



La biopsia en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica

Biopsia de médula ósea

Dra. Beatriz de León-Bojorge

La biopsia de médula ósea (BMO) se ha convertido en una herramienta útil en el diagnóstico de enfermedades hematológicas, de neoplasias primarias o metastásicas y estadificación de las mismas, de infecciones, y de enfermedades metabólicas.

Para optimizar la valoración de la BMO, es necesario conocer los datos clínicos y de laboratorio, incluyendo los resultados de la sangre periférica y del aspirado de la médula ósea (MO), así como las posibilidades diagnósticas del médico tratante. Se debe contar con un procedimiento técnico adecuado para obtener y procesar la BMO.

La médula ósea (MO) comprende entre 3.5 y 6% del peso corporal; es el principal órgano de hemopoyesis; es un órgano linfoide primario y secundario que proporciona un medio para la maduración celular y la interacción inmunológica; está influida por factores reguladores para la producción normal de células sanguíneas.

La hemopoyesis es el proceso de producción de elementos formes de la sangre, y está localizada en el compartimento extravascular de la MO.

La hemopoyesis en la MO se inicia desde la mitad de la gestación, y es el mayor sitio de hemopoyesis al nacimiento. Durante el primer año de la vida la hemopoyesis tiene lugar en la MO de huesos axiales y radiales del esqueleto, y a partir de la mitad de la adolescencia los huesos planos centrales se convierten en los principales sitios de hemopoyesis.

Importa señalar que uno de los factores que modifican la hemopoyesis es la edad; los recién nacidos pueden tener una celularidad entre el 80 y 100% en la MO, mientras que en los ancianos de más de 70 años, la celularidad normal puede ser de menos del 50%.

Conforme los niños crecen, la celularidad de la MO va decreciendo; en menores de 9 años la celularidad es del $78\% \pm 13$, y de 10 a 19 años es de $72\% \pm 11$.

Las células progenitoras o células madre circulan en la sangre periférica y se alojan en la MO; de esta manera hay un suplemento continuo de células pluripotenciales, capaces de autorenovarse y diferenciarse en células destinadas hacia eritropoyesis, granulopoyesis, monocitopoyesis y megacariocitopoyesis.

Las células progenitoras pluripotenciales, además de dar origen a los eritrocitos, granulocitos, megacariocitos y plaquetas, también generan linfocitos (linfopoyesis), células cebadas y macrófagos.

Existe la especificidad de las células progenitoras hemopoyéticas de la MO y hay evidencias de la presencia de una segunda célula progenitora, llamada mesenquimal, que puede inducir una maduración hacia músculo, cartílago y nervio. Las investigaciones recientes proponen que la célula madre mesenquimal, que es un constituyente normal del microambiente de la MO, origina los componentes estromales como fibroblastos, adipocitos, células endoteliales, osteoblastos/osteocitos, y condroblastos/condrocitos.

En circunstancias especiales, otros órganos como el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos, son capaces de apoyar la hemopoyesis.

INDICACIONES

La BMO está indicada en todas las enfermedades que puedan afectarla, ya sea en forma primaria o secundaria. La indicación hematológica más frecuente corresponde a la disminución de elementos formes de la sangre periférica,

Departamento de Patología
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Beatriz de León-Bojorge. Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel. 10 84 09 00
Recibido: junio, 2010. Aceptado:

Este artículo debe citarse como: De León-Bojorge B. Biopsia de médula ósea. Acta Pediatr Mex 2010;31(4):178-187.

www.nietoeditores.com.mx

las citopenias, leucopenia, anemia y trombocitopenia, ya sea en forma aislada o de las tres series (pancitopenia).

Las citopenias periféricas pueden deberse a: 1) producción insuficiente de células en la MO; 2) incremento en su utilización periférica, por destrucción o por pérdida, sin una adecuada producción compensadora en la MO; 3) una combinación de estas causas.

Frecuentemente los pacientes con citopenias, han sido previamente estudiados desde el punto de vista clínico, hematológico (biopsia por aspiración no diagnóstica) y bioquímico, antes de tomar una BMO, la cual puede revelar el diagnóstico o dar información complementaria.

Las especialidades médicas que con mayor frecuencia solicitan la BMO corresponden a hematología, oncología, infectología y medicina interna.

Las indicaciones de la BMO se agrupan en Cuadro 1.

CONTRAINDICACIONES

No existe una contraindicación absoluta para la BMO. Se debe tener controlado al paciente con tendencia a sangrar y conocer el tipo de tratamiento que puede ocasionar hemorragias: aspirina o anticoagulantes.

COMPLICACIONES

En general la BMO es un procedimiento relativamente bien tolerado y con bajo riesgo de morbilidad. Las complicaciones de la toma de BMO son raras; corresponden a 0.08%, generalmente debido a sangrados que pueden ocasionar he-

matomas. Otras complicaciones más serias son aún menos frecuentes, como la neuropatía transitoria, una infección de la herida y osteomielitis, reacción a medicamentos, así como dolor persistente. El riesgo de sangrado puede ser mayor en pacientes con trombocitopenia y alteraciones de la función plaquetaria; ellos deben tenerse en observación en el hospital por 24 horas después del procedimiento. La siembra de células malignas puede ocurrir excepcionalmente en pacientes con metástasis diseminadas.

