

Biopsia de médula ósea: utilidad y limitaciones

Keyla M. Pineda Daboín,* Gabriela Rosas García,* María Isabel Rosas García,** Arturo Rosas Uribe

RESUMEN

Este artículo revisa la utilidad y las limitaciones de la biopsia de médula ósea en el estudio de pacientes con diferentes procesos benignos y malignos, primarios y secundarios. Es el procedimiento más adecuado y confiable para estudiar la médula ósea de pacientes con tumores malignos (principalmente metastásicos), citopenias notorias y leucoeritroblastosis en sangre periférica, aspiraciones de médula ósea negativas o insuficientes y en aquellos con enfermedades granulomatosas y fiebre de origen desconocido. Su utilidad diagnóstica es limitada en individuos con anemias hemolíticas, enfermedades metabólicas, almacenamiento de lípidos, hiperplasias mieloides y eritroides en sangre periférica. En la mayor parte de los casos, su obtención adecuada y procesada correctamente, teñida con H-E y Giemsa e histoquímica clásica (reticulina, hierro, hongos y bacilos resistentes al ácido y alcohol), en conjunto con la información clínica pertinente, permiten al patólogo quirúrgico o hematópatólogo establecer el diagnóstico definitivo; sin embargo, en algunas ocasiones requerirá técnicas especializadas (citogenética, citometría de flujo, inmunocito/histoquímica y biología molecular) para establecerlo con precisión.

Palabras claves: médula ósea, biopsia, utilidad, limitaciones.

ABSTRACT

We reviewed the usefulness and limitations of the bone marrow biopsy in the study of patients with different primary and secondary benign and malignant processes. It is the most adequate and reliable procedure to study the bone marrow from patients with malignant tumors (mainly metastatic), marked cytopenias and leukoerythroblastosis in the peripheral blood, negative or insufficient bone marrow aspirates ("dry taps"), and in those with granulomatous diseases and fever of unknown origin. Its diagnostic usefulness is limited in patients with hemolytic anemias, metabolic and lipid storage diseases, as well as myeloid and erythroid hyperplasias in peripheral blood. In the majority of the patients a well obtained and processed bone marrow biopsy stained with H-E and/or Giemsa and classic histochemistry (reticulin, iron, fungi and acid-fast bacilli), in conjunction with pertinent clinical information, allow the surgical pathologist/hematopathologist to make definitive diagnoses. Nevertheless, with a variable frequency, it is necessary to use more specialized techniques (cytogenetics, flow cytometry, immunocyto/histochemistry and molecular biology) to establish the diagnosis with precision.

Key words: bone marrow, biopsy, usefulness, limitations.

El estudio de la médula ósea es de gran utilidad en pacientes con diversas enfermedades benignas o malignas, primarias o secundarias. En la mayor parte de los casos, principalmente en aquellos con procesos hematológicos, el diagnóstico se establece con la revisión e integra-

ción de los aspirados de médula ósea, frotis de sangre periférica y manifestaciones clínicas; sin embargo, la biopsia de médula ósea es un procedimiento superior al aspirado en pacientes con citopenia notoria y leucoeritroblastosis en sangre periférica, aspiraciones negativas o insuficientes (*dry taps*), tumores

malignos primarios y metastásicos, enfermedades granulomatosas y fiebre de origen desconocido. La biopsia debe obtenerla el personal médico especializado (hematólogo, patólogo clínico o internista); ésta se extrae de la cresta ilíaca superior y posterior con aguja de Jamshidi o su equivalente (no debe usarse la de

* Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. Department of Internal Medicine, The Brooklyn Hospital Center. Brooklyn, Nueva York, EU.

** Batchelor Children's Research Institute, Department of Pediatrics, University of Miami, School of Medicine, Miami, Florida, EU.

Correspondencia: Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Edificio Decanato de Medicina, Los Chaquaramas, Caracas 995, Venezuela.

Recibido: enero, 2008. Aceptado: junio, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Vim-Silverman o Westerman-Jensen, ya que en ambas el tejido medular es escaso, fragmentado y con artificios de compresión que dificultan la interpretación). Antes de fijar la muestra, se recomienda obtener de cuatro a seis improntas en pacientes con aspirados negativos o insuficientes.

En el laboratorio de patología quirúrgica, la biopsia se descalcifica de 2 a 4 horas y se fija en formol (tampónado) al 10% durante 24 horas. En algunos laboratorios; sin embargo, se utilizan soluciones comerciales que fijan y descalcifican simultáneamente la muestra (Bouin de 4 a 12 horas; o B-5 de 2 a 4 horas), y en otros se determina con soluciones plásticas. Es importante solicitar al personal técnico cortes histológicos de 4 a 6 μ de grosor, en tres laminillas (tres a cinco secciones de diferente tamaño en cada una) teñidas con hematoxilina y eosina, Giemsa o tinciones especiales si se requiere (hierro, reticulina, hongos y bacilos resistentes al ácido y alcohol). El estudio con microscopio convencional es suficiente para que el patólogo quirúrgico o hematopatólogo establezca el diagnóstico definitivo. En ocasiones deberá recurrir a técnicas especializadas para precisarlo, principalmente inmunofenotípicas.¹⁻¹⁰

Antes de analizar histológicamente la biopsia de médula ósea debe recordarse lo siguiente: 1) en pacientes adultos, la actividad hematopoyética se limita a las vértebras, costillas, el esternón, cráneo, la pelvis y la región proximal de los fémures y húmeros; en los pacientes pediátricos también ocurre en el segmento distal de las extremidades, 2) en 15% de los aspirados y sólo 2% de las biopsias se obtiene material insuficiente para la

interpretación de los resultados, 3) la evaluación celular sólo es posible con la biopsia, 4) las células de la cresta iliaca representan todas las de la médula ósea, 5) la cantidad de células varía con la edad, 6) la médula ósea subcortical es más hipocelular que la localizada más profundamente, 7) la aspiración ocasiona dolor al paciente, 8) la biopsia no debe repetirse en el mismo sitio durante tres o cuatro semanas, 9) los estudios cromosómicos se realizan con el material aspirado y 10) los cortes histológicos y aspirados de médula ósea tienen ventajas y desventajas, por lo que son complementarios y no excluyentes.^{3,4,11}

MÉDULA ÓSEA SANA Y NO NEOPLÁSICA

La hematopoyesis se realiza en la médula ósea desde los cuatro o cinco meses de gestación y es el sitio principal de la misma al nacimiento. En el periodo posnatal representa de 3.5 a 6% del peso corporal total (casi el tamaño y peso del hígado), con su soporte y compartimientos de fibras de colágeno tipo I y III. La cantidad de células varía con la edad: de 80 a 90% durante la infancia y hasta 10 a 20% en decenios avanzados de la

vida (figura 1). El componente celular hematopoyético permanece, en condiciones normales, estable después del primer año de vida; su relación mieloide-eritroide es de 3 a 4:1. El porcentaje de linfocitos es de 10 y el de células plasmáticas de 2. Los folículos linfoides primarios y secundarios (reactivos) son escasos durante la infancia y frecuentes en la tercera edad. La identificación de diversas líneas celulares de la médula ósea, aun con la obtención y el procesamiento adecuado de la biopsia, es más fácil y precisa en las aspiraciones teñidas con Wright-Giemsa (figura 2).

