

Citologia en líquids: Limfoma primari de cavitats

Ana Belén Moreno García; Carmen Maria Blazquez Maña; Anna Ferran Gibert; Joana Gallardo Campos; Alex Arrieta Legorburu; Vanessa Escobedo Rodríguez; M. Rosa Escoda Giralt.

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell.

Introducció

El limfoma primari de cavitats és un limfoma de cèl·lula gran B, associat universalment a l'herpesvirus humà 8 (VHH8), i es presenta típicament com a efusió serosa sense masses tumorals destacables. La majoria de les vegades es produeix en context d'immunodeficiència i el pronòstic clínic és desfavorable.

Cas clínic

Home de 81 anys, amb antecedents patològics de malaltia d'Alzheimer i factors de risc cardiovascular, que consulta a urgències per dispnea ràpidament progressiva.

La radiografia de tòrax mostra vessament pleural dret de nova aparició. Es realitza toracocentesis evacuadora amb obtenció de líquid pleural d'aspecte hemàtic. L'estudi bioquímic del líquid pleural informa d'exsudat serohemàtic amb estudi microbiològic negatiu. Posteriorment es realitza TC de tòrax que mostra discret engruiximent pleural dret amb afectació en vidre desllustrat a base dreta (Fig. 1).

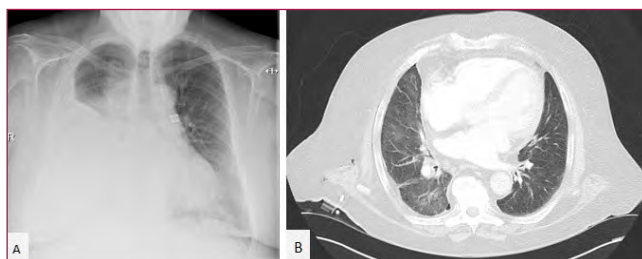


Figura 1. A) Radiografia de tòrax amb vessament pleural dret. B) TC de tòrax post-toracocentesis evacuadora, amb discret engruiximent pleural dret i afectació en vidre desllustrat a base dreta, sense evidència de massa tumoral ni limfadenopaties.

Les extensions citològiques i el bloc cel·lular del líquid pleural mostren fons hemàtic amb abundant cel·lularitat que es disposa de forma discohesiva, amb presència d'abundants cossos apoptòtics, figures de mitosi i limfòcits de mida petita acompanyants. Aquestes cèl·lules són de mida gran, nucli engrandit i irregular, amb cromatina grollera, ocasional nuclèol evident, i citoplasma de mida variable, ocasionalment microvacuolat (Fig. 2).

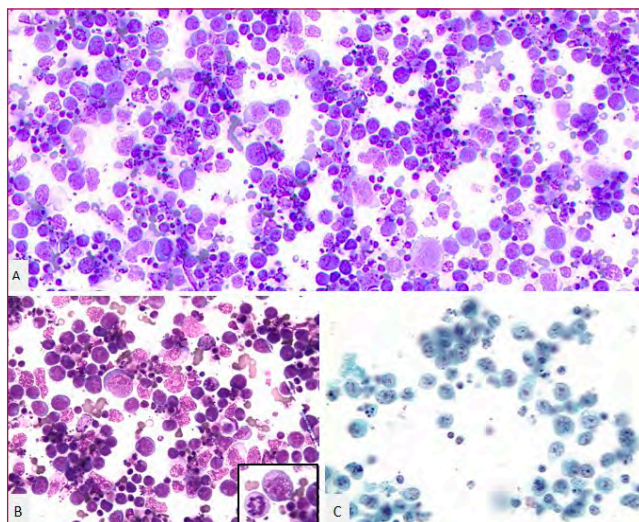


Figura 2. Extensions citològiques del líquid pleural. A) Abundant cel·lularitat de mida intermitja-gran, discohesiva, amb cossos apoptòtics i figures de mitosi (Giemsa, 20x). B) i C) Cèl·lules amb nucli engrandit i irregular, cromatina grollera, ocasional nuclèol evident, i citoplasma de mida variable, ocasionalment microvacuolat (Giemsa, 40x i Papanicolau, 40x).

Davant les troballes morfològiques i la informació clínic, es planteja el diagnòstic diferencial entre mesotelioma, metàstasi de carcinoma o melanoma maligne o bé un procés limfoproliferatiu d'alt grau.

A l'estudi immunohistoquímic, les cèl·lules atípiques mostren negativitat per a marcadors mesotelials

(calretinina i WT-1), marcadors epitelials (CAM5.2, CK7, CK20, TTF-1 i p40) i marcadors melànics (S-100 i HMB-45), i mostren positivitat per a CD45, que demostren un origen limfoide.