TECNICA

La BMO se debe realizar exclusivamente por personal capacitado y con experiencia en la técnica. La BMO se puede tomar en forma uni o bilateral, generalmente de la cresta ilíaca posterosuperior. Para el estudio de enfermedades hematológicas, un fragmento es suficiente. Para el estudio de las neoplasias malignas, frecuentemente se toman biopsias de dos sitios diferentes: una de cada cresta ilíaca.

El sitio de donde se obtiene la biopsia debe ser de fácil acceso, con mínimo trauma y sin peligro para el paciente. En niños muy pequeños o en pacientes no cooperadores, la biopsia se toma bajo anestesia general.

En lesiones óseas precisas es importante la guía con estudios de imagen.

La aguja para biopsia que más se usa, especialmente por los hematólogos, es la de 11 a 8 gauge, que obtiene una biopsia de 2 mm de diámetro, con una longitud de 1 a 2 cm, de acuerdo con la profundidad a la que se introduce la aguja.

La biopsia por aspiración debe efectuarse después de haber tomado la biopsia del tejido, colocando la aguja a 1 cm de esa zona; se hacen los frotis, y el material restante se puede colocar en tubos con anticoagulante para estudio con citometría de flujo, para estudios citogenéticos y si es posible, hibridación fluoresceinada in situ.

MANEJO DEL TEJIDO

La biopsia de MO se debe fijar de inmediato en formaldehído con amortiguador (buffer) de fosfatos al 10%, cuando menos durante seis horas; posteriormente se coloca en solución descalcificadora, generalmente suficiente por 24 h.

Los cortes histológicos no deben exceder 4 micras de espesor. Las tinciones iniciales más usadas son hematoxi-

Cuadro 1. Indicaciones de la biopsia de médula ósea

- En pacientes con citopenias no explicadas previamente por los estudios hematológicos (incluye la evaluación de procesos mielodisplásicos)
- En la sospecha de infiltración de neoplasia con diagnóstico previo desconocido
- Para la estadificación oncológica de tumores con diagnóstico previo confirmado: linfomas, otros tumores sólidos como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, etc.
- Para conocer la respuesta al tratamiento de algunas neoplasias: remisión, recaída, etc.
- Evaluación de la médula ósea antes del trasplante de células progenitoras
- En el estudio de pacientes con fiebre de origen desconocido: sospecha de agentes infecciosos como histoplasmosis, tuberculosis.
- En la evaluación de pacientes con enfermedad metabólica por depósito de material anormal

lina y eosina, ácido periódico de Schiff (PAS), Giemsa, tinción para fibras reticulares (Sweet) y para hierro (Perls). Se realizarán estudios adicionales con inmunohistoquímica, si son necesarios, sobre todo para el diagnóstico diferencial de neoplasias.

INTERPRETACIÓN

Histología normal

En condiciones normales el tejido hematopoyético en los espacios medulares tiene una distribución y topografía especiales: los grupos de células eritropoyéticas, los megacariocitos y las formas maduras de la serie granulocítica, se localizan en sinusoides del centro del espacio medular, mientras que los precursores mieloides tempranos se localizan con relación a la superficie endosteal de las trabéculas óseas y en la vecindad de las arteriolas. Por lo tanto, las variaciones espaciales de las diferentes series son importantes en la interpretación.

Las células madre no se identifican por la morfología tradicional en los aspirados de MO, aunque recuerdan a las células linfoides pequeñas. Las células madre se identifican por su función y por el inmunofenotipo que incluye la expresión de CD34, c-kit y Thy1, y están localizadas en la región endosteal de la MO.

Celularidad. La celularidad en la MO corresponde a la proporción entre las células hemopoyéticas y el tejido adiposo, que varía según la edad del paciente, es casi del 100% en recién nacidos y disminuye aproximadamente 10% conforme avanza cada década de la vida (Cuadro 2).

En los recién nacidos a término hay predominio de los precursores mieloides, que ocupan dos terceras partes de la celularidad, y disminuyen a un tercio al mes de edad. Los linfocitos en recién nacidos ocupan un 15%, y aumentan hasta 50% al mes de edad, lo que se prolonga hasta los 18 meses.

Relación mieloide:eritroide (RM:E). Se refiere a la proporción relativa entre el componente granulocítico y el eritroide; el resto de los componentes de la médula ósea (megacariocitos, linfocitos, células plasmáticas) no se toman en cuenta en esta relación.

En la primera semana de vida hasta el 70% de las células corresponde a la serie eritroide, principalmente proeritroblastos y eritroblastos basófilos, por lo que la RM:E en esta etapa de la vida está invertida, y es de 1:2.

Cuadro 2. Celularidad de la médula ósea en relación a la edad

<i>Edad</i>	<i>Promedio de celularidad (%)</i>	<i>Intervalo de variación (%)</i>
Recién nacido	100	80-100
1-3 meses	80	80-100
Niños mayores de 1 año	80	60-90
10 años	80	60-90
20 años	65	50-90
30 años	60	30-85
40 años	55	30-80
50-60 años	50	20-80
70 años	40	20-65
80 años	30	15-45

Adaptada de Foucar, Bone Marrow Pathology, 2ª. Edición ASCP Press, 2001

Posteriormente el componente granulocítico aumenta y la relación se estabiliza entre 2.5:1 y 4:1 en adultos.

La tinción de PAS acentúa la diferencia entre los dos componentes, ya que la serie granulocítica tiene citoplasma PAS positivo. La IHQ con anticuerpos anti-mieloperoxidasa y anti-glucoforina, identifica con mayor precisión los dos componentes.