Las hipo e hiperplasias de médula ósea son leves, moderadas o notorias; generalmente inespecíficas y secundarias a diversos procesos y agentes. Aunque el diagnóstico se establece histológicamente con tejido obtenido y procesado correctamente, como en los casos con anemia aplásica (figura 3), en algunas ocasiones se requiere el estudio de las aspiraciones para precisarlo: particularmente de los pacientes con agranulocitosis, aplasia eritroide e hiperplasias mieloides y eritroides. Desde el punto de vista histológico y citológico, las hiperplasias mieloides y eritroides notorias (figuras 4 a y b) no pueden distin-

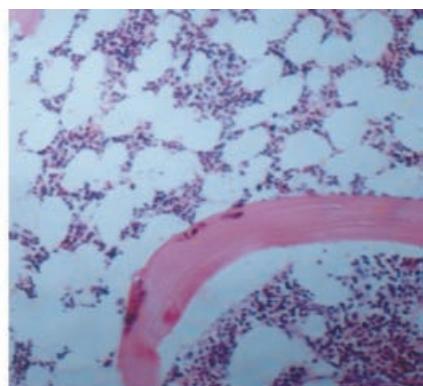
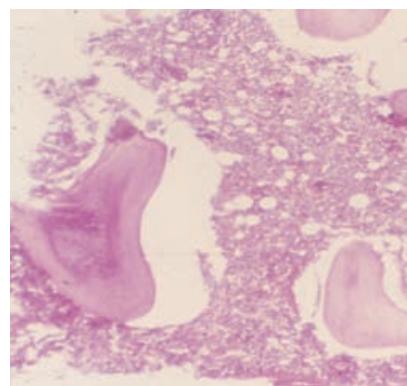


Figura 1. Médula ósea normocelular a los 10 y 60 años de edad (H-E).

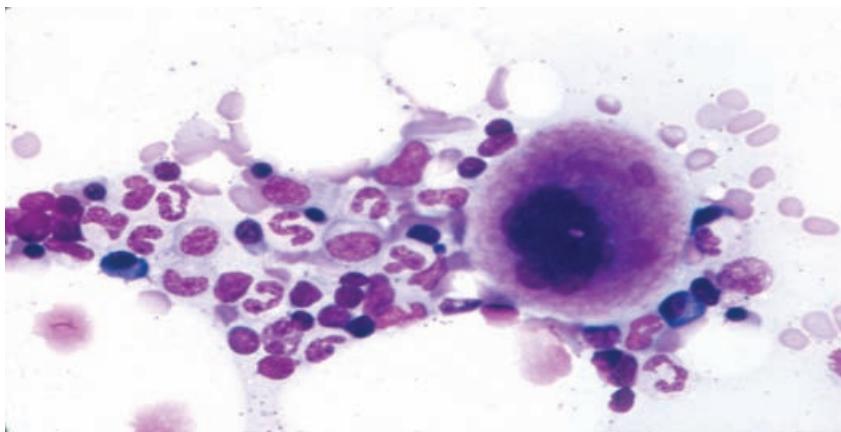


Figura 2. Aspirado de médula ósea normal (Wright-Giemsa).

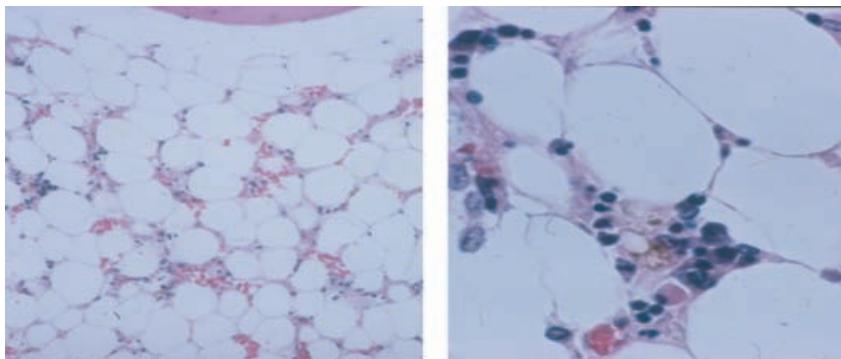


Figura 3. Médula ósea en anemia aplásica. Se observa panhipoplasia notoria, escasos linfocitos y células plasmáticas (H-E).

girse de las leucemias mieloides crónicas, enfermedades mieloproliferativas o mielodisplásicas, ya que necesitan técnicas especializadas para su diferenciación. En los pacientes con granulomas de cualquier tipo (necrosantes o no), infiltraciones focales, difusas o intersticiales de histiocitos con citoplasma granular o de aspecto espumoso, especialmente en aquellos con infección por VIH o SIDA, deben realizarse tinciones especiales para hongos y bacilos resistentes al ácido y alcohol. En la biopsia de médula ósea con agregados o nódulos linfoides sin centros germinales y plasmocitosis notoria se requiere el inmunohistoquímico

para diferenciar las infiltraciones por linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y plasmocitoma o mieloma múltiple.¹²⁻²⁵

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Son un grupo de enfermedades clonales de células hematopoyéticas madre

Cuadro 1. Síndromes mielodisplásicos: clasificación de la OMS

1. Anemia refractaria
2. Anemia refractaria con sideroblastos en forma de anillos
3. Citopenia refractaria con displasia de múltiples líneas celulares
4. Citopenia refractaria con displasia de múltiples líneas celulares y sideroblastos en forma de anillos
5. Anemia refractaria con exceso de blastos, tipo I
6. Anemia refractaria con exceso de blastos tipo II
7. Síndrome mielodisplásico no clasificable
8. Síndrome mielodisplásico asociado con delección cromosómica aislada 5q

de la médula ósea con proliferación displásica (ineficiente) de uno o más tipos de la serie mieloide. Según la OMS (cuadro 1) se clasifican en: 1) anemia resistente al tratamiento (RA), 2) anemia resistente al tratamiento con sideroblastos en forma de anillos (RARS), 3) citopenia resistente al tratamiento con displasia de múltiples líneas celulares (RCMD), 4) citopenia resistente al tratamiento con displasia de múltiples líneas celulares y sideroblastos en forma de anillos (RCMD-RS), 5) anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos tipo I (RAEB-I), 6) anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos tipo II, (RAEB-II), 7) síndrome mielodisplásico no clasificable (DMS-U) y 8) síndrome mielodisplásico asociado con delección aislada del cromosoma 5q (DMS-del 5q).

