

La biopsia de ganglio linfático. Generalidades de interés clinicoquirúrgico

Dr Jorge Vercelli Retta

Palabras clave:
Biopsia
Ganglio linfático

La biopsia de un ganglio linfático es una maniobra de gran importancia para el enfermo, que el cirujano debe realizar con una técnica quirúrgica cuidadosa.

Debido a su complejidad, los errores diagnósticos en patología ganglionar son frecuentes. Sin embargo existen tres razones esenciales que determinan la mayoría de dichos errores:

- *inadecuada resección del ganglio linfático (ya sea por incorrecta elección del ganglio a biopsiar y/o por técnica quirúrgica defectuosa).*
- *inadecuada fijación del material anatómico.*
- *incorrecto procesamiento del mismo obteniéndose láminas histológicas de calidad pobre.*

Dada la modalidad de trabajo en nuestro medio, las dos primeras condiciones enunciadas (resección y fijación del material) son de la responsabilidad del cirujano. La última condición es responsabilidad del patólogo.

A pesar de que a menudo existe una fuerte presión clínica, no se debe expedir un diagnóstico de malignidad cuando por alguna de las razones mencionadas, el material histológico obtenido es inadecuado.

Se resumen además algunos de los problemas más comunes que se suscitan en la interpretación de la biopsia de ganglio linfático. Se remarca la importancia de un correcto estudio histológico por medio de las técnicas convencionales, así como la trascendencia de los marcadores inmunológicos en casos difíciles, seleccionados. Estas últimas técnicas por el momento lamentablemente no tienen posibilidades de aplicación en nuestro medio.

Dr Jorge Vercelli Retta
Histopatólogo

Correspondencia:
Sección de Histopatología.
Hospital Italiano.
Br Artigas 1632.
Montevideo - Uruguay

INTRODUCCION

Con cierta frecuencia en la práctica clínica, un enfermo consulta por una o menos frecuentemente varias adenomegalias. Luego de una correcta historia clínica y los correspondientes exámenes complementarios, a menudo se impone la realización de una biopsia del ganglio afectado u otro convenientemente seleccionado, a los efectos de su estudio histopatológico.

La biopsia exéresis de un ganglio linfático (GL) es a menudo considerada una operación "menor" y "poco gratificante" del punto de vista de la destreza quirúrgica. Muchas veces se la realiza en forma apresurada en un "hueco" de la coordinación operatoria, por médicos o practicantes no consustanciados adecuadamente con el problema. Ello motiva con mayor frecuencia de la que se supone, una errónea elección del ganglio a biopsiar, así como un material anatómico inadecuado para su estudio histopatológico. Sin embargo para el enfermo, es un acto de trascendental importancia en el que a menudo se decide un diagnóstico, implicando un pronóstico y

eventualmente un tratamiento. En el caso de los linfomas malignos (LM) el pronóstico puede ser muy severo y el tratamiento (radioterapia, quimioterapia, o ambas) muy agresivo para el enfermo. La biopsia de ganglio por lo tanto debe ser cuidadosamente realizada, así como la actitud diagnóstica del patólogo debe ser conservadora.

"La interpretación microscópica de los GL anormales es extremadamente difícil. Probablemente se cometen más errores diagnósticos en biopsias de ganglios que en cualquier otro órgano. El error más común es el diagnóstico equivocado de linfoma maligno en un ganglio benigno" (1). *La razón más frecuente de un diagnóstico incorrecto en una biopsia de GL es la obtención, manejo y preparación inadecuados del material (1, 2, 3).*

Los conceptos precedentes extractados de reconocidas autoridades en el tema, así como la frecuencia con que el patólogo en nuestro medio recibe materiales biopsicos de regular calidad, son suficientemente significativos como para justificar esta breve nota sobre las generalidades de la biopsia ganglionar.

SELECCION Y MANEJO DEL GL A BIOPSIAR

1. En los pacientes con linfadenopatía generalizada, el internista a menudo no especifica el GL a biopsiar. El cirujano tentado por la accesibilidad, biopsia entonces un GL inguinal. Estos infortunadamente muestran con cierta frecuencia cambios inflamatorios crónicos y fibrosis, que dificultan el diagnóstico de otros procesos. Puede resultar especialmente difícil en estos casos, la diferenciación entre una hiperplasia folicular y un LM no Hodgkin de arquitectura folicular. En el caso de existir adenomegalias en otros territorios accesibles, los GL inguinales no son los adecuados para una biopsia. El cirujano debe preferir GL de topografía axilar o cervical, si es posible profundos.