Eritropoyesis. En condiciones normales la maduración de eritroblasto a normoblasto se lleva a cabo en cinco días, y estos precursores nucleados de los eritrocitos se encuentran en grupos (seis o más células) con grados variables de maduración. Frecuentemente se localiza un macrófago (célula reticular) en el centro o en la vecindad de los grupos eritropoyéticos y aparentemente tiene un papel importante en la producción normal de células rojas.

La RM:E normalmente es de 1.5:1 a 3:1. Una disminución en esta relación, encontrada en una MO norma a hipocelular, indica una hiperplasia eritroide, mientras no haya disminución en los otros elementos.

Las células eritroides tienen núcleo redondo, hiperromático con un halo perinuclear, características que las distinguen de los linfocitos maduros. La tinción de Giemsa identifica a la serie eritroide por la basofilia intensa de su citoplasma. Una de las alteraciones más frecuentes es la modificación en la maduración con cambios megaloblásticos, en la que se observan precursores rojos con núcleos más grandes e irregulares.

Granulopoyesis. En condiciones normales todas las células de la serie granulocítica se identifican en la

BMO: mieloblastos, promielocitos, mielocito, metamielocito, bandas y segmentados (neutrófilos, eosinófilos y basófilos). Un incremento en la RM:E, en MO normal o hipocelular, sin disminución de las otras series, indica hiperplasia granulocítica.

Normalmente los precursores granulocíticos como los promielocitos y los mielocitos, no exceden el 3% y se encuentran distribuidos junto a la superficie del endocito de las trabéculas óseas. Los metamielocitos, bandas y segmentados se localizan hacia el centro de la región intratrabecular, y las células maduras llegan a la circulación, migrando a través del endotelio de sinusoides.

Las tinciones de IHQ con mieloperoxidasa, CD-117, CD-13, CD-15, CD-33 las identifican; las células progenitoras se identifican con CD-34 y QBEND10.

Células cebadas. Generalmente se encuentran adyacentes a las células endoteliales de sinusoides, bordeando la superficie endosteal de las trabéculas óseas, en el periostio y adyacentes a la pared de pequeñas arterias; aparentemente se originan del mismo precursor de los granulocitos basófilos. Se caracterizan por tener núcleo redondo u oval con gránulos citoplásmicos basófilos, que son rojos con la tinción de Giemsa y positivos con CD117 por IHQ. Puede aumentar su número en algunos procesos infecciosos y por efecto de medicamentos.

Megacariocitos y trombopoyesis. Los megacariocitos son las células más grandes de la MO, con diámetros que van de 12 a 150 μ ; varían en tamaño y en la configuración nuclear, son positivos con la tinción de PAS. Se reconocen tres etapas de maduración: 1) megacarioblasto que mide 15 a 20 μ , con núcleo oval o arriñonado y citoplasma basófilo; 2) promegacariocito que mide de 20 a 80 μ , cuyo citoplasma es menos basófilo y tiene una zona perinuclear de gránulos en desarrollo; 3) megacariocito maduro con núcleo cerebriforme o multilobulado, citoplasma eosinófilo con granularidad variable; en esta etapa se liberan las plaquetas. Los megacariocitos maduros se hallan en relación a las sinusoides y liberan directamente las plaquetas hacia la luz. Todo el megacariocito o parte de su citoplasma entra al sinusoide, y se fragmenta directamente en el sistema vascular.

En niños menores de nueve años normalmente hay 20+/-8 megacariocitos por mm^2 ; en adolescentes, 16+/-4, y disminuyen conforme avanza la edad hasta 10+/-6 en los ancianos. Otra forma de cuantificarlos es de 1 a 3 por campo a 40x. Puede haber agrupamiento de megacariocitos

cuando hay regeneración de la MO, sin que esto sugiera neoplasia. Las tinciones auxiliares de IHQ para facilitar su identificación son: peroxidasa de plaquetas, antígeno relacionado al Factor VIII, CD-41, CD-61 y CD-79a.

Monocitos/macrófagos y células dendríticas. Estas células tienen una progenitora común que comparten con los granulocitos, y en condiciones normales generalmente son invisibles. Los monocitos llegan de la circulación a la MO, son menos del 5% del total de las células, y maduran hacia macrófagos/histiocitos. Los macrófagos tisulares tienen núcleo redondo con nucléolo de tamaño variable y citoplasma abundante que frecuentemente muestra elementos celulares fagocitados (eritrocitos, fragmentos nucleares, hemosiderina), y son responsables de la fragmentación de eritrocitos viejos y del almacenamiento de hierro. Son positivas con CD68 y para CD163 con IHQ. En estas células se encuentra el material de depósito anormal de las enfermedades metabólicas por almacenamiento.

Las células dendríticas son escasas en la MO; se pueden identificar con IHQ porque son positivas con proteína S-100 y CD1a.

Linfocitos y linfopoyesis. La función linfopoyética de la MO, existe desde las etapas embrionarias y persiste hasta la vida adulta, aunque en menor proporción. Las células linfoides se encuentran dispersas en la MO, independientemente de que se hayan originado en este sitio; comprenden entre 15 y 20% de la celularidad, y conservan la misma proporción, que en la sangre periférica: 65-75% son linfocitos T (CD-3+); 10-15% son linfocitos B (CD-20+), y 10-20% son NK (CD-56+ y CD-16+). La proporción de cúmulos linfoides aumenta con la edad. En los procesos benignos los cúmulos linfoides se localizan en la región intratrabecular y perivasculares; cuando son paratrabeculares sugieren malignidad.