Los hallazgos microscópicos, en la médula ósea, varían en diferentes tipos celulares: 1) RA: displasia eritroide con menos de 5% de blastos y 15% de sideroblastos, 2) RARS: displasia eritroide con más de 15% de sideroblastos y menos de 5% de blastos, 3) RCMD: displasia en más de 10% de dos o más líneas celulares mieloides, menos de 15% de sideroblastos y 5% de blastos sin cuerpos de Auer, 4) RCMD-RS: displasia en más de 10% de dos o más líneas celulares mieloides, menos de 5% de blastos sin cuerpos de Auer y más de 15% de

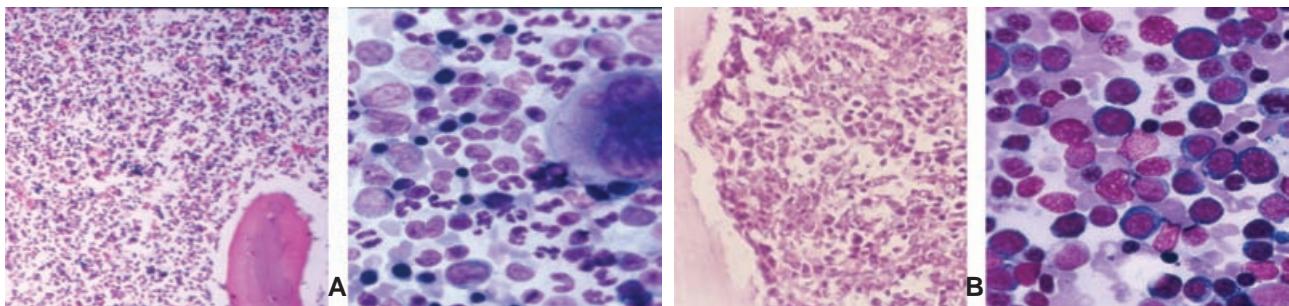


Figura 4. Médula ósea con hiperplasia mieloide (A) y eritroide (B; H-E y Wright-Giemsa).

sideroblastos, 5) RAEB-I: displasia de una o múltiples líneas celulares y 5 a 9% de blastos sin cuerpos de Auer, 6) RAEB-II: displasia de una o múltiples líneas celulares y 10 a 19% de blastos con o sin cuerpos de Auer, 7) MDS-U: displasia de una línea celular mieloide y menos de 5% de blastos sin cuerpos de Auer, 8) MDS-del 5q: cantidad normal o elevada de megacariocitos con núcleos hipolobulados, menos de 5% de blastos sin cuerpos de Auer y delección aislada del cromosoma 5q. El estudio inmunohistoquímico, con marcadores mieloideos (CD13, CD33, mieloperoxidasa y CD117) facilita la identificación y localización de los mieloblastos en la biopsia; sin embargo, sólo contribuye para establecer el diagnóstico de las variedades RAEB-I y II.^{9,26-34}

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS-MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

Comprenden diversas enfermedades hematopoyéticas clonales (cuadro 2), cuya identificación requiere la integración de hallazgos clínico-patológicos, obtención de sangre periférica y biopsia de médula ósea. Entre éstas se incluyen: a) leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), b) leucemia mieloide crónica atípica (aCML), c) leucemia mielomonocítí-

ca juvenil (JMML) y d) enfermedad mielodisplásica-mieloproliferativa no clasificable (MDS/MPD-U). En los pacientes con LMMC se observa displasia en una o más líneas mieloideas, menos de 20% de blastos (mieloblastos, monoblastos y promonocitos), ausencia del cromosoma Filadelfia o t (9;22) y del gen de fusión BCR/ABL. La aCML ocasiona hiperplasia granulocítica medular displásica, disminuye hasta 20% la producción de blastos, ausencia del cromosoma t (9;22) y BCR/ABL, leucocitosis, menos de 2% o ausencia de basofilia y mínima o monocitosis inexistente en sangre periférica. En la JMML se aprecia hiperplasia medular, generalmente granulocítica y en ocasiones eritroide, menos de 20% de blastos (mieloblastos, monoblastos y promonocitos), ausencia del t (9;22) y BCR/ABL, monocitosis, aumento de la hemoglobina-F y monosomía del cromosoma 7. El MDS/MPD-U incluye pacientes con hallazgos clínicos, de laboratorio y patológicos

Cuadro 2. Síndromes mielodisplásicos-mieloproliferativos crónicos: clasificación de la OMS

1. Leucemia mielomonocítica crónica
2. Leucemia mieloide crónica atípica
3. Leucemia mielomonocítica juvenil
4. Enfermedad mielodisplásica-mieloproliferativa no clasificable

que no corresponden a ninguna de las enfermedades mielodisplásicas o mieloproliferativas conocidas; no obstante, muestra menos de 20% de blastos y ausencia del cromosoma t (9;22) y BCR/ABL.³⁵⁻³⁸

ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Este grupo de enfermedades comprende: 1) leucemia mieloide crónica, 2) mielofibrosis idiopática crónica, 3) policitemia vera, 4) trombocitemia esencial y 5) enfermedad mieloproliferativa crónica no clasificable. Todas representan proliferaciones clonales de células madre (*stem cells*) de la médula ósea, con características morfológicas iniciales dentro de la normalidad (hematopoyesis eficiente). Comparten manifestaciones clínicas y hallazgos patológicos similares al momento de su diagnóstico, evolución y etapa terminal. Además, la médula ósea es hipercelular, ya sea de todas las líneas celulares (panmielosis) o con predominio de la serie mieloide, eritroide o megacariocítica; acompañada de grados variables de fibrosis y osteoesclerosis.³⁹⁻⁴⁴

Leucemia mieloide crónica

Es una enfermedad cuya evolución clínica suele ser prolongada (años),

Cuadro 3. Enfermedades mieloproliferativas crónicas: clasificación de la OMS

1. Leucemia mieloide crónica
2. Mielofibrosis idiopática crónica
3. Policitemia vera
4. Trombocitemia esencial
5. Enfermedad mieloproliferativa crónica no clasificable

afecta a pacientes adultos y sin predominio de género. En la mayor parte de los casos el diagnóstico se establece mediante hallazgos de leucocitosis (más de 100,000/m³) con desviación a la izquierda (aumento de células inmaduras, pero menos de 20% de blastos), basofilia y esplenomegalia marcadas. La ausencia de fosfatasa alcalina leucocitaria y coexistencia del cromosoma Filadelfia (Ph¹ o t 9;22) o del gen de fusión BCR/ABL confirman el diagnóstico; sin embargo, debe recordarse que sólo en 90% de los pacientes se encuentra el cromosoma Filadelfia (Ph¹ o t 9;22) y en 5% el BCR/ABL. Éste último se observa en 20% de los pacientes adultos y 5% de los pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, y en 30% de aquellos con leucemia mieloide aguda.

