



11234

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

20

LA CITOLOGIA CONJUNTIVAL EN EL DIAGNOSTICO  
DE LOS TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS.

Revisión de 44 Casos.

296012

TESIS DE POSTGRADO

Curso de Especialización en  
O F T A L M O L O G I A  
Dr. Jorge Flores Castañón  
H O S P I T A L G E N E R A L  
C E N T R O M E D I C O N A C I O N A L  
I.M.S.S.

México, D. F.

Febrero, 

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A tí, Ma. Elena:

En reconocimiento al cariño, comprensión y estímulo  
constante en los momentos gratos y difíciles....

A mis hijos Jorgito y Ma. Elena:

Quienes me han otorgado cúmulo de satisfacciones y  
alegrías....

A mis Padres:

Con mi eterna gratitud, respeto y veneración por el  
esfuerzo realizado, y maravilloso ejemplo de sus vidas....

A todos mis familiares y seres queridos:

Por su afecto fraternal....

Al Dr. Héctor Fierro Gossman:

Con profundo agradecimiento por su valiosa dirección en la realización de este trabajo....

A mis Maestros, Dra. Emma Chávez Taboada y Dr. Gilberto A. Hernandez Ortiz:

Por su aliento constante, amistad y maravilloso ejemplo...

A los Médicos del Servicio de Oftalmología del C.M.N.:

Con sincero agradecimiento por sus enseñanzas....

A mis compañeros de Residencia:

Por los momentos gratos que juntos pasamos.

## I N D I C E

	Páginas
Introducción .....	I
Definición .....	1
Historia .....	1
Bases anatómo-fisiológicas .....	5
Equipo y método .....	6
Técnica de tinción .....	7
Citología normal .....	8
Ventajas de la citología .....	9
Limitaciones de la citología .....	10
Criterios de malignidad .....	11
Clasificación citológica .....	12
Falsas positivas y negativas .....	13
Material y métodos .....	15
Resultados .....	17
Discusión .....	24
Conclusiones .....	28
Bibliografía .....	30

## INTRODUCCION

Mientras que la citología exfoliativa ha demostrado ser de mucho valor en varias disciplinas médicas, parece que se ha subestimado en el área oftalmológica. El diagnóstico de numerosas lesiones oculares puede hacerse rápidamente mediante el estudio de células exfoliadas obtenidas por raspado o aspiración.

Este reporte describe nuestra experiencia en el uso de técnicas citopatológicas modernas de las células diagnósticas obtenidas de 44 pacientes con varias lesiones oculares benignas y malignas, vistos en los últimos cinco años en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## DEFINICION.

La citología exfoliativa es el estudio de las células descamadas normales y alteradas.

## HISTORIA.

El estudio de las células exfoliadas data de la mitad del Siglo XIX. Walshe en 1843 tomó conocimiento de pequeños fragmentos - tisulares expectorados de una tumoración maligna del tracto - respiratorio. Pouchet en 1847 realizó investigaciones limitadas a la citología normal de raspados vaginales. Una de las primeras referencias sobre el estudio de células descamadas con fines diagnósticos es el de Beale en 1860, quien reportó el hallazgo de células malignas en el esputo de un paciente con can  
<sup>1</sup>  
cer de la faringe (citados por Papanicolaou).

El uso de la citología se ha extendido del estudio de secreciones uterinas y vaginales, a muchos otros líquidos corporales. Desde el punto de vista de seguridad diagnóstica, clásicamente se ha aplicado en forma mas extensa para cancer del útero, pul  
món, vesícula, recto, estómago, pleura y peritoneo. El conocimiento de la citología exfoliativa de algunos otros órganos es ta menos avanzado, particularmente por las dificultades técnicas para obtener el material apropiado.

2

Desde que Herbert en 1903 (citado por Thygeson) llamó la aten-

## DEFINICION.

La citología exfoliativa es el estudio de las células descamadas normales y alteradas.

## HISTORIA.

El estudio de las células exfoliadas data de la mitad del Siglo XIX. Walshe en 1843 tomó conocimiento de pequeños fragmentos - tisulares expectorados de una tumoración maligna del tracto - respiratorio. Pouchet en 1847 realizó investigaciones limitadas a la citología normal de raspados vaginales. Una de las primeras referencias sobre el estudio de células descamadas con fines diagnósticos es el de Beale en 1860, quien reportó el hallazgo de células malignas en el esputo de un paciente con can<sup>1</sup>cer de la faringe (citados por Papanicolaou).

El uso de la citología se ha extendido del estudio de secreciones uterinas y vaginales, a muchos otros líquidos corporales. Desde el punto de vista de seguridad diagnóstica, clásicamente se ha aplicado en forma mas extensa para cancer del útero, pulmón, vesícula, recto, estómago, pleura y peritoneo. El conocimiento de la citología exfoliativa de algunos otros órganos es ta menos avanzado, particularmente por las dificultades técnicas para obtener el material apropiado.

2

Desde que Herbert en 1903 (citado por Thygeson) llamó la aten-

ción acerca de la importancia de la eosinofilia conjuntival en el diagnóstico del catarro primaveral, se han reportado varios estudios citológicos de raspados conjuntivales, entre los que destacan los siguientes:

<sup>3</sup>  
Sezer en 1952 publicó su experiencia en el uso diagnóstico ci-  
<sup>2</sup>  
tológico del Tracoma. Thygeson en 1946 hace una correlación -  
del significado clínico de los hallazgos citológicos en exuda-  
<sup>4</sup>  
dos conjuntivales. Liotet en 1963 publica un estudio analítico  
de la citología normal y patológica de la conjuntiva. En la dé  
cada actual varios investigadores han reportado el uso de la -  
citología ocular para el estudio de una variedad de lesiones -  
no tumorales de la conjuntiva y córnea, así como intraoculares.  
<sup>5</sup>  
Destacan por su importancia los de Naib quien reporta su expe-  
riencia en citología de casos con inclusión citomegálica, infe-  
cción bacteriana o micótica, inflamación alérgica, inflamación  
viral, por vaccinia, molusco contagioso, sarampión, xantogranu  
<sup>6</sup>  
loma juvenil, xantelasma y glaucoma facolítico. Thelmo en el  
mismo año, comunica la apariencia citológica de la conjuntivi-  
tis bacteriana aguda, conjuntivitis inducida por adenovirus y  
<sup>7</sup>  
conjuntivitis inducida por el agente del tracoma. Brodrick de  
muestra los cambios esperados en la conjuntiva de pacientes -  
<sup>8</sup>  
con anemia megaloblástica. Sagioglu en 1975, realizó un estu-  
dio citológico del humor acuoso de pacientes con catarata con-  
génita y senil, heridas traumáticas de la córnea, glaucoma y -

xantogranuloma juvenil. Stenkvist menciona las ventajas de la técnica de inmunofluorescencia en el diagnóstico citológico de queratitis por Herpes simple. Por último, Thatcher en 1977, de acuerdo a la respuesta citológica exfoliativa y exudativa hizo el diagnóstico de conjuntivitis por adenovirus, por inclusión, por Herpes simple, primaveral y blefaroconjuntivitis estafilocócica.