Hematogonias. Son precursores de linfocitos B benignos, que generalmente no se identifican en los aspirados de MO. En la BMO tienen núcleo denso, sin nucléolo prominente y escaso citoplasma; presentan una mezcla de positividad para CD-45, CD-34, tdt, CD-20 y CD-10. Importa señalar que sólo una pequeña proporción de ellas son positivas para tdt y CD-34. Su presencia varía de 3 hasta 25% en recién nacidos y prematuros sanos. En condiciones normales disminuyen las hematogonias a 9% en niños menores de dos años; hasta 3-4% a los 5 años de edad. Pueden aumentar a más de 5% en MO con cambios regenerativos, sobre todo relacionados con citopenias.

La población de hematogonias siempre exhibe un espectro variable en la expresión de antígenos que identifica una maduración normal, continua y completa de los precursores B. Esto las distingue de las células de la LAL-pre-B, ya que éstas carecen de maduración, y además pueden presentar expresiones aberrantes de antígenos asociados con diferenciación mielóide. El conocimiento de este hallazgo es pertinente para la interpretación adecuada de la BMO en los diferentes grupos de edad. Hay que destacar que las hematogonias no se encuentran en sangre periférica.

Células plasmáticas. Representan la etapa final de la maduración de un grupo de linfocitos B; corresponden al 1% de la celularidad de la BMO; son positivas con IHQ para kappa, lambda y CD-138. En niños y adolescentes hay de 20 a 30 células por mm². Cuando la IHQ muestra restricción para una de las cadenas ligeras (kappa o lambda), es un dato útil para sospechar monoclonalidad.

Hay dos tipos de células plasmáticas normalmente presentes en la MO: uno corresponde a las habituales previamente mencionadas y fácilmente identificables, denominadas "reticulares" (Marschalko); el otro tipo es la célula plasmática "linfoplasmocitoide", que deriva de linfocitos B positivos para IgM; es más pequeña, con escaso citoplasma, núcleo menos excéntrico, y zona de Golgi poco definida; frecuentemente aparece en infecciones virales.

Estroma. Proporciona el sostén del tejido hematopoyético, constituido por células adiposas, fibroblastos y sus prolongaciones; por la extensa red de vasos sanguíneos, incluyendo sinusoides y por los nervios acompañantes. Las fibras reticulares normalmente sólo se localizan alrededor de los vasos con muy ocasionales fibras en las celdillas, que se visualizan con tinciones de Gomori o de Gordon-Sweet. Todo esto constituye el microambiente de la MO, con una estrecha relación entre todos los elementos mesenquimatosos y la hemopoiesis. Las moléculas de adhesión son las responsables de que las células madre permanezcan en el estroma. Las células adiposas ocupan una tercera parte del volumen de la MO.

La fibrosis en la MO puede ser exclusivamente por fibras reticulares (Grado I a III/fibrosis reticulínica), o además, por depósito de fibras de colágena tipo IV (Cuadro 3). La pueden ocasionar numerosas patologías. La neovascularización frecuentemente acompaña a la fibrosis en MO. Es interesante recordar que como la reabsorción de

las fibras reticulares es un proceso fisiológico en MO, la resolución de la fibrosis reticulínica puede ocurrir cuando se trata con éxito la enfermedad de base.

La presencia de hemosiderina en macrófagos, en precursores de la serie roja (sideroblastos) o libre en el estroma, se visualiza como depósito de pigmento de color café. Se corrobora con la tinción para hierro de Perls y se cuantifica en cinco grados de 0 a IV (Cuadro 4).

Artificios en médula ósea. Pueden ocurrir debido a una técnica inadecuada, a un error en la toma de la muestra, o por artificios en la preparación histopatológica. La depleción de la celularidad acompañada de hemorragia se puede presentar cuando se realiza primero el aspirado y posteriormente se efectúa en el mismo sitio la biopsia de MO.

CITOPENIAS

Citopenia de serie roja

La aplasia pura de la serie roja puede ser congénita como en el síndrome de Blackfan-Diamond, o adquirida, por

Cuadro 3. Escala de Bauermeister para valorar fibrosis en médula ósea*

Grado 0.	No hay fibras reticulares identificables (fuera de los sitios normales: perivascular, paratrabecular y en nódulos linfoides)
Grado I:	Ocasionales fibras reticulares individuales (colágena tipo III)
Grado II:	Fibras reticulares individuales en casi toda la biopsia, sin formación de grupos gruesos de fibras
Grado III:	Red difusa de fibras con grupos gruesos, sin formación de colágena madura
Grado IV:	Fascículos gruesos de fibras de colágena tipo IV; de color azul con tricrómica de Masson

* Información obtenida de Beckman EN, et al. Arch Pathol Lab Med 1990; 114:1241-3

Cuadro 4. Cuantificación de hemosiderina en médula ósea

Grado 0	No hay hemosiderina cuantificable
Grado I	Gránulos finos en cada 3 o 4 campos de 40x
Grado II	Gránulos gruesos en cada 2 o 3 campos 40x
Grado III	Gránulos finos en todos los campos
Grado IV	Gránulos gruesos en todos los campos

Información obtenida de Krause JR, et al. Am J Clin Pathol 1979; 72:68-70

inhibición selectiva de la eritropoyesis como en la insuficiencia renal crónica. Hay formas transitorias como ocurre en el curso de procesos virales, en lupus eritematoso sistémico y en estados preleucémicos. En la BMO la vista panorámica puede no mostrar alteraciones en la celularidad, pero a mayor aumento llama la atención que no se observan las islas eritropoyéticas normales, y sólo en forma ocasional uno o dos precursores eritroides; puede haber depósito de hierro en las células estromales y escasos agregados linfoides, que frecuentemente corresponden a hematogonias.