La biopsia de medula ósea muestra alteraciones histológicas que varían según su evolución. No obstante, en todas se aprecia panhiperplasia marcada, principalmente de la serie mieloide, con desviación a la izquierda (aumento de mielocitos, promielocitos y menos de 20% de blastos) y hallazgos similares a los que se observan en procesos reactivos (reacciones leucemoides). La biopsia debe obtenerse de la zona donde hay acumulación de blastos, aumento de fibras reticulares y de colágeno, importantes en la evolución o transformación de la enfermedad

hacia su etapa terminal o crisis blástica. La inmunohistoquímica para células mieloídes (CD13, CD33, mieloperoxidasa, CD117) facilita la identificación y localización de los mieloblastos.⁴⁵⁻⁴⁸

Mielofibrosis idiopática crónica

La mielofibrosis idiopática crónica, mieloesclerosis con metaplasia mieloide, mielofibrosis primaria (figura 5) o metaplasia mieloide agnogénica requieren la obtención de la biopsia de médula ósea para establecer su diagnóstico. Las manifestaciones clínicas, aspirados negativos o insuficientes (*dry taps*) de médula ósea y hallazgos en sangre periférica (leucoeritroblastosis, plaquetas gigantes, aniso-poitulicitosis y eritrocitos en forma de lágrima), aun cuando sugieran la enfermedad, son inespecíficos. La biopsia muestra, según el tiempo de evolución de la enfermedad: panhiperplasia, predominantemente de megacariocitos grandes atípicos en elevada cantidad, aumento variable de las fibras reticulares y de colágeno, dilatación de los sinusoides con hematopoyesis intra-

luminal y osteoesclerosis (figura 4). La inmunohistoquímica contribuye, únicamente, con el diagnóstico de 5 a 20% de los casos que evolucionan a leucemia mieloide aguda.⁴⁹⁻⁵²

Policitemia vera

Afecta principalmente a hombres mayores de 50 años de edad. Las manifestaciones clínicas se relacionan con elevadas concentraciones de eritrocitos e hipertensión arterial (eventos de trombosis arterial o venosa en el cerebro, corazón o abdomen). La cantidad total de eritrocitos es mayor de 25% del parámetro normal y la hemoglobina de más de 18.5 g/mL en hombres y de 16.5 g/mL en mujeres. La biopsia de médula ósea muestra, en etapas tempranas, panhiperplasia eritrocítica, menos de 10% de blastos, acumulaciones de megacariocitos atípicos y folículos linfoides reactivos; además, disminución o ausencia de hierro y mínimo aumento de fibras reticulares. En la etapa tardía se observa displasia celular, aumento de las fibras reticulares o fibrosis, y grandes cantidades de mieloblastos; representa la transformación a síndrome

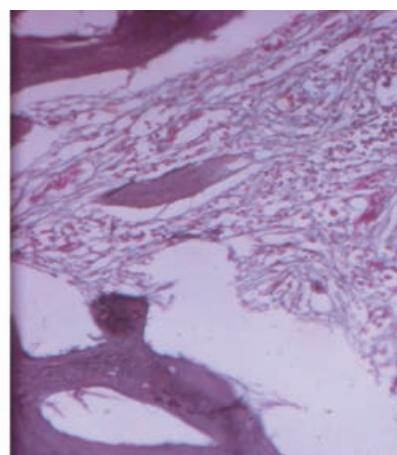
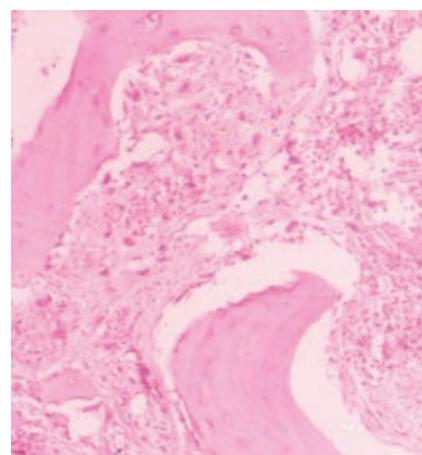


Figura 5. Médula ósea con mielofibrosis idiopática primaria. Se aprecia panhiperplasia con predominio de megacariocitos, fibrosis y osteoesclerosis (H-E y Wilder).

mielodisplásico, mieloproliferativo o leucemia mieloide aguda.⁵³⁻⁵⁶

Trombocitemia esencial

También denominada trombocitosis idiopática o primaria, es la enfermedad mieloproliferativa menos frecuente. Se observa, principalmente, en individuos adultos (40 a 50 años de edad) y rara vez en jóvenes, sin predilección por el género. Los pacientes pueden o no manifestar síntomas secundarios a trombosis o hemorragia con trombocitosis notoria en sangre periférica (mayor de 600,000). La biopsia de médula ósea es normocelular o moderadamente hipercelular, con numerosos megacariocitos gigantes, hiperlobulados sin atipias y dispuestos en grandes cantidades o intersticialmente. La cantidad de fibras reticulares es normal o ligeramente aumentada y la serie mieloide no muestra displasia. En menos de 5% de los pacientes evoluciona a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda.⁵⁷⁻⁶⁰

Enfermedad mieloproliferativa crónica no clasificable

Tiene características clínicas e histológicas similares a otras enfermedades mielodisplásicas. Representa menos

de 20% de este grupo de padecimientos. La biopsia de médula ósea muestra, inicialmente, panhiperplasia megacariocítica y, tardíamente, osteoesclerosis y fibrosis, en cuyos casos deberán considerarse infecciones, linfomas y carcinomas metastásicos, quimioterapia, inmunodepresores y diferentes agentes tóxicos como diagnósticos diferenciales.^{9-40,44}

LEUCEMIAS AGUDAS

Las leucemias agudas son proliferaciones clonales de células precursoras mieloides, ambiguas y linfoides de la médula ósea. Según la OMS se clasifican de acuerdo con sus características clínicas, inmunofenotípicas y citogenéticas. Las leucemias mieloideas se dividen en: 1) aquellas con anormalidades cromosómicas recurrentes (promielocítica y eosinofílica), 2) anormalidades multicelulares, 3) relacionadas con el tratamiento, y 4) no clasificadas (NOC). Las leucemias de células ambiguas pueden ser indiferenciadas, bicelulares o bifenotípicas; y las linfoides, de células-B o T-precursoras (cuadro 4). En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se realiza con frotis de sangre periférica y aspirados de

médula ósea teñidos con Wright-Giemsa, con o sin citoquímica (negro de Sudán-B, peroxidasa y esterasas no específicas). En algunas ocasiones se requiere la inmunocitoquímica, citometría de flujo y citogenética para precisarlo. La biopsia de médula ósea se obtiene de pacientes con blastos escasos o ausentes en sangre periférica ("aleucémicos") y aspirados insuficientes o negativos.

