiva en orden a instaurar una terapia apropiada y establecer un pronóstico. Las técnicas citológicas han llegado a ser parte integral de diagnóstico en casos clínicos de malignidad. Siendo un procedimiento simple y rápido, esta técnica emplea pocos recursos para obtener las células representativas de la mayoría de lesiones. Aunque no es posible obtener información sobre la arquitectura tisular; los componentes celulares, las células neoplásicas y no neoplásicas podrían ser interpretadas claramente con la ayuda de la citología.

### Lo enigmático de la citología y el linfoma de alto grado

Los linfomas de alto grado han sido poco conocidos hasta la actualidad, y mucho de este desconocimiento a lo largo de los años podríamos evocarlos a cuatro principales razones, entre las cuales se encuentran:

1. Falta de capacitación en temas relacionados a citología de linfonódulos.
2. Falta de adaptación de alguna clasificación para linfomas en medicina veterinaria.
3. Falta de caracterización de linfomas.
4. Falta de exigencia de resultados más precisos por parte de los médicos veterinarios.

### Citologías de linfomas de alto grado

Los linfomas de alto grado son también conocidos como linfomas de células grandes y se caracterizan por la presencia de poblaciones de células linfoides medianas a grandes e inmaduras, las cuales presentan un tamaño menor igual al de un neutrófilo y en ciertas células puede alcanzar un tamaño superior. A continuación se detallan las características más relevantes de las células más frecuentemente encontradas en preparados citológicos de linfomas de bajo grado:



1. Centroblasto: representan entre el 1 y el 5% de la población celular linfocítica y se originan de las células B foliculares. Presenta un tamaño intermedio a grande, citoplasma intensamente basófilo y granular, diámetro nuclear de 10 a 14  $\mu\text{m}$ , cromatina finamente punteada y nucléolos múltiples.
2. Linfoblasto: representa < 1% de la población linfocítica y se origina a partir de poblaciones linfocíticas de tipo B o T. El tamaño varía entre pequeño y mediano, presenta escaso citoplasma azul claro, diámetro nuclear de 8 a 13  $\mu\text{m}$ , cromatina reticular y nucléolos indistinguibles.
3. Inmunoblasto: representan entre el 1 y el 5% de la población celular linfocítica y se origina a partir de poblaciones linfocíticas de tipo B o T. Presenta un tamaño grande, moderada a abundante cantidad de citoplasma finamente granular, forma nuclear y cromatina similar al centroblasto, el diámetro nuclear puede alcanzar los 28  $\mu\text{m}$ , un solo nucléolo prominente de localización central.
4. Célula plasmática: representa menos del 5% del total de células linfocíticas presentes y se origina a partir de las células B del cordón medular, presenta un tamaño mediano con abundante citoplasma intensamente basófilo, halo perinuclear claro, el diámetro nuclear que varía entre 7 a 12  $\mu\text{m}$  y es de localización excéntrica.

Otras células que pueden ser identificadas en linfomas de bajo grado son neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, "hairy cell" y células estromales, los cuales representan menos del 2% del total de células.

Desde hace varios años se ha venido desarrollando diversos sistemas para la clasificación de linfomas en animales, contando desde la primera clasificación propuesta por Gall y Mallory en 1942 hasta la nueva clasificación propuesta por la OMS el 2001, manteniéndose dicha clasificación histopatológica hasta la actualidad. Sin embargo, existió una clasificación muy completa y que se adecua mucho a las posibilidades que brinda la citología como herramienta diagnóstica de linfomas en pequeños animales. Esta clasificación fue la propuesta por Stanfeld y col. (1988) conocida como la "clasificación actualizada de Kiel" la cual fue propuesta inicialmente por Lennert (1978) mostrando en su época, muchas limitaciones que fueron subsanadas por Stanfeld y col. Hace varios años se viene tomando como referencia la clasificación actualizada de Kiel para la clasificación de linfomas. La clasificación de Kiel actualizada presenta varias ventajas, entre ellas, que es fácil de usar, caracteriza muchas entidades biológicamente relevantes, y el linaje es tomado en consideración (linfoma de células B vs linfoma de células T). A pesar de ello, esta clasificación presenta algunas desventajas, entre ellas, que es principalmente aplicada para linfomas de linfonódulos, algunas categorías no son reproducibles, mientras que las neoplasias de células NK no suelen ser reconocidas.