Citopenia de serie blanca

La causa más frecuente de neutropenia adquirida son los procesos infecciosos, en los que aumenta la destrucción de neutrófilos. La BMO puede mostrar necrosis, edema y fibrina. Una alteración semejante se puede observar en la citotoxicidad inducida por medicamentos.

El síndrome de Shwachman-Diamond es una enfermedad congénita con herencia autosómica recesiva, caracterizado por insuficiencia pancreática exócrina y neutropenia severa. La BMO muestra disminución acentuada de células precursoras y de granulocitos maduros.

La neutropenia con una BMO hipercelular se puede ver en pacientes con enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, síndrome de Felty, lupus eritematoso sistémico, y en ciertos tipos de linfomas. Hay que recordar que las inmunodeficiencias primarias también pueden cursar con neutropenia.

Citopenia de megacariocitos

Los mecanismos de trombocitopenia pueden corresponder a: 1) defecto en la producción, donde la BMO muestra disminución de megacariocitos; 2) pérdida o utilización acelerada como en la coagulación intravascular diseminada, el síndrome urémico hemolítico, la septicemia, o los procesos autoinmunes; 3) distribución anormal, particularmente en esplenomegalia. Al igual que otras citopenias, también se divide en trombocitopenia primaria y adquirida.

Las trombocitopenias primarias incluyen las congénitas, como el síndrome de Tar en el que se reduce el número de megacariocitos, y las constitucionales, donde la MO es celular con ausencia virtual de megacariocitos; algo semejante se ve en trombocitopenias, en el síndrome de Wiskott-Aldrich y sus variantes.

Las trombocitopenias adquiridas frecuentemente se deben a procesos infecciosos o tóxicos, a infiltración neoplásica, en síndrome urémico hemolítico, en procesos autoinmunes como la púrpura trombocitopénica idiopática donde hay anticuerpos con IgG contra los antígenos de las plaquetas. Sin embargo, en estos casos la MO muestra megacariocitos normales en la fase aguda, y elevada en número en la fase crónica.

Anemia Aplásica. Es la disminución acentuada de elementos maduros en la sangre periférica (pancitopenia), debido a la producción insuficiente en la MO; puede ser familiar, congénita o secundaria. La más frecuente es la secundaria, generalmente por exposición a agentes tóxicos. Se requiere la BMO para excluir otras causas de pancitopenia, así como para conocer la gravedad de la hipoplasia/aplasia y la reacción del estroma. Para una adecuada valoración en estos pacientes, se necesita de una biopsia de 20 a 30 mm de longitud, excluyendo la cortical ósea.

La BMO muestra acentuada hipocelularidad, de 5 a 10% o menos; escasas células maduras, prácticamente sin mieloblastos, y entonces debido a la hipoplasia medular, otros elementos como los linfocitos y las células plasmáticas pueden ser evidentes. Generalmente no hay fibrosis reticulínica en los casos de anemia aplásica secundaria idiopática.

Hiperplasia de médula ósea

La hiperplasia de la MO es frecuente en procesos no neoplásicos, como las infecciones bacterianas y virales (virus de Epstein-Barr); las reacciones alérgicas y los medicamentos. En ocasiones estos procesos elevan el número de células mieloides maduras, principalmente granulocitos neutrófilos y ocasionan las llamadas reacciones leucemoides.

La diferenciación histológica entre una reacción leucemioide y una leucemia mieloides crónica, exclusivamente con la BMO es prácticamente imposible; sin embargo, en los procesos reactivos generalmente hay un incremento proporcionado de los tres elementos de la MO.

La eosinofilia periférica se refleja en la BMO con incremento en el número de eosinófilos maduros que puede deberse a infecciones parasitarias, enfermedades alérgicas y dermatológicas, a mastocitosis sistémica y a reacción a los medicamentos. La eosinofilia acentuada se puede observar en el síndrome hipereosinofílico como precursor de leucemias/linfomas de tipo linfoblástico, y en el linfoma de Hodgkin (Cuadro 5).

Cuadro 5. Padecimientos asociados con eosinofilia periférica reactiva**No neoplásicas**

Atopias, incluyendo asma y alergias
 Enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo
 Síndrome de hiper-IgE
 Gastroenteritis y neumonitis eosinofílicas
 Reacción a medicamentos
 Infecciones por helmintos
 Rechazo a transplantes de órganos sólidos
 Prematurez e infección neonatal
 Enfermedad de Rosai-Dorfman
 Síndrome de Wiskott-Aldrich
 Eosinofilia familiar (constitucional)
 Hemodiálisis

Neoplásicas

Leucemia aguda linfoblástica
 Mastocitosis sistémica
 Linfoma de Hodgkin
 Linfoma de células B o T
 Carcinomas

El incremento en la megacariopoyesis puede verse en la púrpura trombocitopénica idiopática, en la hemólisis, el hiperesplenismo, enfermedades linfoproliferativas, linfoma de Hodgkin y otras neoplasias malignas.

En estos casos el incremento de megacariocitos se presenta sin pleomorfismo ni atipia.