El patólogo quirúrgico o hematopatólogo debe realizar secciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina, o Giemsa, del material obtenido y procesado perfectamente, en conjunto con los aspirados, para distinguir entre leucemias mieloideas y linfoides agudas, y neoplasias malignas diferenciadas no hematopoyéticas (figuras 6 a y b). Cuando no se realiza el aspirado de médula ósea o frotis de sangre periférica y se sospecha tumor maligno metastásico no hematopoyético, deberá recurrirse a la inmunocitohistoquímica para establecer el diagnóstico definitivo. Los inmunomarcadores linfohematopoyéticos utilizados con mayor frecuencia son: 1) células precursoras hematopoyéticas (CD34, HLA-DR, TdT y CD45), 2) mielocitos (CD13, CD15, CD33, Cd117

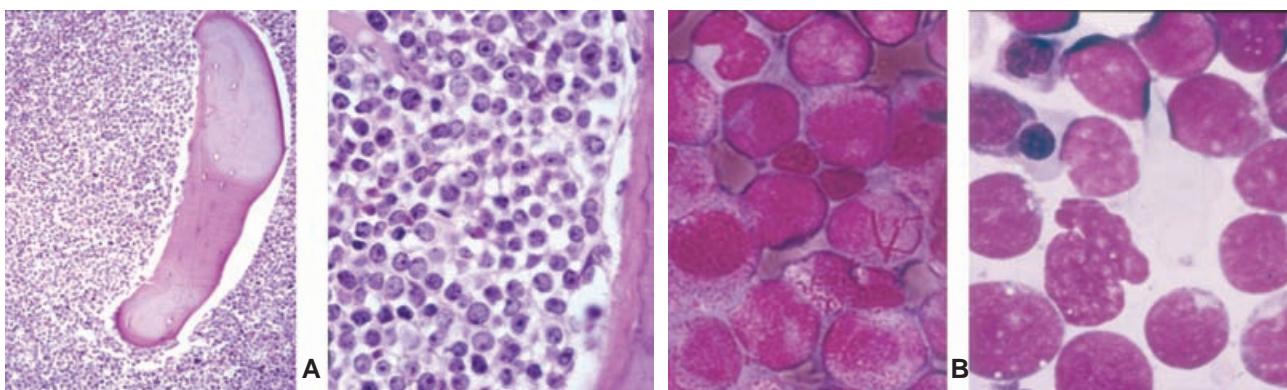


Figura 6. Médula ósea con leucemia aguda mieloide (A) y linfoblástica (B) (H-E y Wright-Giemsa).

Cuadro 4. Leucemias agudas: clasificación de la OMS*Mieloides*

1. Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
2. Leucemia mieloide aguda con displasia multicelular
3. Leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos relacionados con el tratamiento
4. Leucemia mieloide aguda no categorizada (NOC): 1) diferenciación mínima, 2) sin maduración, 3) con maduración, 4) mielomonocítica, 5) monocítica, 6) eritroleucemia, 7) megacarioblástica, 8) basofílica, 9) panmielosis aguda con mielofibrosis y 10) sarcoma mieloide

Ambiguas

5. Leucemia aguda: 1) indiferenciada, 2) bicelular y 3) bifenotípica

Linfoïdes

6. Leucemia/linfoma linfoblástico de células b-precursoras
7. Leucemia/linfoma linfoblástico de células t-precursoras

y mieloperoxidasa), 3) eritrocitos (hemoglobina-A y glicosforina-A), 4) megacariocitos (CD41 y CD61), 5) linfocitos-B (CD19, CD20, CD22 y CD79a) y 6) linfocitos-T (CD2, CD3, CD5 y CD7). Los marcadores no hematopoyéticos incluyen: citoqueratina AE1/AE3, HMB-45/S-100, cromogranina-sinaptofisina, enolasa neuronal-CD56, β -2 microglobulina, CD99 y miogenina/MyOD1.^{9,61-71}

LINFOMAS, CARCINOMAS, SARCOMAS Y OTROS TUMORES MALIGNOS RELACIONADOS CON LA MÉDULA ÓSEA

La infiltración por linfomas, carcinomas, sarcomas u otros tumores malignos en la médula ósea suele ser metastásica de un tumor primario

extramedular conocido; sin embargo, en algunos pacientes con linfomas no Hodgkin, el tumor de médula ósea puede ser primario o la primera manifestación de la enfermedad. El diagnóstico de infiltración tumoral se establece con el aspirado de médula ósea, pero en los pacientes con aspiraciones negativas o insuficientes deberá recurrirse a la biopsia por punción.^{2,3,72}

Los linfomas infiltran la médula ósea con frecuencia variable, según el tipo histológico, la edad y, en ocasiones, el sexo. Aparecen en 10 a 80% de los linfomas no Hodgkin y en menos de 15% de los Hodgkin. En los linfomas no Hodgkin, independientemente de su variedad citológica, la infiltración puede ser difusa, nodular, paratrabecular, mixta

o focal, casi siempre asociada con aumento de fibras reticulares o fibrosis (figuras 7 a y b). La detección de diferentes variedades citológicas, aunque es posible con la biopsia, es más fácil y precisa con las aspiraciones. Los linfomas foliculares grado I, linfocíticos pequeños y linfomas del manto linfocitario son abundantes en pacientes adultos, mientras que los linfoblásticos y linfomas de Burkitt son más frecuentes en los pediátricos (figuras 8 a y b). En algunos casos la biopsia de médula ósea muestra características citológicas diferentes a las observadas en el linfoma primario extramedular (citología discordante).⁷³⁻⁸⁶ Para detectar el linfoma de Hodgkin se requiere la obtención de una biopsia por punción, debido a la negatividad de los aspirados por in-

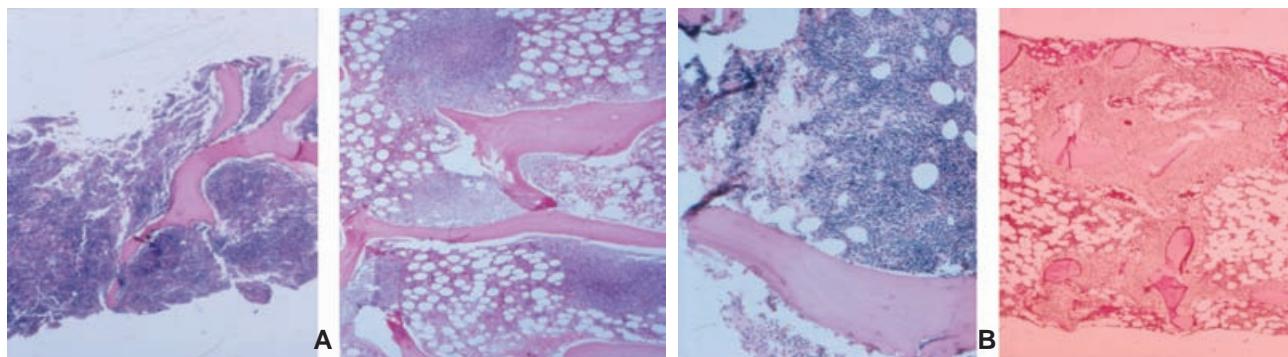


Figura 7. Médula ósea con infiltración difusa nodular, paratrabecular y mixta por linfoma no Hodgkin (H-E).