El primer reporte publicado acerca del uso de la citología para el diagnóstico de lesiones neoplásicas superficiales de la conjuntiva y córnea fué hecho por Lamarde y Timsit en 1954, - utilizando la tinción de Papanicolaou. Mas tarde, en 1955 Kimura y Thygeson encontraron células epiteliales anormales con la tinción de Giemsa, muchas de ellas con signos de queratinización incipiente en casos de carcinoma in situ. Dinolt y McAdams en 1956 reportaron un caso de carcinoma intraepitelial del limbo apoyando el diagnóstico con un estudio de Papanicolaou. Azevedo en 1962 y Dijkstra y Dijkstra en 1969, discuten las características de células conjuntivales y corneales benignas así como los hallazgos citológicos en el carcinoma y de diversas lesiones disqueratósicas. Naib en 1967 reportó los resultados de el estudio citológico de varias lesiones oculares del segmento anterior y del vítreo (citados por Spinak, 1977). Dhermy describe los elementos anatómo-clínicos de diagnóstico en tumores

epiteliales precancerosos del limbo. Finalmente, Spinak y Friedman en 1977 comunicaron en su trabajo las características citológicas del carcinoma de células escamosas, enfatizando su utilidad especialmente en aquellos pacientes quienes rehusan la biopsia.

Puesto que la respuesta citológica y exudativa de la conjuntiva ha despertado el interés de los investigadores, también ha sido motivo de ensayos la búsqueda del mejor método para la toma del material a estudiar. Thygeson resumió su experiencia de 10 años con raspados conjuntivales en una variedad de lesiones conjuntivales. Duszynski describió un método para el estudio de la respuesta citológica conjuntival usando un hisopo, y en 1960, Norn reportó una técnica en la que utiliza una pipeta para tomar la capa lagrimal de la conjuntiva para el estudio de la respuesta citológica conjuntival (citados por Thatcher).

Thatcher en 1977 describió un método de impresión conjuntival con un dispositivo de material plástico que tiene una superficie lisa y plana que se puede aplicar directamente a la laminita para su examen; con este método reporta buenos resultados en lesiones infecciosas usando tinciones combinadas de Wright y Giemsa.

En nuestro país aún no se han publicado trabajos acerca de la

citología ocular, pero es reconocido el esfuerzo que han demostrado los Doctores Alfredo Gomez Leal y Juan Jurado, para impulsar el uso de este método.

#### BASES ANATOMO-FISIOLOGICAS.

Por la necesidad de renovación continua de los tejidos celulares, la exfoliación celular es un proceso incesante. El grado de descamación varía de acuerdo al tejido, su función y capacidades metabólicas; algunas de estas células descamadas se acumulan en cavidades naturales o en recesos. La mayoría se pierden a través de la superficie o del tracto gastrointestinal. - Se reconocen dos tipos de exfoliación celular:

- 1.- Exfoliación espontánea natural, en la que las células fisiológicamente descamadas mostrarán, además de los cambios patológicos y los normales del envejecimiento natural, el resultado de su separación de las estructuras organizadas. Las muestras de células a estudiar están habitualmente suspendidas en líquido y obtenidas por aspiración o impregnación.
- 2.- Exfoliación artificial, que ocurre cuando la superficie de una mucosa se raspa y las células viables son exfoliadas - en forma traumática antes de su tiempo natural de descama-

citología ocular, pero es reconocido el esfuerzo que han demostrado los Doctores Alfredo Gomez Leal y Juan Jurado, para impulsar el uso de este método.

#### BASES ANATOMO-FISIOLOGICAS.

Por la necesidad de renovación continua de los tejidos celulares, la exfoliación celular es un proceso incesante. El grado de descamación varía de acuerdo al tejido, su función y capacidades metabólicas; algunas de estas células descamadas se acumulan en cavidades naturales o en recesos. La mayoría se pierden a través de la superficie o del tracto gastrointestinal. - Se reconocen dos tipos de exfoliación celular:

- 1.- Exfoliación espontánea natural, en la que las células fisiológicamente descamadas mostrarán, además de los cambios patológicos y los normales del envejecimiento natural, el resultado de su separación de las estructuras organizadas. Las muestras de células a estudiar están habitualmente suspendidas en líquido y obtenidas por aspiración o impregnación.
- 2.- Exfoliación artificial, que ocurre cuando la superficie de una mucosa se raspa y las células viables son exfoliadas - en forma traumática antes de su tiempo natural de descama-

ción. De acuerdo al tipo de información deseada, el raspado puede ser enérgico o gentil. Las células artificialmente exfoliadas frecuentemente son pequeñas y menos maduras que las espontáneamente descamadas.

#### EQUIPO.

1) Anestésico tópico (solución oftálmica de diclonina, proparacáina, etc); 2) Hisopo seco; 3) Laminilla de vidrio; y 4) alcohol al 95%.

#### METODO.

Las muestras de raspado corneal o conjuntival se obtuvieron con la siguiente técnica, efectuada en el consultorio:

- A.- Previa aplicación de una a dos gotas de anestésico tópico, se efectúa raspado moderadamente enérgico sobre la lesión con un hisopo.
- B.- El material así obtenido se aplica en la superficie de una laminilla de manera uniforme, en el centro de la misma.
- C.- La laminilla se introduce en alcohol al 95% para su fijación y se envía al laboratorio de citología.

En un caso se obtuvo humor acuoso para su estudio citológico, mediante punción de la cámara anterior con aguja calibre 26, bajo anestesia local.

ción. De acuerdo al tipo de información deseada, el raspado puede ser enérgico o gentil. Las células artificialmente exfoliadas frecuentemente son pequeñas y menos maduras que las espontáneamente descamadas.

#### EQUIPO.

1) Anestésico tópico (solución oftálmica de diclonina, proparacaina, etc); 2) Hisopo seco; 3) Laminilla de vidrio; y 4) alcohol al 95%.

#### METODO.

Las muestras de raspado corneal o conjuntival se obtuvieron con la siguiente técnica, efectuada en el consultorio:

A.- Previa aplicación de una a dos gotas de anestésico tópico, se efectúa raspado moderadamente enérgico sobre la lesión con un hisopo.