2. La resección ganglionar debe de elección ser completa, sin traumatismos ni desgarros. El estudio arquitectural de todo el ganglio es esencial para el diagnóstico histológico. Los artefactos producidos por el uso de bisturí eléctrico, la compresión del GL entre pinzas, su desgarro, o la perforación del mismo por materiales gruesos de sutura, dificultan considerablemente el diagnóstico. En casos de conglomerados ganglionares de resección difícil o imposible, se procurará una biopsia incisional "limpia" (no fragmentada, sin traumatismos), representativa (es decir sin necrosis masivas, evitando reseca sólo la periferia fibrosa).

3. El GL recién resecado no debe dejarse en una gasa expuesto al aire o bajo una luz fuerte, ya que rápidamente se produce su desecación que lo hace irrecuperable para el examen microscópico.

Hay autores que realizan la consulta intraoperatoria con el patólogo (biopsia por congelación o extemporánea). El objetivo no es diagnóstico, aun cuando pueda ser sencillo diagnosticar una metástasis como en el caso de adenocarcinomas. El objetivo esencial es cerciorarse de que el ganglio resecado sea histológicamente representativo (ausencia de necrosis masiva, ausencia de fibrosis extensa). Otros autores sin embargo no aceptan la consulta intraoperatoria, ya que la distorsión del tejido durante la congelación por los medios usuales, dificulta posteriormente el examen microscópico.

El ideal es el envío inmediato del GL en fresco (sin fijador) al patólogo. En nuestro medio ello es generalmente imposible. *El cirujano entonces debe responsabilizarse por dos de los pasos fundamentales del procedimiento: la correcta biopsia exéresis y su correcta fijación.* Para ello debe estar familiarizado con algunos de los conceptos que se detallan a continuación.

CONSIDERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS

1. Es esencial que el patólogo cuente con una adecuada historia clínica del paciente (un resumen conciso de los hechos relevantes). *Este hecho en nuestro medio es excepcionalmente difícil de lograr.* Se detallan algunos ejemplos en los que una correcta información clínica

puede determinar un diagnóstico.

— Entidades como los LM no Hodgkin de arquitectura folicular son excepcionales por debajo de los 35 años (4).

— En el caso de un síndrome mononucleósico, a menudo los GL presentan modificaciones muy similares a las de un LM. Ya sea de tipo no Hodgkin por la abundancia de inmunoblastos, ya sea del tipo de la enfermedad de Hodgkin por la presencia de células muy similares a las de Sternberg-Reed.

— En enfermos tratados con drogas anticonvulsivantes pueden verse hiperplasias reactivas ganglionares a veces muy difíciles de diferenciar microscópicamente de un LM.

2. El GL debe ser seccionado en fresco sin traumatismos (hoja de afeitar nueva, hoja de bisturí descartable), no solamente para su correcta fijación, pero además para tomar un fragmento (en la práctica uno de los polos) para un eventual examen microbiológico. Es sorprendente la frecuencia con la cual la totalidad del ganglio es fijado, impidiendo en caso necesario ulteriores estudios de microbiología y parasitología (fig 1). En GL cuya histología es inespecífica o fuertemente sugestiva de una etiología microbiana o parasitaria, deben realizarse posteriormente los exámenes correspondientes para confirmarla (cuadro I).

De la superficie de sección ganglionar y previa a la fijación, de ser posible es conveniente tomar impresiones citológicas. Son útiles para comparar con los resultados en sangre periférica, así como por la facilidad que otorgan en el empleo de algunas técnicas especiales (histoquímica enzimática).

3. Existen muchos fijadores adecuados para procesar GL. En nuestro medio son perfectamente utilizables la formalina y/o el Bouin acuoso. La formalina al 10% es el fijador universal, que debe usarse en solución amortiguadora (pH 7.4, 0.2 M) o más sencillamente en solución salina isotónica (formalina diluida al 10% en suero fisiológico) (5).

La fijación es el paso fundamental del procesamiento del material anatómico. Una vez defectuosamente fijada una biopsia, ésta se ha inutilizado para el estudio histológico. En los Centros Quirúrgicos de nuestro medio, el fijador es preparado en forma totalmente descuidada, por personal que carece de conocimientos en el tema. La dilución del formol se hace habitualmente en agua corriente. Por último el formol comercial habitual contiene una cantidad variable de formaldehído, por lo que conviene controlar la solución final lograda (cuadro II).

