




4 2ej
11201

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**EVALUACION DE LA CITOPATOLOGIA
COMO PRUEBA DIAGNOSTICA EN LAS
NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
ANATOMIA PATOLOGICA
P R E S E N T A:
DR. JESUS CAMPOS MARTINEZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO, 1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

La citopatología es un método más rápido y económico que la histopatología. En 1904, Dufour la utilizó para identificar células malignas en el líquido cerebrospinal y en 1930, Eisenhardt para el diagnóstico de neoplasias intracraneanas por medio de "improntas". Con el objeto de evaluar la utilidad de este procedimiento en el diagnóstico de las neoplasias del sistema nervioso central, se revisaron 97 casos que contaban con estudio citológico e histológico. De ellos se eliminaron 19 por no contener material adecuado. El diagnóstico citopatológico se comparó con el histopatológico y se calculó el porcentaje de concordancia en forma global y para cada uno de los diagnósticos. Para todos los casos fue de 86, en los meningiomas de 90, en astrocitomas de 87, en carcinomas metastásicos, meduloblastomas, adenomas hipofisarios y linfomas de 100 y en neurilemomas y otros de 63. Después se hizo un análisis de concordancia por el método Kappa de Cohen en el que se observó un valor K de 0.831 y por último se le dió peso a la dificultad diagnóstica de cada caso y se calculó el porcentaje de concordancia con pesos y Kappa pesada que fueron de 88.5 y 0.853 respectivamente. Como puede verse los valores con pesos son mayores y los que son de Kappa están por arriba de 0.81 lo que estima una concordancia según Landis y Koch "casi perfecta". El porcentaje de concordancia en los neurilemomas y en el grupo de otros se debe en parte a falta de criterios citológicos bien definidos para el diagnóstico diferencial. El contenido de las lesiones quísticas no es útil para diagnóstico por lo que debe de obtenerse tejido de la pared. La experiencia sigue siendo un

factor determinante en la precisión por lo que este método se debe de realizar en forma rutinaria en el estudio de todas las neoplasias del sistema nervioso central.

I N T R O D U C C I O N

La citopatología es el procedimiento de interpretación de las células del cuerpo humano que provienen de la exfoliación de superficies epiteliales o son obtenidas de varios tejidos por diferentes técnicas con fines de diagnóstico [1]. Este método es efectivo en un buen número de enfermedades que afectan a la mayoría de los aparatos y sistemas, tales como neoplasias e infecciones cervicovaginales, pulmonares, tiroideas, mamarias, etc. En neuropatología el uso de este procedimiento para el diagnóstico de tumores es menor porque el avance tecnológico para la localización de las lesiones y obtención del material citológico se desarrolló posteriormente [3].

Desde 1904 Dufour demostró que es posible identificar células malignas en el estudio citológico del líquido cerebroespinal, en 1930 Eisenhardt y Cushing describieron el uso de la citología para diagnóstico en material obtenido por contacto del porta objeto en el tejido neoplásico "impronta" [2, 3 y 4]. En 1951 Platt informó la aplicación de la tinción de Papanicolaou en el sedimento del líquido cerebroespinal. En 1956 Seal utilizó una membrana bacteriológica como filtro para concentrar el material celular. Fue hasta 1966 cuando se publicó la existencia de un aparato para centrifugar células en suspensión sobre un porta objetos [2]. A la par con estos avances los métodos para obtención de células o tejidos sufrieron modificaciones, Cushing inició la

resección de tumores del sistema nervioso central en 1902, Horsley y Clarke describieron el primer aparato para exploración esterotáxica para animales en 1908, y en 1947 Spiegel y Wycis introdujeron un aparato para este tipo de exploración en seres humanos [5 y 6].

El desarrollo de la tecnología para la localización de las lesiones (tomografía axial computada y resonancia magnética) ha permitido que la biopsia sea mas precisa y que obtenga mejor material para diagnóstico [3,13 y 14]. En hospitales de Estados Unidos de Norteamérica [6 y 15], Inglaterra [4], Italia [7] y España [8], se usa la citología en el diagnóstico de los tumores del sistema nervioso central, lo que en ocasiones puede ser el único medio de diagnóstico para algunos casos como por ejemplo tumores de localización profunda, avanzados o inoperables por otro motivo. El estudio citológico se usa también en el diagnóstico diferencial entre tumores primarios del sistema nervioso central por un lado y tumores metastásicos o lesiones no neoplásicas como abscesos, por otro. Además la citología puede ser utilizada en el seguimiento de los enfermos ya sea por aspiración biopsia esterotáxica como por el estudio obtenido de un reservorio de Ommaya [3].