B.- El material así obtenido se aplica en la superficie de una laminilla de manera uniforme, en el centro de la misma.

C.- La laminilla se introduce en alcohol al 95% para su fijación y se envía al laboratorio de citología.

En un caso se obtuvo humor acuoso para su estudio citológico, mediante punción de la cámara anterior con aguja calibre 26, - bajo anestesia local.

TECNICA DE TINCION.

- .- Después de la fijación se coloca la laminilla en Hematoxilina durante uno a tres minutos.
- .- Se lava con agua, y se introduce en agua ácida al 1.5% de ácido clorhídrico.
- .- Se lava en soluciones de alcohol del 50%, 70%, 80% y 96%.
- .- Se tiñe con OG-6 durante un minuto.
- .- Se lava en cuatro soluciones de alcohol al 96%.
- .- Se tiñe durante uno a cuatro minutos en EA-50.
- .- Lavado en cuatro soluciones de alcohol al 96%.
- .- Lavado en dos soluciones de alcohol absoluto.
- .- Lavado en alcohol absoluto y Xilol a mitades iguales.
- .- Lavado en dos a tres soluciones de Xilol, y
- .- Se monta en resina.

Las razones para preferir este procedimiento de tinción son las siguientes: (A) el tiempo total de tinción se reduce a 2 a 15 minutos. (B) la relativa claridad del citoplasma permite una buena transparencia de los raspados, sin empeorar la diferenciación de color de los varios tipos celulares, o la exacta definición de los detalles estructurales del núcleo. (C) se obtienen resultados igualmente satisfactorios en todos los tipos de raspados.

4,10

En los artículos internacionales revisados se han empleado di-

versos procedimientos de tinción, entre los que se cuentan el de Pappenheim, Giemsa, Wright, Poleff, Feulgen, Azul de toluidina, Mucicarmin y Macciavello.

#### CITOLOGIA NORMAL.

Puesto que el objetivo del presente trabajo es la evaluación de la citología ocular, es conveniente hacer algunas consideraciones básicas sobre la citología ocular normal.

**Células corneales.**- La córnea esta limitada por epitelio escamoso estratificado y las células exfoliadas son grandes, planas y semejan a las células escamosas intermedias vaginales. Las células tienen un citoplasma abundante, delgado y transparente sin queratinización; el núcleo es vesicular, redondo u oval, con cromatina finamente granular y el nucleolo no se observa.

(FIGURA 1).

**Aspiración de cámara anterior.**- Estos aspirados normalmente -- acelulares, excepto para unos pocos linfocitos e histiocitos -- atrapados en los depósitos de proteínas granulares. No se pueden encontrar células retinianas.

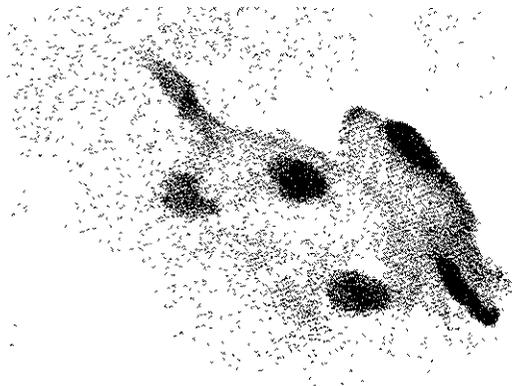


FIGURA 1. Células de epitelio plano estratificado normal  
(40 x).

#### VENTAJAS DE LA CITOLOGIA.

- 1- Los métodos citopatológicos dan un medio de diagnóstico rápido y simple que puede en ocasiones complementar o suplir una biopsia.
- 2- El proceso citopatológico no produce daño a los tejidos y permite repetir la toma de muestras. Esto es importante en la evaluación de la progresión o regresión post-tratamiento de una lesión.
- 3- Los raspados cubren una superficie amplia.

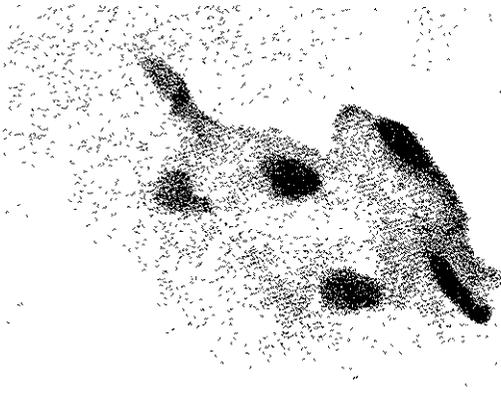


FIGURA 1. Células de epitelio plano estratificado normal  
(40 x).

VENTAJAS DE LA CITOLOGIA.

- 1- Los métodos citopatológicos dan un medio de diagnóstico rápido y simple que puede en ocasiones complementar o suplir una biopsia.
- 2- El proceso citopatológico no produce daño a los tejidos y permite repetir la toma de muestras. Esto es importante en la evaluación de la progresión o regresión post-tratamiento de una lesión.
- 3- Los raspados cubren una superficie amplia.

- Las células pueden obtenerse de áreas inaccesibles a la biopsia.
- Las estructuras celulares íntimas son mas claras en una célula aislada por la mínima retracción y distorsión; además, se estudia la célula completa en una vista tridimensional.
- Por último, se ha reconocido que una de las características sobresalientes de la citología, es la posibilidad que ofrece para el reconocimiento del cancer en su inicio, lo cual está ampliamente comprobado. Recientemente ha surgido el interés en el estudio de cambios citológicos e histológicos - en la carcinogénesis temprana.

#### LIMITACIONES.

- A- La interpretación de los cambios morfológicos celulares estan basados sobre la observación individual y frecuentemente no puede forzarse en un criterio rígido.
- B- El diagnóstico citológico ocasionalmente no es final. Debe ser confirmado por histopatología.
- C- La interrelación y disposición de las células no pueden establecerse por estudiarse en forma aislada.
- D- La relación de las células con el estroma no puede determinarse, parámetro importante en ocasiones para diferenciar - por ejemplo, un carcinoma in situ de uno invasor.
- E- El tamaño de la lesión no puede estimarse.

- Las células pueden obtenerse de áreas inaccesibles a la biopsia.
- i- Las estructuras celulares íntimas son mas claras en una célula aislada por la mínima retracción y distorsión; además, se estudia la célula completa en una vista tridimensional.
- 5- Por último, se ha reconocido que una de las características sobresalientes de la citología, es la posibilidad que ofrece para el reconocimiento del cancer en su inicio, lo cual está ampliamente comprobado. Recientemente ha surgido el interés en el estudio de cambios citológicos e histológicos - en la carcinogénesis temprana.