La fijación debe ser inmediata. La formalina penetra aproximadamente 1 mm por hora, disminuyendo su penetración a la vez que la periferia del tejido se ha fijado. Por lo tanto en casos de GL o masas adenopáticas de más de 20 mm de diámetro mayor, lo habitual es que al seccionarlas se aprecie un anillo periférico de 2 a 3 mm

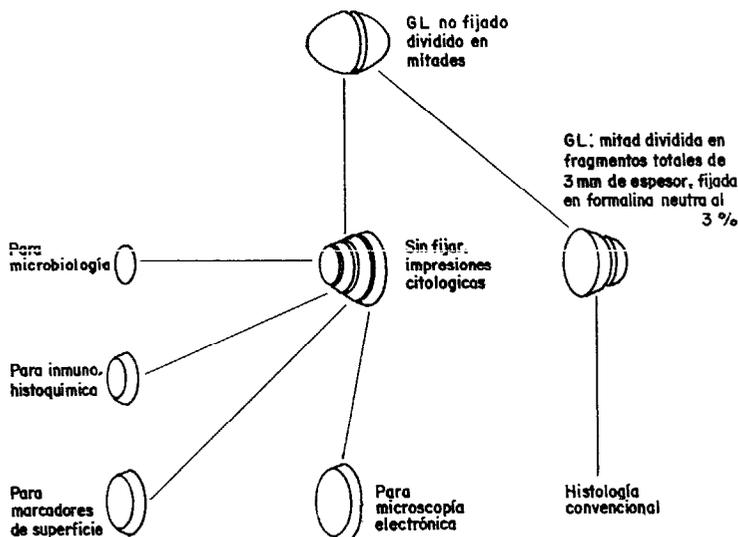


FIGURA 1
Esquema de procesamiento de una biopsia de GL con técnicas convencionales y especiales (modificado de Kjeldebergetal).

CUADRO I
Linfadenopatías que clínicamente pueden simular linfomas malignos. Patrón histopatológico observable en la biopsia de GL (Dorfman, Wranke).

- Patrón histológico folicular.
- hiperplasia folicular reactiva inespecífica.
 - sífilis secundaria.
 - artritis reumatoidea.
 - hiperplasia gigante de los GL (Enfermedad de Castleman).
- Patrón histológico sinusal.
- histiocitosis X.
 - linfadenopatía masiva con histiocitosis sinusal.
 - sarcoma de Kaposi tipo "linfoma-símil".
 - transformación vascular de los senos linfáticos.
 - linfadenopatía post linfangiografía.
 - carcinoma y melanoma metastásicos.
- Patrón histológico difuso.
- linfadenitis postvaccinal.
 - hipersensibilidad a las hidantoínas.
 - linfadenitis viral (herpes zoster).
 - linfadenopatía dermatopática.
 - lupus eritematoso sistémico.
 - carcinoma y melanoma metastásicos.
- Patrón histiocítico mixto.
- síndrome monucleósico.
 - toxoplasmosis.
 - enfermedad por arañazo de gato.
 - linfogranuloma inguinal.
 - carcinoma y melanoma metastásicos.

correctamente fijado, mientras el centro del material está parcialmente lisado. Ganglios de buen volumen que dejan satisfecho al cirujano sobre su representatividad, resultan inadecuados por la defectuosa fijación de una extensa zona central. La dinámica habitual de los Centros Quirúrgicos de nuestro país implica, que en el mejor de los casos el patólogo recibe el material anatómico no menos de 24 horas luego de resecado. El cirujano deberá entonces seccionar los GL voluminosos en forma adecuada para su correcta fijación.

4. Las secciones o preparaciones histológicas deben ser de muy buena calidad. Como principio no debe emitirse un diagnóstico en secciones histológicas de calidad pobre.

PROBLEMAS MAS COMUNES

1. Es habitual recibir la solicitud de biopsia sin el mínimo de datos clínicos. Es muy frecuente que los colegas aporten elementos como por ej "adenopatía carotídea derecha" como única información clínica. Obviamente ello no es una información adecuada. Se pretende conocer: edad, eventual medicación administrada, diagnóstico clínico presuntivo, datos relevantes del interrogatorio y examen clínico, datos hematológicos, así como otros que el clínico considere de interés.

2. Existen una serie de condiciones histopatológicas de comportamiento biológico benigno, que clínicamente pueden simular linfomas malignos. Algunos de estos ganglios cuya imagen es de tipo "reactivo", sin embargo son altamente sugestivos de determinadas etiologías (BK, toxoplasmosis, enfermedad por arañazo de gato, lúes, SIDA, lupus eritematoso sistémico, etc). De allí el interés en ciertos casos, de realizar los estudios microbiológicos y parasitológicos correspondientes luego del

Cuadro II
Fórmula para la preparación de formalina al 10% en base a una solución de formaldehído de concentración desconocida (tomada de Rosal, J).