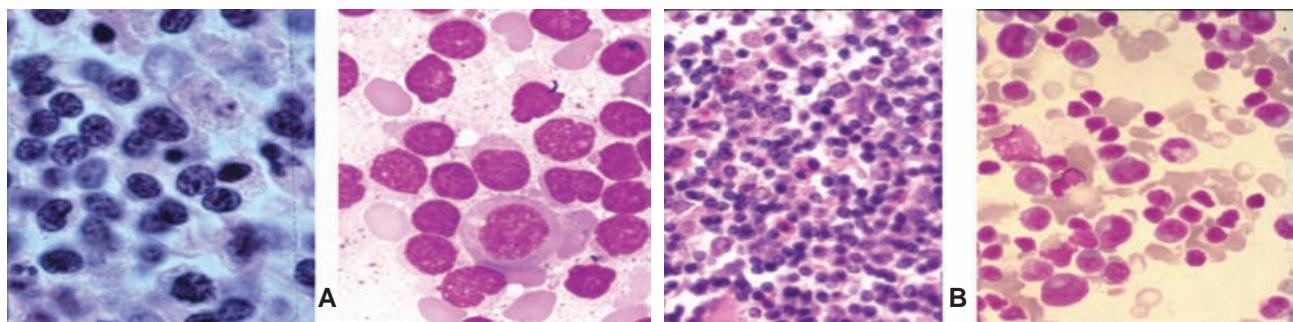


Figura 8. Médula ósea con linfoma linfocítico pequeño (A), leucemia linfocítica crónica y folicular grado I (B) (H-E y Wright-Giemsa).

filtración focal, fibrosis y escasez de células de Reed-Sternberg (figuras 9 a y b). Las células mixtas y nodulares esclerosantes son las que infiltran frecuentemente la médula ósea.⁸⁷⁻⁹¹

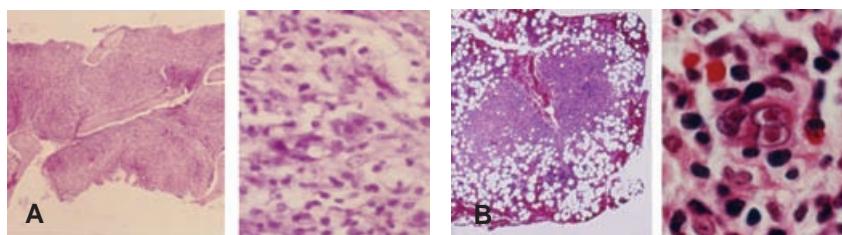


Figura 9. Médula ósea con infiltración por linfoma de Hodgkin, con y sin fibrosis (H-E).

La biopsia de médula ósea es importante para estadificar a los pacientes con carcinomas, sarcomas y otros tumores malignos; específicamente en aquellos con anemia, fiebre, leucopenia o leucoeritroblastosis de muestras obtenidas de sangre periférica y aspiraciones de médula ósea negativas o insuficientes (*dry taps*). La metástasis por carcinoma predomina en pacientes adultos, cuya frecuencia varía por género: glándula mamaria, pulmones y sistema gastrointestinal en mujeres; y próstata, pulmones y sistema gastrointestinal en hombres (figuras 10 y 11). En pacientes pediátricos, las metástasis por neuroblastomas y rhabdiosarcomas son las más frecuentes.⁹²⁻¹⁰⁰

En 2,465 biopsias de médula ósea, publicadas de esta institución,

encontramos: 1,707 (69.3%) muestras normales y no neoplásicas, 459 (18.6%) insuficientes o inadecuadas, 123 (5.0%) con enfermedad mieloproliferativa, 80 (3.2%) con linfomas

y carcinomas, 51 (2.1%) con leucemia linfocítica crónica y 45 (1.8%) con enfermedad inmunoproliferativa. De 100 biopsias consecutivas de médula ósea, obtenidas de pacientes con VIH o SIDA, se registraron: 20 casos con histoplasmosis, cinco con bacilos resistentes al ácido y alcohol, tres con linfomas no Hodgkin, dos con criptococosis, uno con paracoccidioidomicosis y otro con sarcoma de Kaposi; el resto correspondió a biopsias normocelulares, panhiperplasias y panhipoplasias.^{11,23,39,70,72,85}

La biopsia de médula ósea es útil para la evaluación de pacientes con diferentes procesos benignos y malignos, primarios y secundarios; específicamente en aquellos con aspiraciones negativas o insuficientes. Su identificación y clasificación requiere la integración de manifestaciones clínicas y hallazgos microscópicos en los aspirados o biopsias de médula ósea y frotis de sangre periférica. La citohistoquímica, citometría de flujo, inmunocitohistoquímica y biología molecular son procedimientos especializados, complementarios e indispensables para precisar el diagnóstico de algunas enfermedades.

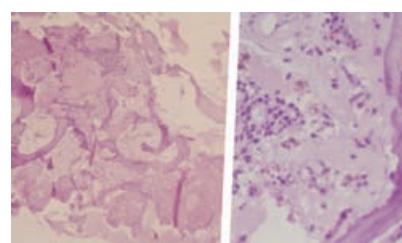


Figura 10. Médula ósea con extensa necrosis y focos de carcinoma metastásico (H-E).

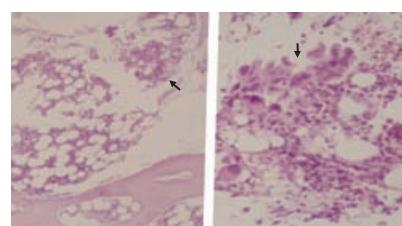


Figura 11. Médula ósea con carcinoma metastásico focal (H-E).

Referencias

1. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. J Clin Pathol 2001;54:737-42.