#### LIMITACIONES.

- A- La interpretación de los cambios morfológicos celulares estan basados sobre la observación individual y frecuentemente no puede forzarse en un criterio rígido.
- B- El diagnóstico citológico ocasionalmente no es final. Debe ser confirmado por histopatología.
- C- La interrelación y disposición de las células no pueden establecerse por estudiarse en forma aislada.
- D- La relación de las células con el estroma no puede determinarse, parámetro importante en ocasiones para diferenciar - por ejemplo, un carcinoma in situ de uno invasor.
- E- El tamaño de la lesión no puede estimarse.

F- El tipo de lesión es difícil de determinar por raspado.

G- La muestra de células estudiadas puede originarse de un si  
tio no deseado.

#### CRITERIOS DE MALIGNIDAD.

El criterio de malignidad en la citología exfoliativa, al igual que en histopatología, esta basado sobre cambios en la estructura de células individuales así como sus interrelaciones alte  
radas. En la citología exfoliativa el interés esta centrado so  
bre las características morfológicas de las células individuales, mientras que en el estudio tisular la atención esta dada en gran medida por los cambios en el patrón estructural. Así, cada método puede ser considerado como complementario uno del otro.

En citología exfoliativa el reconocimiento de malignidad esta basado sobre criterios generales que pueden aplicarse a una -- gran variedad de células, y también sobre un criterio específi  
co, el cual se aplica solo a tipos celulares característicos.

La identificación correcta de las células exfoliadas así como su tipo y origen es compleja por la gran variación en los ti--  
pos celulares normales y anormales, por la presencia de muchas formas intermedias y por su disociación completa de su sitio -  
primario. Es solo a traves de la experiencia, estudio persis--

F- El tipo de lesión es difícil de determinar por raspado.

G- La muestra de células estudiadas puede originarse de un si  
tio no deseado.

#### CRITERIOS DE MALIGNIDAD.

El criterio de malignidad en la citología exfoliativa, al igual que en histopatología, esta basado sobre cambios en la estructura de células individuales así como sus interrelaciones alteradas. En la citología exfoliativa el interés esta centrado sobre las características morfológicas de las células individuales, mientras que en el estudio tisular la atención esta dada en gran medida por los cambios en el patrón estructural. Así, cada método puede ser considerado como complementario uno del otro.

En citología exfoliativa el reconocimiento de malignidad esta basado sobre criterios generales que pueden aplicarse a una -- gran variedad de células, y también sobre un criterio específico, el cual se aplica solo a tipos celulares característicos.

La identificación correcta de las células exfoliadas así como su tipo y origen es compleja por la gran variación en los ti--pos celulares normales y anormales, por la presencia de muchas formas intermedias y por su disociación completa de su sitio --primario. Es solo a traves de la experiencia, estudio persis--

nte y sistemático sobre un período de años, que puede adquirirse un conocimiento mas íntimo de un gran número de tipos celulares específicos.

Entrar en detalles finos, los lineamientos de criterio general de malignidad pueden subdividirse en: (a) criterio basado en las modificaciones estructurales de células y su núcleo (cambios nucleares, cambios citoplásmicos y cambios de la célula como un todo). (b) criterio basado sobre las interrelaciones de células. (c) criterio indirecto (presencia de sangre, exceso de linfocitos, prominencia de histiocitos y leucocitos polifonucleares).

#### CLASIFICACION DE LOS HALLAZGOS CITOLOGICOS.

Los raspados no pueden juzgarse siempre como positivos o negativos. Hay casos en los cuales los hallazgos citológicos no son concluyentes, por lo que es indispensable una clasificación que tome en cuenta el grupo relativamente grande de hallazgos dudosos. En ciertos laboratorios los resultados se reportan como positivos, sospechosos o negativos, sin embargo, es mas aceptable una subdivisión de los grupos positivos y negativos en dos subgrupos.

Estas consideraciones condujeron a la siguiente clasificación para los hallazgos citológicos:

nte y sistemático sobre un período de años, que puede adquirirse un conocimiento mas íntimo de un gran número de tipos celulares específicos.

Para entrar en detalles finos, los lineamientos de criterio general de malignidad pueden subdividirse en: (a) criterio basado en las modificaciones estructurales de células y su núcleo (cambios nucleares, cambios citoplásmicos y cambios de la célula como un todo). (b) criterio basado sobre las interrelaciones de células. (c) criterio indirecto (presencia de sangre, exceso de linfocitos, prominencia de histiocitos y leucocitos polinucleares).

#### CLASIFICACION DE LOS HALLAZGOS CITOLOGICOS.

Los raspados no pueden juzgarse siempre como positivos o negativos. Hay casos en los cuales los hallazgos citológicos no son concluyentes, por lo que es indispensable una clasificación que tome en cuenta el grupo relativamente grande de hallazgos dudosos. En ciertos laboratorios los resultados se reportan como positivos, sospechosos o negativos, sin embargo, es mas aceptable una subdivisión de los grupos positivos y negativos en dos subgrupos.

Estas consideraciones condujeron a la siguiente clasificación para los hallazgos citológicos:

- CLASE I Ausencia de células atípicas o anormales.
- CLASE II Citología atípica pero sin evidencia de malignidad.
- CLASE III Citología sugestiva pero no concluyente de malignidad.
- CLASE IV Citología fuertemente sugestiva de malignidad.
- CLASE V Citología concluyente de malignidad.

FALSAS POSITIVAS Y NEGATIVAS.

Ademas de errores en la interpretación, hay otros que pueden - resultar en una evaluación incorrecta de los hallazgos citológicos. De éstos mencionaremos los siguientes:

- 1- Mala etiquetación o intercambio de las muestras.
- 2- Deterioro de las muestras por una mala fijación o de procesamiento retardado.
- 3- Sequedad de los raspados, particularmente antes de la fijación. Esto puede causar distorsión, agrandamiento de las células y pérdida de los detalles estructurales.
- 4- Tinción inapropiada; la sobretinción con hematoxilina u --- otras tinciones nucleares pueden dar al núcleo o aún a toda la célula una apariencia hipercromática. Esta es otra causa frecuente de interpretaciones falsas positivas. Por otro lado, una pobre tinción de las estructuras celulares no permite la evaluación apropiada del contenido de cromatina.

CLASE I Ausencia de células atípicas o anormales.

CLASE II Citología atípica pero sin evidencia de malignidad.

CLASE III Citología sugestiva pero no concluyente de malignidad.

CLASE IV Citología fuertemente sugestiva de malignidad.