Tenint en compte el perfil immunohistoquímic, el diagnòstic diferencial es redueix a procés limfoproliferatiu d'alt grau. Ens plantegem limfomes de fenotip B i T amb morfologia compatible. Els més freqüents són els processos limfoproliferatius de fenotip B i, tenint en compte les característiques citomorfològiques, ens plantegem el limfoma difús de cèl·lula gran B, el limfoma plasmablastic, el limfoma de Burkitt, el limfoma primari de cavitats i el limfoma primari de cavitats virus herpes 8 (VHH8) negatiu. També ens plantegem limfomes de fenotip T, que són menys freqüents, com ara el limfoma anaplàstic de cèl·lula gran.

A l'estudi immunohistoquímic, les cèl·lules atípiques mostren negativitat per a marcadors de cèl·lula B (CD20, CD79 i PAX5), marcadors de cèl·lula T (CD3 i CD5), BCL2, BCL6, CD10 i EBER, i presenten positivitat per a CD138, MUM-1 i CD30, positivitat intensa i difusa per a VHH8, i mostren un elevat índex proliferatiu (Ki67), proper al 90 % (Fig. 3).

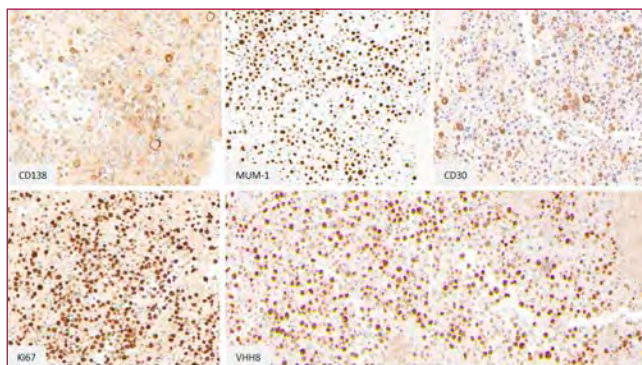


Figura 3. Estudi immunohistoquímic: positivitat per a CD138, MUM-1, CD30, VHH8 i índex proliferatiu (Ki67), elevat (90 %). (CD138, 10x; MUM-1, 10x; CD30, 10x; Ki67, 10x; VHH8, 10x).

Diagnòstic

El diagnòstic citològic definitiu, valorant la morfologia i el perfil immunohistoquímic, és compatible amb limfoma primari de cavitats.

Donada la comorbiditat del pacient i el pronòstic desfavorable, es consensua no realitzar estudis complementaris invasius, tractament específic ni mesures terapèutiques agressives. El pacient segueix controls clínics per la Unitat de Cures Pal·liatives assolint una estabilitat clínica de dos anys.

Dos anys després ingressa per insuficiència cardíaca biventricular. La radiografia tòrax mostra vessament pleural esquerre de nova aparició (Fig. 4) pel que es realitza toracocentesi diagnòstica amb obtenció de líquid pleural d'aspecte inflamatori amb estudi bioquímic que informa d'abundant cel·lularitat limfoide i amb estudi bacteriològic negatiu.



Figura 4. Radiografia de tòrax amb vessament pleural esquerre.

Les extensions citològiques i el bloc cel·lular del líquid pleural mostren les mateixes característiques citomorfològiques i el mateix perfil immunohistoquímic que l'anterior (Fig. 5), sent compatible amb limfoma primari de cavitats conegut, amb afectació de cavitat pleural esquerra, contra-lateral a l'inicial, amb supervivència de dos anys. S'aconsegueix estabilitat clínica, però tres mesos després, el pacient presenta empitjorament clínic ràpidament progressiu, sent finalment èxitus.

Discussió

El limfoma primari de cavitats és un limfoma de cèl·lula gran B associat universalment amb VHH8. Es manifesta clínicament com un vessament limfomatós a cavitats seroses, afectant típicament una única cavitat virtual, predominantment la cavitat pleural, sense evidència de massa tumoral, limfadenopaties ni organomegàlies.

La majoria dels pacients afectes són adults joves de sexe masculí amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) i amb una situació d'immunodeficiència severa. En aquesta població és freqüent la co-infecció

amb el virus d'Epstein Barr. També pot afectar a pacients immunodeprimits, sense infecció pel VIH, i a pacients immunocompetents d'edat avançada i que viuen en regions endèmiques per a VHH8, sense associació amb coinfecció amb el virus d'Epstein Barr.