Alteraciones en la maduración

Síndromes mielodisplásicos. Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo muy heterogéneo de enfermedades clonales de las células germinales hematopoyéticas (stem cells) y que por lo tanto pueden alterar cualquiera de las líneas de origen hematopoyético: granulocitos, monocitos, eritrocitos, megacariocitos, células cebadas, células dendríticas y linfocitos. Usualmente se presentan con citopenia que puede ser progresiva y frecuentemente fatal, como una consecuencia de una hematopoyesis defectuosa en la MO. La MO muestra un aumento en la proliferación de las células germinales con alteración en la maduración (displasia), hemopoyesis defectuosa de una o más líneas celulares con incremento en la apoptosis, lo que causa discrepancia entre la hiperce-lularidad de la MO y las citopenias periféricas. En algunos casos la proliferación sobrepasa a la apoptosis y entonces la hiperce-lularidad de la MO puede coexistir con elevación de la cuenta de las células periféricas. Estos casos se pueden confundir fácilmente con desórdenes mieloproliferativos y se designan como síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo mixto (Cuadro 6).

Los SMP son muy raros en niños: 4 por 1,000,000. Aproximadamente una tercera parte de los niños con SMD tienen un trastorno genético predisponente, como alteraciones cromosómicas, inmunodeficiencias primarias o deficiencia en la reparación del ADN

Es importante mencionar que la BMO puede mostrar cambios de tipo mielodisplásico/mielodisplásicos (MD), que morfológicamente pueden ser indistinguibles del SMD, pero clínicamente pueden corresponder a causas exógenas como deficiencias vitamínicas o de hierro, neoplasias malignas (tumores sólidos), infecciones, reacción tóxica a medicamentos, alteraciones autoinmunes, cambios regenerativos transitorios secundarios a quimioterapia, a radioterapia o ambas, así como en hemopoyesis residual en las etapas intermedias entre desórdenes linfoproliferativos y linfomas (Cuadro 7).

Se requieren cuando menos dos de cuatro criterios para el diagnóstico del síndrome mielodisplásico: 1) citopenia

Cuadro 6. Categorías diagnósticas en enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas en niños

- I Enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa
 - Leucemia mielomonocítica juvenil
 - Leucemia mielomonocítica crónica (solamente secundaria)
- II Enfermedad en síndrome de Down
 - Mielopoyésis anormal transitoria
 - Leucemia mielóide del síndrome de Down
- III Síndrome mielodisplásico
 - Citopenia refractaria: <2% de blastos en sangre periférica y <5% de blastos en médula ósea
 - Anemia refractaria con exceso de blastos: 2-19% de blastos en sangre periférica y 5-19% de blastos en médula ósea
 - Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación: 20-29% de blastos en sangre periférica y en médula ósea

Cuadro 7. Causas de los procesos mielodisplásicos secundarios

- **Hereditarias:** Anemia de Fanconi, anemia sideroblástica hereditaria
- **Infecciones:** VIH, VEB, CMV, bacterias poco frecuente
- **Procesos autoinmunes:** artritis reumatoide juvenil
- **Medicamentos:** antimicóticos, antituberculosos, quimioterapia
- **Metales pesados:** arsénico, aluminio, plomo
- **Deficiencias vitamínicas o de minerales:** B6, B12, folatos, D, E

no explicada sostenida, 2) displasia bilineal, 3) anomalía citogenética adquirida y 4) incremento de la cuenta de blastos.

La morfología que muestra la BMO en el SMD generalmente es de hiper celularidad con maduración inadecuada cuando menos en dos de las tres series: frecuentemente cambios megaloblásticos en la serie roja, hiperplasia de los precursores de la serie blanca con ausencia de maduración a polimorfonucleares e hiperplasia de megacariocitos, que pueden estar hipolobulados o ser pequeños, generalmente agrupados; se acompaña de localización anormal de los precursores inmaduros. Se ha relacionado el incremento de células de fenotipo blástico a mal pronóstico en pacientes con SMD. Frecuentemente se encuentran grados variables de fibrosis reticulínica y puede haber hemosiderina. En algunos casos las BMO repetidas pueden mostrar incremento de blastos o bien leucemia mieloide aguda. Otros casos menos frecuentes pueden mostrar hipocelularidad acentuada, pero siempre con fibrosis reticulínica.

Una entidad pediátrica es la enfermedad mieloproliferativa transitoria (EMPT) en el síndrome de Down (SD), en el 10% de los niños. Se manifiesta por una proliferación acentuada de blastos mieloides en forma temprana, generalmente en recién nacidos (1 a 65 días de edad, promedio de siete días); se acompaña de hepato/esplenomegalia. A pesar de estas manifestaciones la apariencia del niño es saludable. Generalmente se resuelve en forma espontánea en 90% de los casos, entre dos días a seis meses después del diagnóstico; sin embargo, la mortalidad puede ser de 10 a 20%, asociada a insuficiencia hepática o a coagulación intravascular diseminada. El 20% puede desarrollar leucemia aguda mieloide (LAM) M7 entre uno y tres años, y algunos pueden presentar una “fase de tipo mielodisplásica” intermedia, antes de desarrollar LAM M7.

La morfología e inmunofenotipo de EMPT usualmente son idénticos a la LAM M7 con MPO-, ANB- y ANA+, además de CD-33 y CD-7 positivos, positividad variable para CD-34, CD-45 y CD-42, mientras que CD-3 y CD 19 son negativos. Un dato de la BMO que la distingue de la leucemia es que la fibrosis no es común en EMPT, pero muy frecuente en LAM M7. Aparentemente esta mielopoyesis anormal no predispone a otro tipo de leucemia linfocítica (Cuadro 8).