Densidad de la formalina "pura"	Porcentaje de formaldehído	Mililitros necesarios para preparar formalina al 10%	
		de formalina	de agua
1.090	40.00	10.00	90.00
1.086	39.00	10.25	89.75
1.083	38.00	10.56	89.44
1.080	37.00	10.84	89.16
1.075	35.15	11.37	88.63
1.070	33.30	12.00	88.00
1.065	31.45	12.70	87.30
1.060	29.60	13.35	86.65
1.055	27.75	14.40	85.60
1.050	25.90	15.44	84.56
1.045	24.05	16.62	83.38
1.040	22.20	18.00	82.00
1.035	20.35	19.61	80.39
1.030	18.50	21.65	78.35
1.025	14.80	27.00	73.00
1.020	12.95	30.92	69.08
1.015	11.10	36.10	63.90
1.012	9.25	43.24	56.74
1.010	7.40	54.00	46.00
1.0085	5.55	72.07	27.93
1.0065	4.00	100.00	0.00

estudio histopatológico. De todos modos la mayoría de las imágenes histológicas de tipo "reactivo" empleando técnicas convencionales, resultan inespecíficas.

3. En el caso de GL tumorales, el problema esencial es diferenciar los tumores ganglionares primitivos de los metastásicos.

— En el caso de los LM, generalmente las dificultades mayores están en el diagnóstico de aquellos de tipo no Hodgkin. Sin entrar en detalles estrictamente histopatológicos, las complejidades del diagnóstico de los LM no Hodgkin pueden sintetizarse en el hecho de que hasta recientemente existían por lo menos seis clasificaciones de estas entidades (6). En nuestro medio se emplean por lo menos dos de estas clasificaciones. Personalmente preferimos la clasificación de Kiel (4), actualmente revisada (7). Ella es ampliamente utilizada en Europa, algunos centros de América del Norte (8) así como latinoamericanos. Para el patólogo las ventajas de esta clasificación son varias. Ella se apoya en un detallado análisis de la morfología celular utilizando técnicas convencionales. La minuciosidad de la descripción morfológica de las entidades hace muy alta la precisión diagnóstica así como su reproductibilidad. A estas ventajas en la precisión del diagnóstico histológico, las clasificaciones funcionales como las de Kiel, Lukes y Collins, agregan el hecho de su precisión científica

CUADRO III
Clasificación de Kiel (1986) de uso clínico de los Linfomas Malignos No Hodgkin (Diebold, J).

LM de células B	LM de células T
- Bajo grado	- Bajo grado
Predominantemente de células pequeñas	
- Alto grado	- Alto grado
Predominantemente de células grandes	
- Tipos raros	- Tipos raros
No clasificados.	

empleando los modernos conceptos fisiopatológicos del sistema inmune. La creciente complejidad de la clasificación de los LM debido al uso masivo de las técnicas de marcado inmunológico, ha motivado que algunos Centros utilicen una clasificación histopatológica con fines científicos, así como una variante simplificada con fines clínicos (cuadro III). Teniendo en cuenta que en

nuestro medio las clasificaciones funcionales como la de Kiel no son de uso clínico generalizado, en los informes histopatológicos personalmente incluimos sus equivalencias con la denominada Formulación de Trabajo (6).

— Los tumores metastásicos del ganglio que más frecuentemente plantean dificultades en el diagnóstico diferencial con los LM son: el carcinoma pobremente diferenciado o anaplásico (especialmente en el área nasofaríngea), menos frecuentemente los melanomas amelanicos, y finalmente los genéricamente denominados sarcomas a células redondas. Estos últimos así como el neuroblastoma metastásico pueden constituir un problema diagnóstico en el niño (9).

TECNICAS ESPECIALES EN EL DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO

La hematoxilina y eosina correctamente procesadas continúan siendo la base internacional del diagnóstico histopatológico. La gran mayoría de los diagnósticos en patología continúan resolviéndose mediante la correcta semiología de láminas convencionales. Existen sin embargo importantes recursos complementarios, esenciales en los casos difíciles, imprescindibles en el campo de la investigación científica. Si bien estas técnicas forman parte de la rutina de laboratorios comunes en otros países, infortunadamente aún no se utilizan en forma habitual en nuestro país. Dentro de este conjunto de técnicas se destaca por su importancia la inmunohistoquímica. El desarrollo masivo de las inmunoperoxidasas en la rutina del patólogo en estos últimos 10 años, se debe a que la técnica se realiza en secciones histológicas convencionales, procesadas por las técnicas habituales. Implica entre otras menores algunas precauciones que incluyen una correcta fijación, empleando formalina neutra al 10% por periodos no mayores de 18 horas. Como ya se destacó, este hecho implicaría un cambio radical en la modalidad de fijación del material anatómico en nuestro medio. Dados los objetivos de este trabajo, para no entrar en el detalle histopatológico, el lector interesado en el diagnóstico diferencial de tumores mediante inmunoperoxidasas, puede consultar alguno de los algoritmos publicados (10).