Desde hace 2 años las Unidades de Anatomía Patológica UNAM y de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México, SS. iniciaron el empleo de este procedimiento para el diagnóstico de neoplasias del sistema nervioso central. Este es el material que analiza el presente trabajo.

OBJETIVO.

Demostrar que la citopatología es un método útil en el diagnóstico de las neoplasias del sistema nervioso central.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

La citopatología es un método útil en el diagnóstico de las neoplasias del sistema nervioso central.

JUSTIFICACION

El método de estudio para diagnóstico en las neoplasias del sistema nervioso central es la biopsia que tiene como inconvenientes los riesgos de una craneotomía bajo anestesia general, solo se puede realizar una vez o a intervalos prolongados, es costosa porque requiere de por lo menos 3 días de hospitalización, tiempo de quirófano con servicio de anestesiología, equipo médico quirúrgico y cuando menos dos días de proceso histológico. Por todo lo anterior es un procedimiento de alto riesgo, costo y limitación sobre el seguimiento.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 97 casos citológicos de lesiones del sistema nervioso central registrados entre el mes de enero de 1988 y el mes de febrero de 1990 en el Laboratorio de Citopatología de la Unidad de Anatomía Patológica UNAM, del Hospital General de México SS que contaban con estudio citológico e histológico. El material reunido por dos citotecnólogos y un neurocirujano fué interpretado por dos patólogos. Primeramente con la edad, sexo y localización de la mayoría de los casos se interpretaron los estudios citológicos y después se hicieron los diagnósticos histopatológicos correspondientes. Se encontraron 15 entidades y las 7 menos frecuentes se agruparon en una categoría denominada otros.

Con la lista de los diagnósticos citopatológicos e histopatológicos se elaboró una tabla y se analizaron los datos por el método de Kappa de Cohen en forma global y para cada una de las entidades más

frecuentes, con determinación de la significancia estadística (9,10 y 11). Posteriormente se le dió peso a la dificultad diagnóstica de cada caso, 0 para los de alto grado de dificultad, uno para los de bajo grado y 2 para los diagnósticos establecidos sin dificultad y se calculó el porcentaje de concordancia con pesos y el valor de Kappa con pesos o Kappa pesada (K_w) así como su significancia estadística. los cálculos se hicieron como se indica a continuación:
 Porcentaje de concordancia= (Número de aciertos/Número de casos) X 100.

El porcentaje de concordancia con pesos (PCP) se calculó con la fórmula:

$$PCP = \frac{\sum x_i w_i}{N (g - 1)}$$

Donde $\sum x_i w_i$ es la sumatoria de los productos del número de casos por sus pesos y g es el número de categorías usadas en los pesos, en nuestro estudio 3 (0, 1 y 2).

Para el valor de Kappa se usó la fórmula

$$K = \frac{P_o - P_c}{1 - P_c}$$

Donde P_o es la proporción de acuerdos observados (P_o = número de acuerdos observados/total de casos) y P_c es la proporción de acuerdos esperados al azar (P_c = sumatoria de productos de totales marginales relacionados/el cuadrado del total de los casos). Para determinar la significancia estadística de K se calculó el error estándar para la misma (EsK) con la fórmula

$$EsK = \frac{P_c}{N (1 - P_c)}$$

El valor Z se calculó en la ecuación

$$Z = \frac{K}{EsK}$$

La p se obtuvo a partir del Valor Z en una Tabla de distribución normal.

Para Kappa con pesos (K_w) se utilizó la fórmula

$$K_w = \frac{wPo - wPc}{1 - wPc}$$

Donde wPo es el índice de porcentaje de acuerdos pesados ($wPo =$ sumatoria de los productos obtenidos del valor de un peso dado por el número de casos a los que se asignó $[wfo]/$ número total de casos por el número de categorías menos uno) y se expresa

$$wPo = \frac{wfo}{N (3 - 1)}$$

y wPe es el índice del porcentaje de desacuerdos que se expresa

$$wPe = \frac{wfe}{N (3 - 1)}$$

El error estándar de Kappa pesada (EsK_w) se calcula con la ecuación

$$EsK_w = \frac{wPe}{N (1 - wPe)}$$

El valor Z con la fórmula

$$Z = \frac{K_w}{EsK_w}$$

El valor p se obtiene a partir de Z en una tabla de distribución normal.