Lesiones infiltrativas mieloides

Es poco frecuente que se tome BMO para el diagnóstico de LAM, ya que generalmente bastan los estudios hematológicos.

Cuadro 8. Enfermedad mieloproliferativa transitoria (EMPT) en niños con síndrome de Down

- La cuenta de células en sangre periférica va de 10,000 a 300,000, con 50% de blastos y eritroblastos y precursores mieloides
- Generalmente hay plaquetopenia, aunque pueden ser normales o estar aumentadas)
- Hemoglobina y hematocrito generalmente bajos; pueden ser normales
- La cantidad de blastos en la médula ósea frecuentemente es menor que en sangre periférica
- La fibrosis en médula ósea es poco frecuente, comparativamente con LAM M7
- Es poco frecuente otra alteración cromosómica, además de la trisomía 21
- La morfología y la inmunohistoquímica son semejantes a LAM M7
- La EMPT se ha descrito en pacientes que carecen del fenotipo del síndrome de Down, pero los estudios genéticos han mostrado mosaicismos del cromosoma 21

En ocasiones se realiza porque los aspirados no son suficientes en celularidad, o porque la cuenta de blastos no rebasa 30%, sobre todo en el diagnóstico diferencial con síndrome mielodisplásico. El diagnóstico morfológico de LAM se sospecha en una MO con celularidad del 100% con células monótonas de citoplasma eosinófilo y núcleo con cromatina irregular y nucléolo prominente. La IHQ es importante para corroborar la inmadurez homogénea de las células mieloides con mieloperoxidasa, CD34 y CD117 positivos, acompañados de fibrosis reticulínica Grado II a III.

Lesiones infiltrativas no mieloides

La neoplasia linfocítica más frecuente en niños es la leucemia linfoblástica, ya sea pre-B o pre-T. Cuando se presenta el cuadro clínico típico de leucemia con más de 30% de blastos en sangre periférica o en los aspirados, generalmente el diagnóstico es hematológico y no es necesaria la BMO. Solamente cuando los aspirados de MO son insuficientes para el diagnóstico hematológico inicial o cuando se sospecha una recaída la BMO puede mostrar sustitución del tejido hemopoyético por una neoplasia de morfología homogénea con células de núcleo de cromatina fina, muy escaso citoplasma y frecuentemente fibrosis reticulínica en grado variable. La IHQ con positividad para antígeno común leucocitario (CD45), tdt, CD10 y CD-34 corrobora que se trata de blastos; si además es positiva para CD79a y PAX5, corresponde a LAL pre-B; si es positiva para CD3 el diagnóstico es LAL pre-T.

El diagnóstico de linfoma en la BMO, generalmente se hace como parte del estudio de estadificación, una vez que el diagnóstico se ha hecho en otro tejido, frecuentemente ganglio linfático.

Otras neoplasias como el neuroblastoma, el tumor neuroectodérmico primitivo y el rhabdomyosarcoma pueden infiltrar la MO. Ocasionalmente se estudia la BMO en casos de retinoblastoma como parte de estadificación. El cuadro 9 muestra la IHQ que puede ser útil en el diagnóstico diferencial en las infiltraciones en MO.

Las histiocitosis que pueden infiltrar la médula ósea son de dos tipos:

1) Histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Es una enfermedad clonal de células dendríticas epiteliales. La más frecuente es en niños, usualmente se observa en las dos primeras décadas de la vida y puede ser una enfermedad generalizada o localizada (hueso). La forma diseminada se caracteriza por lesiones en MO, huesos, hígado, bazo, ganglios linfáticos y otras vísceras; frecuentemente tiene curso clínico agresivo.

La BMO muestra grupos intersticiales o láminas de histiocitos con citoplasma eosinófilo y núcleo con hendiduras, pueden formar células gigantes multinucleadas y están mezclados con un número variable de eosinófilos y linfocitos. También se puede encontrar fibrosis y hemato-poyesis displásica, acompañada de hemofagocitosis que puede ser muy notable. Algunos casos de HCL pueden presentarse como síndromes hemofagocíticos. La IHQ

corroborar la presencia de células de Langerhans con positividad para S-100 y CD1a.

2) Histiocitosis hemofagocítica. Es frecuente en niños. Se caracteriza por incremento de histiocitos que contienen elementos hemopoyéticos fagocitados. El síndrome hemofagocítico es una enfermedad grave en el que la proliferación de histiocitos ocurre en respuesta a una estimulación variada de citoquinas (Cuadro 10). Los pacientes presentan fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias (anemia 80%; neutropenia, trombocitopenia o las dos 50%), incremento de triglicéridos e hipofibrinogenemia.

Procesos infecciosos

Son múltiples los microorganismos que pueden alterar la MO; sin embargo, la BMO sólo está indicada en pacientes con fiebre en estudio en quienes múltiples estudios con cultivos, serológicos y de imagen, no han identificado la etiología. Algunos de estos pacientes pueden tener inmunodeficiencia primaria o secundaria (post-tratamiento de neoplasias o de enfermedades autoinmunes, SIDA), causante de una pobre respuesta inmune. Los gérmenes que frecuentemente se buscan en la MO son micobacterias y micosis, principalmente histoplasmosis.

El parvovirus 19 puede ocasionar cuadros de anemia con reticulocitopenia por infección de los precursores eritroides y la MO muestra hipoplasia de la serie eritroide con pronormoblastos gigantes e inclusiones intranucleares que le dan aspecto de "vidrio esmerilado" con halo perinuclear.