Résumé

La biopsie d'un ganglion lymphatique est une opération très importante pour le malade, pour laquelle le chirurgien doit adopter une technique chirurgicale très soignée.

Les erreurs diagnostiques à la pathologie ganglionnaire sont fréquentes. Il existe trois raisons essentielles qui déterminent la plupart des erreurs:

- une résection inadéquate du ganglion lymphatique (soit par le choix incorrect du ganglion à biopsier soit par une mauvaise technique chirurgicale),
- une fixation inadéquate du matériel anatomique.

—un mauvais traitement de celui-ci, ce qui donne des lames histologiques de très mauvaise qualité.

Chez nous, vues les modalités de travail, les deux premières conditions (résection et fixation du matériel) sont sous la responsabilité du chirurgien. La dernière correspond au pathologiste.

Quoiqu'il y ait une forte pression clinique, on ne devrait pas donner un diagnostic de malignité lorsque le matériel histologique est mauvais.

On résume aussi quelques-uns des problèmes des plus courants pour l'interprétation de la biopsie du ganglion lymphatique. On remarque l'importance d'une étude histologique correcte et l'importance des contrôleurs immunologiques aux cas difficiles. Ces techniques ne sont malheureusement pas appliquées pour le moment chez nous.

Summary

The biopsy of a lymph node constitutes a highly important maneuver as regards the patient, which the surgeon should perform with a careful surgical technique.

Owing to its complexity diagnostic errors in ganglionic pathology are frequent occurrences. However there exist three basic reasons underlying such errors:

- inadequate resection of the lymph node (either because of incorrect selection of the node during biopsy and/or defective surgical technique),
- inadequate fixation of the anatomic material.
- defective processing thereof with the provision of poor quality histologic laminae.

Owing to the work pattern prevalent in this country the two former conditions set out (resection and fixation of the material) are the responsibility of the pathologist.

Despite the existence of a frequent clinical presence, a diagnosis of malignancy should not be reported when, because of the above reasons, the histologic material is defective.

Also summarized are some of the most common problems involving the interpretation of lymph node biopsy. Stress is laid on the importance of a correct histologic study by conventional techniques, as well as on the importance of immunologic landmarks in selected difficult cases.

Most regrettably the latter techniques fail to be applicable in this country.

Bibliografía

1. ACKERMAN LV: Lymph nodes. In: Ackerman LV, ed Surgical pathology. St Louis: Mosby, 1968: 759-87.

2. **DORFMAN RF, WRANKE R**: Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. *Hum Pathol* 1974; 5: 519-50.
3. **KJELDEBERG CR, WILSON JR, BERARD C**: Non-Hodgkin's lymphoma in children. *Hum Pathol* 1983; 14: 612-27.
4. **LENNERT K**: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. Berlin: Springer Verlag, 1978.
5. **ROSAI J**: Gross techniques in surgical pathology. In: Rosai J, ed *Ackerman's surgical pathology*. St Louis: Mosby, 1981: 23.
6. **NATIONAL CANCER INSTITUTE SPONSORED STUDY OF CLASSIFICATIONS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS**: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
7. **DIEBOLD J**: La nouvelle classification des lymphomes malins non-Hodgkin, 6ª Reunión del Club de Patología Hematológica. 11-14 junio 1986. Buenos Aires (conferencia).
8. **LIEBERMAN PH, FILIPPA DA, STRAUS DJ, THALER HT, CIRINCIONES C, CLARKSON BD**: Evaluation of malignant lymphomas using three classifications and the working formulation. *Am J Med* 1986; 81: 365-80.
9. **VERCELLI RETTA J**: Diagnóstico diferencial de neoplasias infrecuentes y linfomas. 6ª Reunión del Club de Patología Hematológica. 11-14 junio 1986. Buenos Aires (conferencia).
10. **IMAM A, TAYLOR CR**: Application of immunohistochemical methods in the diagnosis of malignant disease. *Cancer Invest* 1985; 3: 339-59.