R E S U L T A D O S

De 97 casos revisados se eliminaron 19 por no tener material adecuado para diagnóstico. De los 78 restantes 20 correspondieron a meningiomas, 15 fueron astrocitomas, 12 carcinomas metastásicos, 8 neurilemomas, 7 meduloblastomas, 5 adenomas hipofisarios, 2 ependimomas, 2 linfomas y con un solo caso: papiloma de plexos coroides, hemangioblastoma, craneofaringioma, quiste dermoide, tumor germinal primario, oligodendroglioma y en uno de ellos el diagnóstico histopatológico es de tejido nervioso normal (figura 1).

En la tabla uno se observa la relación entre los diagnósticos citopatológicos e histopatológicos, la mayor parte de los casos están en una línea diagonal. Este hecho nos indica que existe una concordancia entre los dos procedimientos diagnósticos en 67 casos. En los 11 casos que se encuentran fuera de la línea diagonal no coincidieron los diagnósticos citopatológicos e histopatológicos (tabla 1).

El porcentaje de concordancia entre los dos métodos diagnósticos en el total de casos estudiados fué de 86, la concordancia con pesos de 88.5, el valor K de 0.831 y el de K_w de 0.853

Las cifras obtenidas para cada una de las entidades se resume en la tabla II, en la que podemos observar que los valores K para carcinoma metastásico, meduloblastoma, adenoma hipofisario y linfoma se encuentran por arriba de 0.81 y por lo tanto entran en la clasificación de "casi perfecta" según la estimación establecida por Landis y Koch (tabla III)(11).

NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Tipos Histológicos

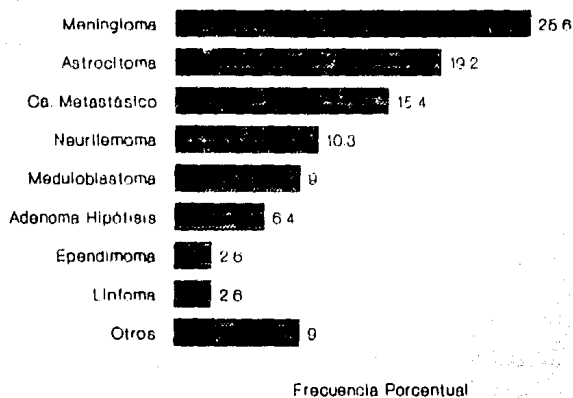


FIGURA 1

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA I
CONCORDANCIA ENTRE CITOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

DIAGNOSTICO CITOPATOLOGICO

	MEN.	AST.	CA.MET.	NEURIL.	MEDUL.	AD.HIP.	EPEND.	LINF.	OTROS	TOTAL
D I A G N O S T I C O										
MEN.	18			1		1				20
AST.	1	13		1						15
CA.MET.			12							12
NEURIL.	3			5						8
MEDUL.					7					7
AD.HIP.						5				5
EPEND.	1						1			2
LINF.								2		2
OTROS		3							4	7
O TOTAL	23	16	12	7	7	6	1	2	4	78

MEN.=MENINGIOMAS, AST.=ASTROCITOMAS, CA.MET.=CARCINOMA METASTASICO,
NEURIL.=NEURILENOMAS, MEDUL.=MEDULOBLASTOMAS, AD.HIP.=ADENOMA HIPOFISARIO,
EPEND.=EPENDIOMA, LINF.=LINFOMA.

TABLA II

VALORES K CALCULADOS PARA
CADA UNA DE LAS ENTIDADES

ENTIDAD	% DE CONCORDANCIA	KAPPA	p<
MENINGIOMA	90	0.7757	0.00001
ASTROCIOMA	87	0.7988	0.00001
CA METASTASICO	100	1.0000	0.00001
NEURILEMOMA	63	0.6314	0.00001
MEDULOBLASTOMA	100	1.0000	0.00001
ADEN. HIPOFIS	100	1.0000	0.00001
EPENDIMOHA	67	0.6609	0.00001
LINFOMA	100	1.0000	0.00001
OTROS	63	0.7082	0.00001

CA= Carcinoma, ADEN. HIPOFIS= Adenoma hipofisario.