CLASE V Citología concluyente de malignidad.

#### FALSAS POSITIVAS Y NEGATIVAS.

Ademas de errores en la interpretación, hay otros que pueden resultar en una evaluación incorrecta de los hallazgos citológicos. De éstos mencionaremos los siguientes:

1- Mala etiquetación o intercambio de las muestras.

2- Deterioro de las muestras por una mala fijación o de procesamiento retardado.

3- Sequedad de los raspados, particularmente antes de la fijación. Esto puede causar distorsión, agrandamiento de las células y pérdida de los detalles estructurales.

4- Tinción inapropiada; la sobretinción con hematoxilina u otras tinciones nucleares pueden dar al núcleo o aún a toda la célula una apariencia hipercromática. Esta es otra causa frecuente de interpretaciones falsas positivas. Por otro lado, una pobre tinción de las estructuras celulares no permite la evaluación apropiada del contenido de cromatina.

- 5- El marcado incompleto o erróneo del tipo de espécimen puede resultar en una mala interpretación del origen y tipo de - ciertas células, y
- 5- La contaminación puede ocurrir al momento o antes de la colección de las muestras y puede resultar en un serio error diagnóstico.

## MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 59 pacientes con lesiones conjuntivales o corneales con diagnóstico probable de neoplasia benigna o maligna durante el período comprendido de 1973 a 1978, en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional del I.M.S.S. Incluimos además, un caso de panuveítis del que se tomó muestra de humor acuoso para su estudio citológico. De todos ellos se descartaron 16 casos en los que no se efectuó estudio citológico.

Se obtuvo un total de 56 especímenes de 44 pacientes. El material usado en este trabajo fué de raspado corneal y/o conjuntival en 52 casos (92.85%), de párpados en 3 casos (5.35%) y de humor acuoso en un caso (1.78%).

De los 44 casos estudiados, 26 fueron hombres (59.09%) y 18 fueron mujeres (40.90%). El paciente de menor edad tuvo 18 años y el de mayor 92 años, haciendo un promedio de 52.52 años. Se agruparon los pacientes por décadas de la vida, correspondiendo 24 (54.54%) a las 5a., 6a. y 7a. décadas.

La mayoría de los 44 pacientes estudiados tuvieron un diagnóstico clínico presuncional de lesiones neoplásicas benignas o malignas (TABLA I), correspondiendo el mayor número al carcinoma epidermoide en 19 casos (43.18%) y al papiloma en 8 casos (18.18%). El único caso en que se realizó estudio citológico -

TABLA I  
DIAGNOSTICOS CLINICOS

Diagnóstico	Casos	%
Epidermoide	19	43.18
Queratitis conjuntival	2	4.54
Distrofia epitelial	3	6.81
Queratoepitelioma	8	18.18
Queratoepitelioma Basocelular	4	9.09
Queratoepitelioma de Glandula		
de Meibomio	1	2.27
Queratoepitelioma conjuntival	1	2.27
Queratoepitelioma inflamatorio	1	2.27
Queratoepitelioma conjuntival	1	2.27
Queratoepitelioma secundaria a		
linfoma	1	2.27
Diagnóstico no especificado	3	6.81

El humor acuoso obtenido mediante paracentesis de la cámara anterior, fué de un paciente que tenía el diagnóstico establecido de Linfoma de linfocitos bien diferenciados Etapa IV B recurrente a radioterapia y con infiltración a varios niveles del organismo, quien posteriormente desarrolló una panuveítis en el ojo derecho.

El método empleado para la toma de muestras, así como el procedimiento de tinción fueron similares a los descritos en el capítulo correspondiente.

RESULTADOS.

De los 44 casos estudiados, a nueve se les tomó de 2 a 3 muestras para estudio citológico haciendo un total de 56 especímenes. Hubo cinco casos en quienes no se realizó biopsia para estudio histopatológico, incluyéndose en este grupo al que cursó con panuveítis secundaria a Linfoma. El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la admisión del paciente al Hospital varió de un mes a 14 años, haciendo un promedio de 1.9 años. En la TABLA II se presenta la naturaleza de las varias lesiones oculares detectadas por citología.

TABLA II  
DIAGNOSTICOS CITOLOGICOS

Diagnóstico	Especímenes	%
Sin alteraciones	21	37.50
Hiperplasia atípica	12	21.42
Ca Epidermoide	9	16.07
Papiloma	6	10.71
Leucoplasia	2	3.57
Ca Basocelular	1	1.78
Linfoma	1	1.78
Insuficiente	4	7.14

Haciendo una correlación entre el diagnóstico citológico y el resultado del estudio histopatológico definitivo, obtuvimos los siguientes resultados:

1.- CARCINOMA EPIDERMOIDE. De nueve diagnósticos citológicos,

tres fueron Clase III y seis Clase V. Todos ellos fueron confirmados por biopsia. (FIGURAS 2 y 3)

2.- CARCINOMA BASOCELULAR. Un caso se reportó con Clase V describiéndose como células malignas poco diferenciadas de carcinoma y se confirmó con el reporte histopatológico (FIGURA 4)

3.- PAPILOMA. En seis casos en quienes se encontraron alteraciones compatibles con papiloma, se confirmó histopatológicamente en cuatro (66.66%). De los restantes, uno resultó ser carcinoma epidermoide intraepitelial y en otro no se efectuó biopsia, pero no obstante, clínicamente se comportó como papiloma y se extirpó. (FIGURA 5)

4.- LEUCOPLASIA. En dos casos se hizo tal diagnóstico citológico, que se confirmó en uno, y el otro fué reportado como carcinoma intraepitelial. (FIGURA 6)

5.- HIPERPLASIA ATÍPICA. Doce estudios citológicos se agruparon aquí, de los cuales 5 (41.66%) la biopsia demostró carcinoma epidermoide, 3 de ellos intraepitelial; dos (16.66%) resultaron papiloma; en uno se demostró carcinoma basocelular; uno (8.33%) fué pterigión; otro, un nevo compuesto y uno mas, conjuntivitis crónica. En un solo caso no se hizo estudio histopatológico. (FIGURA 7)

6.- LINFOMA. En un caso en quien se realizó estudio citológico del humor acuoso y en cuyo reporte se describen algunos linfocitos atípicos (Clase III), el diagnóstico de Linfoma de linfocitos bien diferenciados Etapa IV B ya se había hecho clínicamente y por biopsia de ganglios linfáticos y de mucosa gástrica, confirmando la sospecha clínica de panuveítis secundaria a Linfoma. (FIGURA 8).