2. Brunning RD, Mckenna RW. Tumors of the bone marrow. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC, 1994.
3. Brunning RD. Bone marrow. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis: Mosby, 2004;pp:2047-136.
4. Cotelingan JD. Bone marrow biopsy. Interpretative guidelines for the surgical pathologist. *Adv Anat Pathol* 2003;10:8-26.
5. Craig FE. Bone marrow evaluation in pediatric patients. *Sem Diag Pathol* 2003;20:237-46.
6. Dunphy CH, Dunphy FR, Visconti JL. Flow cytometric immunophenotyping of bone marrow core biopsies. Report of 8 patients with previously undiagnosed hematologic malignancy and failed bone marrow aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:206-16.
7. Erber WN, Gibbs TA, Ivey JG. Antigen retrieval by microwave oven heating for immunohistochemical analysis of bone marrow trephine biopsies. *Pathology* 1996;28:45-50.
8. Gatter KM, Heryet A, Brown DC, Mason DC. Is it necessary to embed bone marrow biopsies in plastic for hematological diagnosis? *Histopathol* 1987;11:1-7.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press, 2001;pp:15-106.
10. Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovák ML, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination, significance of morphological and ancillary technique study in malignancy. *Cancer* 2002;94:1522-31.
11. Rosas-Uribe A, Rennola AA, de Lima EM. La biopsia por punción de la medula ósea en patología quirúrgica: I. Normal y no-neoplásica. *Patol (México)* 1991;29:29-38.
12. Assi MA, Sandid MS, Baddour LM, Roberts GD, Walker RC. Systemic histoplasmosis: a 15 year retrospective institutional review of 111 patients. *Medicine* 2007;86:162-9.
13. Bhargava V, Farhi D. Bone marrow granulomas: clinicopathologic findings in 72 cases and review of the literature. *Hematol Pathol* 1988;21:43-50.
14. Böhm J. Gelatinous transformation of the bone marrow. The spectrum of underlying diseases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:56-65.
15. Brown DC, Gatter KC. The bone marrow trephine biopsy: a review of normal histology. *Histopathol* 1993;22:411-22.
16. Chang KL, Gaal KK, Huang Q, Weiss LM. Histiocytic lesions involving the bone marrow. *Sem Diag Pathol* 2003;20:226-36.
17. Diebold J, Molina T, Camilleri-Bröet S, Le Tourneau A, Audouin J. Bone marrow manifestations of infections and systemic diseases observed in bone marrow trephine biopsy. *Histopathol* 2000;37:199-211.
18. Keung TK, Pettenati MJ, Cruz JM, Powell LB, et al. Bone marrow cytogenetic abnormalities of aplastic anemia. *Am J Hematol* 2001;66:167-71.
19. Martínez-Benítez B, Montante D, Sánchez CC. Cambios histológicos en médula ósea secundarios a infección por parvirus B19. Estudio morfológico y de inmunohistoquímica. *Patología (México)* 2007;45:63-69.
20. Miyoshi I, Daibata M, Ohtsuki Y, Taguchi H. Bone marrow necrosis. *Br J Hematol* 2005;130:467.
21. Murugan P, Chandakumar S, Basu D, Hanide A. Gelatinous transformation of bone marrow in acquired immunodeficiency syndrome. *Pathology* 2007;39:287-8.
22. Ortiz-Hidalgo C, Lara Torres CD. Interpretación de la biopsia de médula ósea: el informe histopatológico básico. *Patología (México)* 2004;42:39-49.
23. Rosas-Uribe A, Linares Y, Stevenson N. La biopsia de medula ósea en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): características clínicas e histológicas en 100 pacientes venezolanos. *Patol (México)* 1999;36:333-41.
24. Thiele J, Zirbes TK, Kvasnicka HM, Fisher R. Focal lymphoid aggregates (nodules) in bone marrow biopsies: differentiation between benign hyperplasia and malignant lymphoma—a practical guideline. *J Clin Pathol* 1999;52:294-300.
25. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of aplastic anemia. *New England J Med* 1997;336:365-72.
26. Auberger J, Dlaska M, Auberger T, Gunsilius E, et al. Increased CD133 expression in bone marrow of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2005;29:995-1001.
27. Bain BJ. The relationship between the myelodysplastic syndromes and the myeloproliferative disorders. *Leuk Lymph* 1999;34:443-9.
28. Baur AS, Meuge-Moraw C, Schmidt PM, Parley PM, et al. CD34/QBEND 10 immunostaining in the bone marrow biopsies: an additional parameter for the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Eur J Hematol* 2000;64:71-79.
29. Carbonell F, Swansbury J, Min T, Matutes E, et al. Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukemia. *Leukemia* 1996;10:1283-7.
30. Chang Ch-Ch, Cleveland RP. Decreased CD10-positive mature granulocytes in bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:52-56.
31. Dewald EW, Davies MP, Pierre RV. Clinical characteristics and prognosis of 50 patients with a myeloproliferative syndrome and deletion of part of the long arm of chromosome 5. *Blood* 1985;66:189-97.
32. Novitzky N, Prindull G. Myelodysplastic syndromes in children: a critical review of the clinical manifestations and management. *Am J Hematol* 2000;63:212-22.
33. Orazi A, Albitar M, Heerema NA, Haskins S, Neiman RS. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1997;107:268-74.
34. Sole F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Br J Hematol* 2000;108:346-56.
35. Germing U, Gattermann N, Minning H, Heyll A, Aul C. Problems in the classification of CMML-displastic versus proliferative type. *Leuk Res* 1998;22:871-8.
36. Michaux JL, Martiat P. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) a myelodysplastic or myeloproliferative syndrome? *Leuk Lymph* 1993;9:35-41.
37. Newmirtova R, Mocikova K, Musilova J, Jelinek J, et al. Mixed myelodysplas-

- tic and myeloproliferative syndromes. *Leuk Res* 1996;20:717-26.
38. Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E, et al. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an "unclassifiable" myelodisplastic syndrome. *Leukemia* 1996;10:20-26.
39. de Lima EM, Rennola AA, Rosas-Uribe A. La biopsia por punción de la médula ósea en patología quirúrgica: II. Enfermedades mieloproliferativas. *Patol (México)* 1991;29:105-114.
40. Dickstein JI, Vardiman JW. Issues in the pathology and diagnosis of the chronic myeloproliferative disorders and the myelodisplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 1993;99:513-25.
41. Dickstein JI, Vardiman JW. Hematopathologic findings in the myeloproliferative disorders. *Sem Oncol* 1995;22:355-73.
42. Hasle H, Niemeyer CM, Chassells JM, Baumann I, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodisplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17:277-82.
43. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, Davis J, et al. Myelodisplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood* 1999;93:459-66.
44. Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes, chronic myeloproliferative diseases, and myelodisplastic/myeloproliferative diseases. *Sem Diag Pathol* 2003;20:154-79.
45. Albitar M, Freireich EJ. Molecular defects in chronic myeloproliferative disorders. *Mol Med* 2000;6:555-67.
46. Chuang SS, Yung YC, Li CY. von Willebrand factor is the most reliable immunohistochemical marker for megakaryocytes of myelodisplastic syndrome and chronic myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2000;113:506-11.
47. Geary CG. The history of chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 2000;110:2-11.
48. Orazi A, Neiman RS, Cualing H, Heerema NA, John K. CD34 immunostaining of bone marrow biopsy specimens is a reliable way to classify the phases of chronic granulocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1994;101:426-8.
49. Barossa G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2954-70.
50. Martyre MC, Romquin N, Le Bausse-Kerdiles MC, Chevillard S, et al. Transforming growth factor-beta and megacaryocytes in the pathogenesis of idiopathic myelofibrosis. *Br J Hematol* 1994;88:9-16.
51. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New Engl J Med* 2000;342:1254-65.
52. Tefferi A, Mesa RA, Schroeder G, Hanson CA, et al. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Hematol* 2001;113:763-71.
53. Murphy S. Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocytemia. *Sem Hematol* 1999;36:9-13.
54. Pearson TC, Messinry M. The diagnostic criteria of polycythemia vera. *Leuk Lymph* 1996;22(Suppl 1):87-93.
55. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002;100:4275-90.
56. Thiele J, Kvasnicka HM, Muehlhausen K, Walter S, et al. Polycythemia rubra vera versus secondary polycythemias. A clinicopathological evaluation of distinctive features in 199 patients. *Pathol Res Pract* 2001;197:77-84.
57. Annaloro C, Lambertenghi DE, Oriani A, Pozzoli E, et al. Prognostic significance of bone marrow biopsy in essential thrombocytemia. *Hematologica* 1999;84:17-21.
58. Murphy S, Peterson P, Iland H, Lazzio J. Experience of the polycythemia vera study group with essential thrombocytemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Sem Hematol* 1997;34:29-39.
59. Randi ML, Putti MC, Fabris F, Sainati L, et al. Features of essential thrombocytemia in childhood: a study of five children. *Br J Hematol* 2000;108:86-89.
60. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocytemia. *Am J Med* 2000;109:141-9.
61. Arber DA, Jenkins KA. Paraffin section immunophenotyping of acute leukemias in bone marrow specimens. *Am J Clin Pathol* 1996;106:462-8.
62. Brunning RD. Classification of acute leukemia. *Sem Diag Pathol* 2003;20:142-53.
63. Caligiuri MA, Strout MP, Gilliland DG. Molecular biology of acute myeloid leukemia. *Sem Oncol* 1997;24:32-48.
64. Dunphy CH, O'Malley DO, Perkins SL, Chang CC. Analysis of immunohistochemical markers in bone marrow sections to evaluate for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Appl Immunol Mol Morphol* 2007;15:154-9.
65. Fallini B, Fleugh L, Fagioni M, Lo Coco F, et al. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the monoclonal antibody PG-M3 (anti-PML). *Blood* 1997;90:4046-53.
66. Hasserjian RP, Howard J, Wood A, Henry K, Bain B. Acute erythremic myelosis (true erythroleukemia): a variant of AML FAB-M6. *J Clin Pathol* 2001;54:205-9.
67. Manaloor EJ, Neiman RS, Heilman DK, Albitar M, et al. Immunohistochemistry can be used to subtype acute myeloid leukemia in routinely processed bone marrow biopsy specimens. Comparison with flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000;113:814-22.
68. Peterson LC, Parkin JL, Arthur DC, Brunning RD. Acute basophilic leukemia. A clinical, morphologic and cytogenetic study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 1991;96:160-70.
69. Pileri SA, Ascani S, Milani M, Visan G, et al. Acute leukemia immunophenotyping in bone marrow routine sections. *Br J Hematol* 1999;105:394-401.
70. Rosas-Uribe A, de Lima EM, Rennola AA. La biopsia por punción de la médula ósea en patología quirúrgica: V. Leucemias agudas. *Patol (México)* 1993;31:47-54.
71. Weir EG, Borowitz MJ. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. *Sem Hematol* 2001;38:124-38.
72. Rennola AA, de Lima EM, Rosas-Uribe A. La biopsia por punción de la médula ósea en patología quirúrgica: III. Linfomas y carcinomas. *Patol (México)* 1991;29:171-80.
73. Bairey O, Shpilberg O. Is the bone marrow biopsy obligatory in all patients with no-Hodgkin's lymphomas. *Acta Hematol* 2007;118:61-64.
74. Crisan D, Mattson JC. Discordant morphologic features in bone marrow involvement by malignant lymphomas: use of gene rearrangement