Características citológicas de los linfomas de alto grado



Linfoma centroblástico monomórfico Está compuesto de más del 60% de centroblastos. Estas células tienen un núcleo redondo, patrón de cromatina fina y 2 a 4 pequeños nucléolos prominentes y basófilos localizados marginalmente. Centrocitos e inmunoblastos pueden estar presentes.

#### Linfoma centroblástico polimórfico

Número incrementado de inmunoblastos (10 – 90%). Los inmunoblastos son células grandes con abundante citoplasma basófilo, un núcleo que mide al menos 3 veces el tamaño de un eritrocito y un nucléolo grande central. Existen 2 tipos: de células pequeñas y células grandes predominantemente.

#### Linfoma inmunoblástico

Población de células linfoides constituida principalmente por inmunoblastos. Células linfoides grandes que tienen un único nucléolo grande localizado centralmente.

Linfoma linfoblástico Células de tamaño pequeño a mediano con núcleo redondo o convulado de 1.5 a 2.5 veces el diámetro del eritrocito. Los nucléolos son pequeños y generalmente indistintos. El citoplasma es escaso y moderadamente basófilo. Actividad mitótica es alta.

Linfoma pleomórfico de células grandes y pequeñas mezcladas Población mixta de células linfoides de pequeño y mediano tamaño. Se pueden observar células que contienen un único nucléolo grande y prominente y cantidades moderadas de citoplasma basófilo y otras células linfoides que son pequeñas y medianas con escaso citoplasma.

#### Linfoma de Burkitt o tipo Burkitt

Linfocitos pequeños/medianos; citoplasma intensamente basófilo, usualmente vacuolizado; núcleo redondeado y no hendido, cromatina variablemente condensada, nucléolos múltiples, índice mitótico alto, macrófagos de cuerpo “tingible”.



## Linfoma anaplásico

Células de tamaño mediano a grande con abundante citoplasma anfófilo. Núcleo localizado excéntricamente y varían de redondo a ovalado forma de riñón o herradura (células de sello) o incluso multilobuladas

### Importancia de la caracterización citológica de linfomas

Pocas veces se tiene la oportunidad de enviar muestras para diagnóstico histopatológico. Asimismo, el tipo de linfoma diagnosticado citológicamente puede tener implicancia en la respuesta al tratamiento según el tipo de célula, el grado y de ambos:

- a) Según el tipo de célula: Cuando se tratan con doxorrubicina, más de un 80% de los linfomas de células B responden con una remisión completa a la doxorrubicina; mientras que sólo el 50% de los linfomas de células T responden a este fármaco y menos del 20% consiguen remisión completa. Sin tratamiento tienen un mal pronóstico (en unos 2 meses el cáncer progresa y la calidad de vida se deteriora mucho).
- b) Según el grado: Los linfomas de bajo grado tienen un pronóstico mucho mejor y el tratamiento es distinto. Los linfomas de bajo grado son un 5-30% de los linfomas, pero para su diagnóstico son necesarias pruebas adicionales como la biopsia con inmunohistoquímica o citometría de flujo.
- c) Según el tipo de célula y el grado: La mayoría de perros con linfoma de células B de alto grado responden bien al tratamiento consiguiendo una remisión completa en muchos de los casos. Los perros tratados con quimioterapia viven alrededor de un año. Los linfomas de células T de alto grado responden en menor medida y en ocasiones con una remisión parcial al tratamiento y una supervivencia media de alrededor de 5-9 meses.

### Referencias

1. Karakitsou V, Christopher MM, Meletis E, Kostoulas P, Pardali D, Koutinas CK, Mylonakis ME, A comparison of cytologic quality in fine-needle specimens obtained with and without aspiration from superficial lymph nodes in the dog, J Small Anim Prac, 2021, 1-6.
2. Parodi AL, Classification of Malignant Lymphoma in Domestic Animals: History and Conceptual Evolution, Eur J Plant Pathol, 2001; 7(2): 43-50
3. Raskin, RE, Hemolymphatic system. In: Canine and feline cytology – A color atlas and interpretation guide. 3rd 542 edn. Eds R.E. Raskin, D.J. Meyer. Elsevier, Missouri, USA, 2016; pp 543 91-137.
4. Sapieryński R, Kliczkowska-Klarowicz K, Jankowska U, Jagielski D, Cytodiagnosics of canine lymphomas– possibilities ad limitations, Pol J Vet Sci, 2016; 19(2): 433-439.
5. Suzano SM, Sequeira JL, Rocha NS, Pessoa AW, Classificação citológica dos linfomas caninos, Braz J Vet Res Anim Sci 47(1): 47-54.