7.- SIN ALTERACIONES. De 21 reportes citológicos agrupados como Clase I al no encontrarse alteraciones celulares, 11 (52.38%) se diagnosticaron histopatológicamente como carcinoma epidermoide, uno de ellos microinvasor; 3 (14.28%) como carcinoma basocelular; 2 (9.52%) como papiloma; 1 (4.76%) como nevo compuesto; 1 como pterigiión; uno como hemangioma capilar; uno como leucoplasia, y en el otro restante no se tomó biopsia, comportándose clínicamente como un Pannus inflamatorio.

8.- Por último, en cuatro casos no fué posible el estudio citológico por ser insuficiente la muestra en material celular. De éstos, histopatológicamente 2 correspondieron a papiloma, uno a carcinoma epidermoide y en otro, no se tomó biopsia.



3:

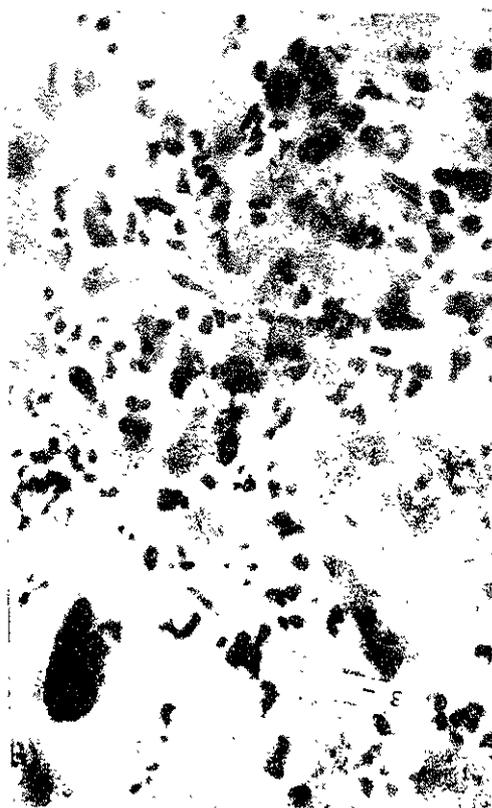


Figura 2. CA EPIDERMÓIDE INVASOR: los núcleos muestran pleomorfismo, son hiper Cromáticos; el contorno nuclear es irregular. Cromatina en grumos. Puede haber presencia de células "fibroideas". Figura 3. CA INTRAEPITELIAL: la relación núcleo/citoplasma se encuentra perdida con núcleos grandes que abarcan de 3/5 a 4/5 partes del tamaño de la célula. Los núcleos son hiper Cromáticos.

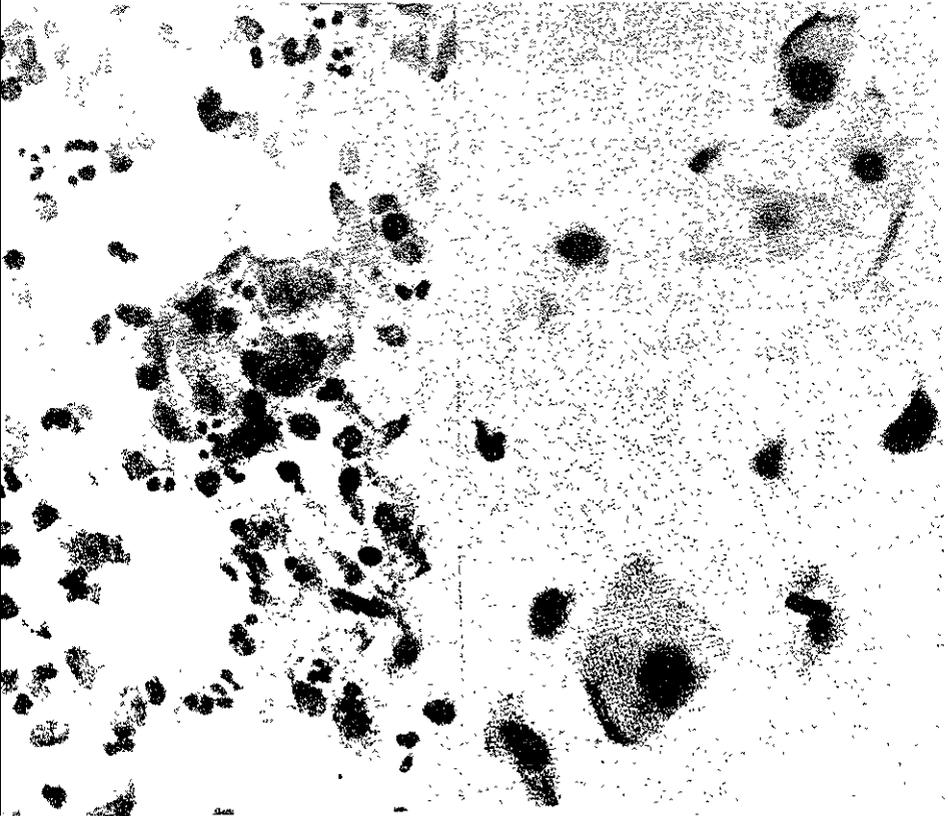


Figura 4. CA BASOCELULAR: las alteraciones celulares son parecidas a las de hiperplasia atípica severa (ver Fig.7).

Figura 5. PAPILOMA: la relación núcleo/citoplasma se encuentra perdida por aumento del tamaño del núcleo. La cromatina es finamente granular.