- patterns for diagnosis. *Am J Hematol* 1995;49:299-309.
75. Crotty RPL, Smith BR, Tallini G. Morphologic, immunophenotypic, and molecular evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Diag Mol Pathol* 1998;7:90-95.
76. Dunphy CH. Combining morphology and flow cytometric immunophenotyping to evaluate bone marrow specimens for B-cell malignant neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1998;109:625-30.
77. Grogan TM. Plasma cell myeloma marrow diagnosis including morphologic and phenotypic features. *Sem Diag Pathol* 2003;20:211-25.
78. Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmann JA, Hoyer JD, et al. Immunophenotypic analysis of peripheral blood and bone marrow in the staging of B-cell malignant lymphoma. *Blood* 1999;94:3889-96.
79. Hounie H, Chittal SM, al Saati T, de Mascarel A, et al. Hairy cell leukemia. Diagnosis of bone marrow involvement in paraffin-embedded sections with monoclonal antibody DBA-44. *Am J Clin Pathol* 1992;98:26-33.
80. Kent SA, Variakojis D, Peterson LC. Comparative study of marginal zone lymphoma involving bone marrow. *Am J Clin Pathol* 2002;117:698-708.
81. Kremer M, Dirnhofer S, Nickl A, Hoefer H, et al. p27 (kip1) immunostaining for the differential diagnosis of small B-cell neoplasms in the trephine bone marrow biopsies. *Mod Pathol* 2001;14:1022-9.
82. Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Kobayashi Y, et al. Primary bone marrow lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single institution study. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:216-23.
83. Pezzella F, Munson PJ, Miller KD, Goldstone AH, Gatter KC, et al. The diagnosis of low grade peripheral B-cell neoplasms in bone marrow trephines. *Br J Hematol* 2000;108:369-76.
84. Ponzoni M, Li CY. Isolated bone marrow non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:37-43.
85. Rosas-Uribe A, de Lima EM, Rennola AA. La biopsia por punción de la médula ósea en patología quirúrgica: IV. Enfermedades inmunoproliferativas. *Patol (México)* 1991;29:233-42.
86. Torlakovic B, Torlakovic G, Brunning RD. Follicular pattern of bone marrow involvement by follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002;118:780-6.
87. Howell SJ, Grey M, Chang J, Morgenstern GR, et al. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. *Br J Hematol* 2002;119:408-11.
88. Kinney MC, Greer JP, Stein RS, Collins RD, Cousar JB. Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. Histopathologic diagnosis of marrow involvement. *Am J Surg Pathol* 1986;10:219-26.
89. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, Hiller E, Diehl V. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. *J Clin Oncol* 1995;13:403-9.
90. Ponzoni M, Fumagalli L, Rossi G, Freschi M, et al. Isolated bone marrow manifestation of HIV-associated Hodgkin's lymphoma. *Mod Pathol* 2002;15:1273-8.
91. Viswanatha D, Foucar K. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma involving bone marrow. *Sem Diag Pathol* 2003;20:196-210.
92. Bazwoda WR, Lewis D, Livini N. Bone marrow involvement in ana- plastic small cell lung cancer. *Cancer* 1986;58:1762-5.
93. Cheung NK, Heller G, Kushner BH, Liu C, Cheung IY. Detection of metastatic neuroblastoma in bone marrow: when is routine histology insensitive? *J Clin Oncol* 1997;15:2807-17.
94. Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, Costa SD, et al. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer. A prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992;10:1534-9.
95. Jatoi A, Dallal GE, Nguyen PL. False-negative rates of tumor metastasis in the histologic examination of bone marrow. *Mod Pathol* 1999;12:29-32.
96. Levin M, Hertzberg L. Kaposi's sarcoma of the bone marrow presenting with fever of unknown origin. *Med Ped Oncol* 1994;22:410-13.
97. Lyda MH, Tetef M, Carter N, Ikle D, et al. Keratin immunohistochemistry detects clinically significant metastasis in bone marrow biopsy specimens in women with lobular breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1593-9.
98. Pantel K, Izbicki JR, Angstwurm M, Weckermeann D, et al. Immunocytochemical detection of bone marrow micrometastasis in operable non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1027-31.
99. Ruymann FB, Newton WA, Ragab AH, Donaldson MH, Foulkes M. Bone marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1984;53:368-73.
100. Yan Y, Chan WC, Weisenburger DD, Anderson JR, et al. Clinical and prognostic significance of bone marrow involvement in patients with diffuse aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:1336-42.