Cuadro 9. Inmunohistoquímica de tumores más frecuentes en médula ósea

	CD45	CD10	CD34	tdt	CD20	PAX5	CD3	CD99	MPO	CD30	ALK	Miogenina	Sinaptofisina	S100	CD1a
LAL preB	+/-	+	+	+	-/+	+	-	-/+	-	-	-	-	-	-	-
LAL preT	+/-	+/-	+	+	-	-	+	-/+	-	-	-	-	-	-	-
Linfoma B	+	+/-	-	-	+	+	-	-	-	-/+	-	-	-	-	-
Linfoma T	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-/+	-	-	-	-	-
Linfoma anaplásico	+/-	-	-	-	-	-	+	-/+	-	+	+	-	-	-	-
LAM	-/+	-/+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Linfoma Hodgkin	+	-	-	-	-/+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Rabdomios	-	-	-	-	-	-	-	-/+	-	-	-	+	-	-/+	-
Neuroblast	-	-	-	-	-	-	-	-/+	-	-	-	-	+	-/+	-
T neuroect P	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Histiocitosis Langerhans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Cuadro 10. Patologías asociadas con histiocitosis y monocitosis reactiva**No neoplásicas**

Infecciones: Micobacterias atípicas, varicela, parvovirus B19, brucelosis, leishmaniasis, sífilis, paludismo
 Síndrome hemofagocítico primario o asociado a infección
 Daño tisular: trauma
 Ejercicio intenso
 Enfermedades por atesoramiento
 Tratamiento con estimulante de colonia macrófago-granulocito

Neoplásicas

Síndrome mielodisplásico
 Linfoma de Hodgkin
 Linfoma/leucemia T
 Carcinoma diseminado

Enfermedades metabólicas

Son susceptibles de biopsia de MO cuando se sospecha clínicamente una enfermedad por depósito de material que se pueda reconocer, frecuentemente en macrófagos: material eosinófilo fibrilar citoplásmico, PAS positivo en enfermedad de Gaucher, o bien macrófagos vacuolados por lípidos en enfermedad de Niemann-Pick.

Algunas enfermedades metabólicas con depósito sistémico de cristales, incluso en la MO, como la cistinosis y la oxalosis, muestran además de los cristales, alteraciones en el estroma. En la oxalosis los cristales son grandes y existen en el estroma y en la matriz ósea; son causa de fibrosis acentuada, así como reacción a cuerpo extraño. Los cristales de la cistinosis son menos visibles: son pequeños, rectangulares; están en el citoplasma de los macrófagos. Ambas enfermedades son autosómicas recesivas y ocasionan insuficiencia renal crónica, además de otras alteraciones multiorgánicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ablá O, Friedman J, Doyle J. Performing bone marrow aspiration and biopsy in children: Recommended guidelines. *Paediatr Child Health* 2008;13:499-501.
2. Sola MC, Rimza LM, Christensen RD. A bone marrow biopsy technique suitable for use in neonates. *Br J Haematol* 1999;107:458-60.
3. Ortiz-Hidalgo C, Lara Torres CO. Interpretación de la biopsia de médula ósea: El informe histopatológico básico. *Patología* 2004;42:39-49.
4. Farhi CD, Chai Chiling C, Edelman SA, Parveen T, Thi VO T-L. *Pathology of bone marrow and blood cells*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins PA; 2004.
5. Faoucar K, Viswanatha SD, Wilson SC. *Non-neoplastic disorders of bone marrow. The American Registry of Pathology* Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2008.
6. Rimsza LM, Douglas VK, Tighe P, Saxonhouse MA, Calhoun DA, Christiansen RD, Sola MC. Benign B-cell precursors (hematogones) are the predominant lymphoid population in the bone marrow of preterm infants. *Biol Neonate* 2004;86:247-53.
7. Rimza LM, Larson RS, Winter SS, Foucar K, Chong YY, Garner KW, Leith CP. Benign hematogone-rich lymphoid proliferation can be distinguished from B-lineage acute lymphoblastic leukemia by integration of morphology, immunophenotype, adhesion molecule expression, and architectural features. *A J Clin Pathol* 2000;114:66-75.
8. Razaeei N, Moazzami K, Aghamohammadi A, Klein C. Neutropenia and primary immunodeficiency disease. *Int Rev Immunol* 2009;28:335-66.
9. Polychronopoulou S, Panagiotou JP, Mavrou A, Anagnostou D, Haidas S. Clinical and morphological features of paediatric myelodysplastic syndromes: a review of 34 cases. *Acta Paediatr* 2004;93:1015-23.
10. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:1-8.
11. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative disease. *Leukemia* 2003;17:277-82.
12. Veltroni M, Sainati L, Zecca M, Fenu S, Tridello G, Testi AM, Merlone AD, Bulduini B, et al. Advanced pediatric myelodysplastic syndromes: can immunophenotypic characterization of blast cells be a diagnostic and prognostic tool? *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:357-63.
13. Nieto Martínez S, De León Bojorge B. Sesión anatómica. Leucemia linfoblástica aguda. *Acta Pediatr Mex* 2003;24:188-93.
14. Vardiman WJ, Thiele J, Arber AD, Brunning DR, Borowitz JM, Porwit A, Harris LN, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
15. Galluzzo MI, Braier J, Rosenzweig SD, Garcia de Davila MT, Rosso D. Bone marrow findings at diagnosis in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Ped Dev Pathol* 2010;13:101-6.
16. Fisman ND. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-9.