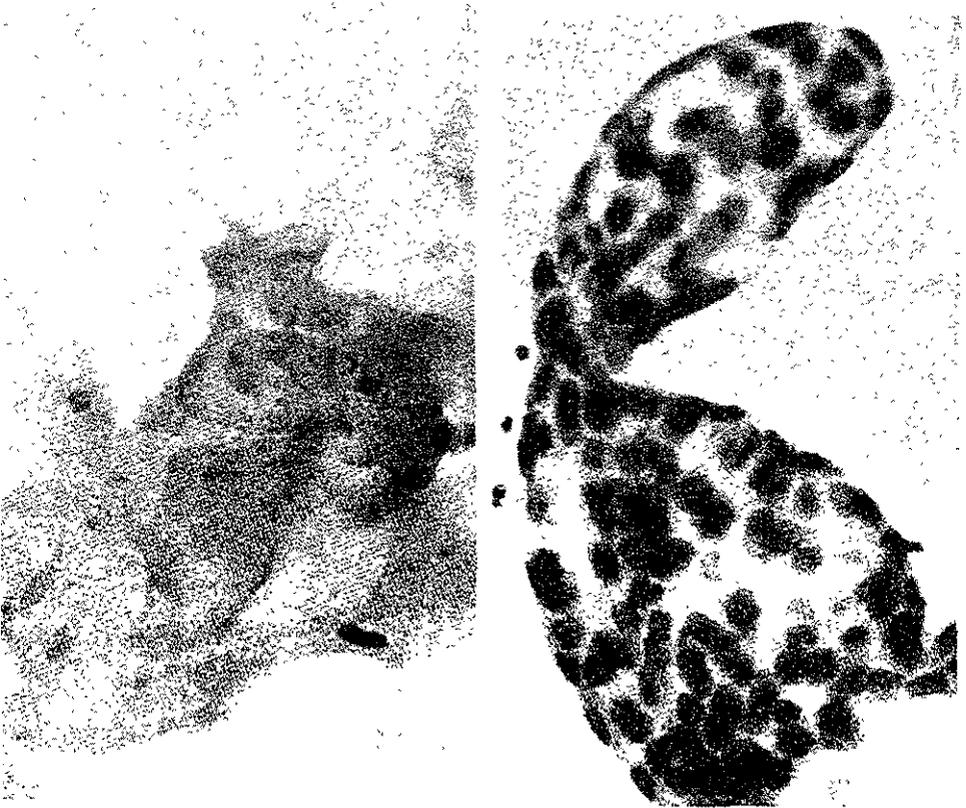


Figura 6. LEUCOPLASIA: la mayor parte de las células, con ausencia del núcleo. Figura 7. HIPERPLASIA ATÍPICA: el núcleo se hace mas hipercromático y de mayor tamaño.

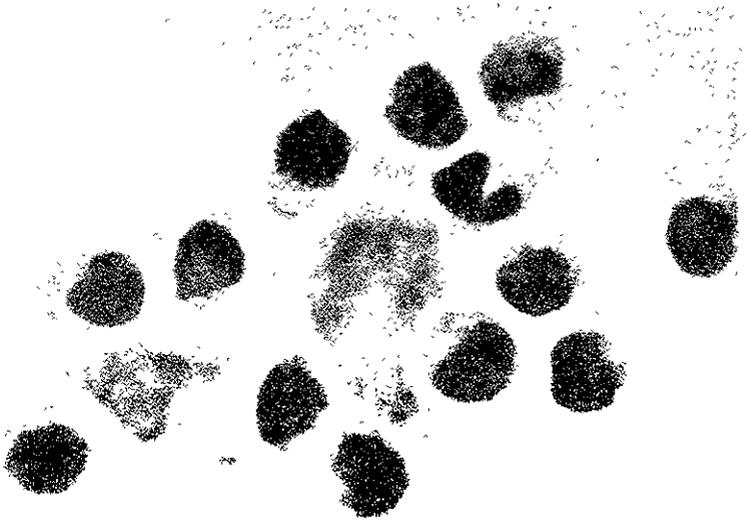


Figura 8. LINFOMA: son células pequeñas, hiper Cromáticas, que recuerdan a los linfocitos inmaduros o linfoblastos. En algunos, el contorno nuclear muestra escotaduras.

## DISCUSION.

Aunque la citología exfoliativa ha demostrado ser de considerable valor en varias de las disciplinas médicas, parece ser - que se ha subestimado como una ayuda en el diagnóstico del can  
11  
cer ocular .

El Oftalmólogo frecuentemente tiene la necesidad de un diagnós-  
tico rápido, relativamente barato y preciso, para confirmar un  
diagnóstico clínico. Así, varias lesiones oculares pueden diag-  
nosticarse rápidamente mediante el estudio de las células exfo-  
liadas, método ampliamente popularizado en Ginecología y cuya  
aplicación en Oftalmología es relativamente reciente.

Encontramos en el presente estudio un predominio del sexo mas-  
culino sobre el femenino de 2:1, pero no consideramos tenga al-  
gún significado estadístico ya que no presentan un padecimien-  
to en común, aunque en todos ellos el estudio se realizó al en-  
contrarse una lesión sospechosa. Por otro lado, el 54.54% de -  
los 44 pacientes se encuentran entre la 5a. y la 7a. décadas -  
de la vida, correspondiendo en general a las edades de apari-  
ción de lesiones neoplásicas a cualquier nivel de la economía,  
pero hemos de mencionar que en el Hospital de cuya población  
se hizo este estudio, solo se admiten a mayores de los 16 años.

Predominaron las lesiones conjuntivales y/o corneales con un -

amplio margen. Esto no indica que las lesiones de este tipo - sean las que en mayor número se admiten en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Oncología, ya que hay otra variedad de padecimientos, particularmente palpebrales cuya morfología y curso clínico son tan concluyentes que no se consideró necesario el estudio citológico. A partir de la elaboración del - presente estudio, a todas las lesiones se incluirá la citología exfoliativa en el protocolo diagnóstico con el fin de evaluar los alcances y limitaciones del método en un universo mayor de enfermedades oculares.

A cinco de los 44 pacientes no se les hizo biopsia para el estudio histopatológico, principalmente porque el comportamiento de la lesión fué benigno y no se consideró necesario, o la lesión desapareció con tratamiento médico. Solo en el caso de - Linfoma quien desarrolló mas tarde una panuveítis severa resistente a los corticosteroides sistémicos, tópicos y subconjuntivales, la biopsia de estructuras intraoculares, en este caso - esta contraindicada, y en otros, el paciente rehusa la biopsia. La citología de líquidos intraoculares es un recurso realmente pocas veces empleado a pesar de que en los reportes internacionales <sup>5,8,13</sup> se han obtenido buenos resultados, pero en ninguno se reporta algún caso de Linfoma.

Se hicieron nueve diagnósticos citológicos de carcinoma epider

vide de los cuales 3 fueron intraepiteliales, y el 100% se confirmó con biopsia. Por lo tanto, no se obtuvieron falsas positivas, y el hallazgo en el examen citológico de células exfoliadas con núcleos grandes, irregulares o hiper cromáticos, indiscutiblemente indica la conveniencia de tomar una biopsia.

En un caso se encontraron alteraciones concluyentes de carcinoma y el examen histopatológico de la biopsia confirmó el diagnóstico de carcinoma basocelular, a lo que se aplica el criterio antes mencionado.

El diagnóstico citológico de papiloma se confirmó por biopsia en el 66.66%, y el de leucoplasia en uno de los dos diagnósticos citológicamente. Leucoplasia es un término clínico solamente y se refiere al desarrollo de varios grados de hiperqueratosis sobre membranas mucosas; clínicamente la leucoplasia puede ser una característica de lesiones tales como el carcinoma in situ, invasor, pinguécula, pterigión y papiloma.