TABLA III

GUIA DE LANDIS Y KOCH

K	CONCORDANCIA ESTIMADA
Menor de 0	Pobre
0 - 0.20	Muy leve
0.21 - 0.40	Leve
0.41 - 0.60	Moderada
0.61 - 0.80	Sustancial
0.81 - 1.00	Casi perfecta

Landis JR, Koch GG. Biometrics 33:159, 1977.

DISCUSION

Es ampliamente conocido que la citopatología es un método mas económico y rápido que la histopatología y que utilizada adecuadamente es una ayuda valiosa para obtener un diagnóstico preciso. En neuropatología se ha utilizado ampliamente con buenos resultados [6 y 15]. En nuestro trabajo llama la atención que el carcinoma metastásico ocupa el tercer lugar, pues en otras series está en primero [12], sin embargo nuestros casos fueron seleccionados por lo que tienen un sesgo.

Aunque hubo desacuerdo entre los diagnósticos histopatológico y citopatológico en 11 casos (14%), el valor obtenido de porcentaje de concordancia general de 86 aunado a un valor de K de 0.831 que cae en el grupo de los valores más altos de concordancia ("casi perfecta") según la tabla de Landis y Koch, indica que la citopatología es un método útil en el diagnóstico de las neoplasias del sistema nervioso central. El porcentaje de concordancia con pesos y la Kw fueron aún más altas (88.5 y 0.8853 respectivamente).

El valor K para los meningiomas (0.7757) es más bajo que el general y cae en una concordancia estimada como sustancial, esto se debe a la confusión en el diagnóstico diferencial con los neurileomas. Se han descrito características en las células aisladas del meningioma, como escasez de citoplasma, núcleos de extremos romos, nucleolos visibles, inclusiones citoplásmicas intranucleares, arreglos celulares en forma de remolinos y cuerpos de psanoma, que contrastan con las células del neurileoma que tienen citoplasma abundante, núcleos más alargados, ondulados, ausencia de nucleolos y patrones celulares en ocasiones en empalizadas [3 y 6] pero aún con estos datos es difícil separar a estos tumores y dos hechos

que pueden complicar mas el diagnóstico con la contaminación con hueso proveniente del trépano o la calcificación distrófica que ocurre a veces en los neurilemomas y que han llegado a confundirse con cuerpos de psamoma (6). Por otro lado el diagnóstico citológico incorrecto de meningioma en un astrocitoma ocurrió por existir agrupamientos celulares, escaso fondo fibrilar y pocos vasos. Otro de los casos de meningioma, este de tipo sincicial, fué diagnosticado erróneamente como adenoma hipofisario, quizá por no contarse con la localización y mostrar en el frotis abundantes células de aspecto epitelial con abundante citoplasma eosinófilo, de forma oval o poliedrica, con núcleo exéntrico, sin la característica formación de remolinos lo que probablemente ocurra con frecuencia en el material citológico de esta variedad histológica.

En los atrocitomas el valor Kappa fue de 0.7988, el mayor número de errores fué el confundir con astrocitomas a un hemangioblastoma, un oligodendroglioma y un caso de tejido nervioso normal; solo contamos con estos ejemplos de estas últimas entidades por lo que nuestra experiencia es limitada. Con respecto al hemangioblastoma encontramos células de citoplasma claro y núcleo ovoide entre abundantes vasos capilares que consideramos característicos de este tumor, sin embargo, el fondo fibrilar y atípicos en astrocitos en otras áreas seguramente provenientes de gliosis reactiva peritumoral, nos orillaron al diagnóstico de astrocitoma y debemos señalar que en la literatura consultada no se mencionan criterios morfológicos de diagnóstico citológico diferencial (3 y 6). Los oligodendrogliomas con frecuencia muestran en el material citológico los halos perinucleares que son de gran ayuda en el diagnóstico, en nuestro caso no estuvieron presentes y una vez mas se agregó fondo

fibrilar y astrocitos reactivos que como en el caso anteriormente comentado se originaron en el tejido vecino a la neoplasia. Es conocida la dificultad para separar el tejido nervioso normal, la gliosis reactiva y el astrocitoma bien diferenciado [13]. En la citopatología este problema se agrava por carecer de arquitectura, sin embargo, retrospectivamente pudimos darnos cuenta de que en nuestro caso con tejido nervioso normal los vasos no están hiperplásicos y los astrocitos no muestran atipias. En cuanto al astrocitoma diagnosticado citológicamente como neurilemoma no se conocía la localización y el astrocitoma fué de tipo pilocítico, esta confusión se da incluso en el estudio histopatológico si no se conoce el sitio de la lesión.