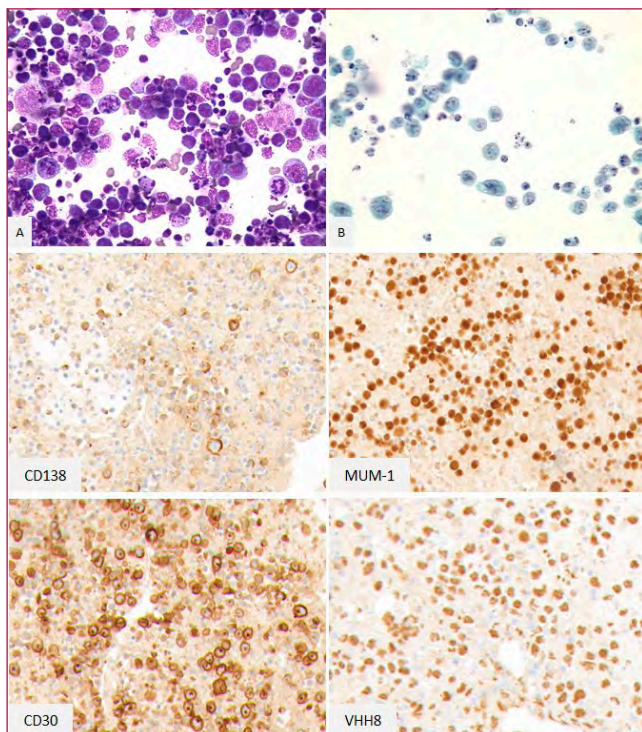


Figura 5. Extensions citològiques del líquid pleural amb característiques citomorfològiques A) Giemsa, 40x i B) Papanicolau, 40x i perfil immunohistoquímic similars a l'anterior (CD138, 10x; MUM-1, 10x; CD30, 10x; Ki67, 10x, VHH8, 10x).

Els criteris citomorfològics són els mateixos que hem exposat durant la presentació del cas clínic, i respecte a l'immunofenotip, les cèl·lules mostren positivitat per a CD45, CD138, MUM1, CD30, CD38 i EMA, positivitat nuclear per a VHH8, i positivitat variable per a VEB depenent la seva associació amb VIH. Presenten pèrdua d'expressió d'antígens de cèl·lula B, antígens de cèl·lula T, i de BCL6.

El pronòstic clínic és desfavorable, amb una supervivència estimada inferior a 6 mesos. El tractament no està ben establert, tot i que es recomana com a primera línia quimioteràpia estàndard en pacients amb limfoma primari de cavitats no associat a VIH, o tractament immunomodulador segons les característiques del pacient. En el cas de limfoma associat a VIH, es recomana afegir teràpia antiretroviral al tractament amb quimioteràpia estàndard.

En conclusió, el limfoma primari de cavitats és un limfoma agressiu de cèl·lula gran B confinat a cavitats seroses, sense evidència de massa tumoral,

limfadenopaties ni organomegàlies. La infecció pel VHH-8 és l'element clau en la patogènesi i la seva detecció és necessària per al diagnòstic. Donada la seva raresa, les recomanacions de maneig es basen en informes de casos o experiències de petites cohorts. El tractament amb quimioteràpia amb règim CHOP i dosis ajustades de EPOCH són els règims més utilitzats. El pronòstic continua sent desfavorable, i és necessari seguir avaluant les opcions de tractament actuals i desenvolupar millors teràpies dirigides. ■

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele. - 4th edition.
2. Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Edmund S. Cibas, Barbara S. Ducatman. Fifth Edition. Elsevier.
3. Shimada K, Hayakawa F, Kiyoi H. Biology and management of primary effusion lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 1;132(18):1879-1888. doi: 10.1182/blood-2018-03-791426. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30154110.
4. Aguilar C, Laberiano C, Beltran B, Diaz C, Taype-Rondan A, Castillo JJ. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with primary effusion lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Sep;61(9):2093-2102. doi: 10.1080/10428194.2020.1762881. Epub 2020 May 25. PMID: 32449626.
5. Kim Y, Park CJ, Roh J, Huh J. Current concepts in primary effusion lymphoma and other effusion-based lymphomas. *Korean J Pathol*. 2014 Apr;48(2):81-90. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.2.81. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24868220; PMCID: PMC4026813.
6. Arora, Nivedita; Gupta, Arjun; Sadeghi, Navid. Primary lymphoma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, Volume 23, Number 4, July 2017, pp. 365-370(6) (2017). Wolters Kluwer. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000384>
7. Narkhede M, Arora S, Ujjani C. Primary effusion lymphoma: current perspectives. *Onco Targets Ther*. 2018 Jun 28;11:3747-3754. doi: 10.2147/OTT.S167392. PMID: 29988764; PMCID: PMC6029609.
8. Wakely PE Jr, Menezes G, Nuovo GJ. Primary effusion lymphoma: cytopathologic diagnosis using in situ molecular genetic analysis for human herpesvirus 8. *Mod Pathol*. 2002 Sep;15(9):944-50. doi: 10.1038/modpathol.3880635. PMID: 12218212.
9. Antar A, El Hajj H, Jabbour M, Khalifeh I, El-Merhi F, Mahfouz R, Bazarbachi A. Primary effusion lymphoma in an elderly patient effectively treated by lenalidomide: case report and review of literature. *Blood Cancer J*. 2014 Mar 7;4(3):e190. doi: 10.1038/bcj.2014.6. PMID: 24608734; PMCID: PMC3972705.
10. Patel S, Xiao P. Primary effusion lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Aug;137(8):1152-4. doi: 10.5858/arpa.2012-0294-RS. PMID: 23899073.