El segundo grupo mas numeroso de diagnósticos citológicos correspondió a alteraciones de hiperplasia atípica en doce especímenes, encontrándose un porcentaje mas o menos importante de carcinoma: cinco epidermoides (41.66%), uno de ellos intraepitelial, y uno mas (8.33%) carcinoma basocelular. El resto, en el estudio histopatológico de la biopsia se demostraron lesio-

nes benignas (papilomas, pterigión, nevo compuesto y conjuntivitis crónica).

En el caso portador de Linfoma de linfocitos bien diferenciados, la panuveítis que desarrolló, clínicamente se sospechó era secundaria al primero y el estudio citológico del humor acuoso confirmándolo, corrobora los buenos resultados que se obtienen con este procedimiento, reportado por otros investigadores.<sup>5,8,13</sup>

2-13

De los artículos internacionales revisados, no encontramos una correlación entre los diagnósticos citológicos y el estudio histopatológico de la biopsia, particularmente en los falsos negativos que en nuestro estudio, 21 especímenes quedaron agrupados dentro de la Clase I. De éstos, el 52,38% resultaron ser carcinoma epidermoide y el 14,28% carcinoma basocelular. Por lo tanto, un estudio citológico reportado como Clase I no puede descartar una lesión maligna clínicamente sospechada, y nos obliga a repetir el estudio cuantas veces sea necesario y si es posible, a obtener una biopsia.

En nuestra serie obtuvimos un bajo porcentaje de especímenes - insuficientes en material celular (7.14%) en relación al 18.38% reportado por Naib.<sup>5</sup> Cabe señalar aquí, que en estas muestras - insuficientes y las clasificadas en las Clases I y II, en cierto número se obtuvieron de lesiones malignas, y lo atribuimos

a lo siguiente: A- Deficiente técnica en la toma del producto; aquí recalcamos el hecho de que en todos los casos el raspado se hizo con un hisopo, aunque se han reportado otras técnicas.<sup>10</sup> B- Hay algunas lesiones que no descaman, lo hacen poco o solo en ciertas etapas de su evolución natural.

#### CONCLUSIONES.

Finalmente, las conclusiones que se derivan de este estudio son las siguientes:

- 1.- En los diagnósticos sospechosos o concluyentes de malignidad, todos fueron confirmados por biopsia.
- 2.- Ante una lesión clínicamente sospechosa, un diagnóstico citológico Clase I ó II, indica la conveniencia de repetir el estudio.
- 3.- El diagnóstico citológico no debe considerarse definitivo hasta no tener la comprobación histopatológica, en particular con las Clases I y II.
- 4.- Puede repetirse el método cuantas veces sea necesario, sin riesgo de ocasionar lesiones secundarias.
- 5.- No sustituye a la biopsia, sino que una y otra se complementan.
- 5.- La toma de una biopsia estará mas orientada teniendo un estudio citológico previo.

a lo siguiente: A- Deficiente técnica en la toma del producto; aquí recalcamos el hecho de que en todos los casos el raspado se hizo con un hisopo, aunque se han reportado otras técnicas.<sup>10</sup>  
B- Hay algunas lesiones que no descaman, lo hacen poco o solo en ciertas etapas de su evolución natural.

#### CONCLUSIONES.

Finalmente, las conclusiones que se derivan de este estudio son las siguientes:

- 1.- En los diagnósticos sospechosos o concluyentes de malignidad, todos fueron confirmados por biopsia.
- 2.- Ante una lesión clínicamente sospechosa, un diagnóstico citológico Clase I ó II, indica la conveniencia de repetir el estudio.
- 3.- El diagnóstico citológico no debe considerarse definitivo hasta no tener la comprobación histopatológica, en particular con las Clases I y II.
- 4.- Puede repetirse el método cuantas veces sea necesario, sin riesgo de ocasionar lesiones secundarias.
- 5.- No sustituye a la biopsia, sino que una y otra se complementan.
- 6.- La toma de una biopsia estará mas orientada teniendo un estudio citológico previo.

- 7.- El estudio de las células exfoliadas es un método de investigación que se puede llevar a cabo en los casos en los que la biopsia esta contraindicada.
- 8.- Es muy útil en lesiones oculares pequeñas.
- 9.- Es un método rápido, relativamente barato y sencillo.
- 10.- La tinción clásica de Papanicolaou (Modificada en nuestro laboratorio) para el propósito del estudio se consideró la de elección.
- 11.- El Oftalmólogo debe sensibilizarse para su práctica mas - frecuente, y de él depende la popularización del método.
- 12.- En lo subsecuente, con el fin de ampliar nuestra experiencia, así como para obtener mas material celular en las muestras y mejores resultados, el raspado se hará con una espátula en lugar del tradicional hisopo.

BIBLIOGRAFIA.

- Papanicolaou G.: Atlas of Exfoliative Cytology. Commonwealth Fund by Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1963. Pag. 1-21.
- Thygeson P.: The cytology of conjunctival exudates. Am. J. Ophthalmol. 29:1499-1511, 1946.
- Sezer F.: The cytology of Trachoma. Am. J. Ophthalmol. 34:1709-1713, 1952.
- Liotet S.: Étude analytique de la cytologie conjonctivale normale et pathologique. Arch. Opht. (PARIS) 23:143-154, 1963.
- Naib Z.: Cytology of ocular lesions. Acta Cytol. (Baltimore). 16:178-185, 1972.
- Thelmo W.; The cytology of acute bacterial and follicular conjunctivitis. Acta Cytol (Baltimore). 16:172-177, 1972.
- Brodrick J.: Cytological changes in the conjunctiva in the megaloblastic anemias. Invest. Ophthalm. 13:870-872, 1974.

- 8.- Sagioglu N.: Diagnostic intraocular cytology. Acta Cytol. (Baltimore). 19:32-37, 1975.
- 9.- Stenkvist E.: Application of immunofluorescent technique in the cytologic diagnosis of human Herpes Simplex keratitis. Acta Cytol. (Baltimore). 19:411-414, 1975.
- 10.- Thatcher R.: Conjunctival impression cytology. Arch. Ophthalmol. 95:678-681, 1977.
- 11.- Spinak M.: Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Value of exfoliative cytology in diagnosis. Surv. Ophthalmol. 21:351-355, 1977.
- 12.- Dhermy MM.: Eléments anatomo-cliniques de diagnostic des tumeurs épithéliales pré-cancéreuses du limbe (xéropigmentosum, excepté). Bull. Soc. Ophthalmol. 74:1175-1180, 1974.
- 13.- Naib Z.: Exfoliative cytopathology. Little, Brown and Company. Boston. Primera edición, 1970. Pag. 342-351.