Los diagnósticos de carcinoma metastásico, meduloblastoma y linfoma no ofrecieron dificultad y se obtuvieron porcentajes de concordancia de 100 y valores de Kappa de 1.0, seguramente el haber contado con los tres datos clínicos manejados, juntamente con buen material citológico hizo que tuvieramos buenos resultados.

En los neurileomas tuvimos un porcentaje de concordancia de 63 y K de 0.6314, que son los mas bajos ya que tres de los cinco casos fueron diagnosticados citológicamente como meningiomas. El diagnóstico diferencial de estas dos entidades ya fué comentado.

En el grupo de los adenomas hipofisarios el porcentaje de concordancia fué de 100 y el valor de K de 0.9023, esto se debe a que en un meningioma de tipo sincicial también se dió el diagnóstico de adenoma hipofisario, lo que ya se trató previamente.

En el grupo denominado otros, el porcentaje de concordancia fué de 63 y el valor de K 0.7082,

seguramente por la poca experiencia que tenemos en el diagnóstico citológico de estas entidades.

Podemos comentar que en las lesiones quísticas debe obtenerse tejido de la pared pues el líquido no fué de valor para el diagnóstico citológico.

CONCLUSIONES

- 1.- La citopatología es útil en el diagnóstico de las neoplasias del sistema nervioso central, en las que el Laboratorio de Citopatología de la Unidad de Anatomía Patológica UNAM del Hospital General de México SS alcanzó una concordancia casi perfecta con el diagnóstico histopatológico a través del método Kappa de Cohen evaluado por la guía de Landis y Koch.
- 2.- El contenido de los quistes en general no de valor para el diagnóstico citológico por que debe obtenerse material de la pared.
- 3.- Se debe implementar el estudio citopatológico en forma rutinaria para el diagnóstico de las neoplasias del sistema nervioso central.
- 4.- Deben desarrollarse estudios para determinar criterios morfológicos de diagnóstico citológico diferencial entre las neoplasias del sistema nervioso central, especialmente meningiomas, astrocitomas y neurilemomas.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Koss L G: Diagnostic Cytology. Lippincott, USA 1979.
- 2.- Boleslaw HL, et al: The central nervous system, en Aspiration Biopsy by Koss L, et al. Igaku Shoin Medical Publishers, Inc, 1984.
- 3.- Bigner S, et al: Cytopathology of the central nervous system. Masson Publishing USA, 1983.
- 4.- Haymaker W: The founders of neurology. Charles C Thomas publisher, 1960.
- 5.- Chandrasoma P: Stereotactic brain biopsy. Igaku Shoin Publishers, 1989.
- 6.- Lobato R, et al: Stereotactic biopsy of brain lesions visualized with computed tomography. Appl Neurophysiol, 1982, 45:426.
- 7.- Sugita K, et al: Steretaxic exploration of para third ventricle tumors. Confin Neurol, 1975, 37:156.
- 8.- Chandrasoma P, et al: Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses. Neurosurgery, 1989, 24(2):160.
- 9.- Robin OB: Smear preparations in diagnosis of malignant lesions of the central nervous system en Advances in clinical cytology. Page Bros (Norwich) Ltd, England, 1981.
- 10.- Broggi G, et al: Value of serial stereotactic biopsies and impedance monitoring in the treatment of deep brain tumors. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1981, 44:397.
- 11.- Escalona J: Atlas de anatomía patológica de los tumores del sistema nervioso central. Editorial de la Universidad Complutense, 1986.

- 12.- Kramer MS, et al: Clinical biostatistics (Liv. The biostatistics of concordance). Clin Pharmacol Ther, 1981, 20(1):111.
- 13.- Richardt J: Measures of response agreement for qualitative data. Psychological Bulletin, 1971, 76(5):365.
- 14.- Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics, 1971, 33:159.
- 15.- Navarro K: Introducción a la bioestadística. McGraw-Hill, 1988.
- 16.- Steel RG, et al: Principles and procedures of statistics: a biometrical approach. McGraw-Hill, 1981.
- 17.- Ribbins et al: Pathologic Basis of Disease. Saunders 1984.
- 18.- Russell D, Rubinstein L: Pathology of tumors of the nervous system. Williams & Wilkins, 1977.