

VESSAMENTS MALIGNES D'ORIGEN HEMATOLIMFOIDE. ESTUDI DELS LÍQUIDS PLEURALS AL NOSTRE CENTRE I REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA DEL MANEIG DELS LÍQUIDS RICS EN LIMFÒCITS

A.Pinedo; V. Cancer; H. Iliev; X. Pozo; M. Hernández; B. Pachecho; C.Vásquez-Dongo.

Servei d'Anatomia Patològica; Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona.

INTRODUCCIÓ

Les malalties hematolímfoides poden cursar amb vessaments malignes a les cavitats seroses encara que no es presenten sovint com a primera manifestació. S'han reportat fins a un 10-15% de vessament malignes causats per limfomes. La localització més freqüentment afectada és la pleural i més rarament l'ascítica o la pericàrdica. Els subtipus de neoplàsies que es poden trobar inclouen: la leucèmia limfocítica crònica/limfoma de limfòcits petits, el limfoma fol·licular, el limfoma del mantell, el limfoma difús de cèl·lula B gran (LDCBG), el limfoma de Burkitt, el limfoma anaplàstic de cèl·lula gran i el limfoma primari de cavitats, entre d'altres (1-3).

Aquests líquids poden resultar un repte diagnòstic atès que s'ha de discernir entre entitats amb característiques morfològiques similars. Davant d'una extensió rica en limfòcits és imperiós descartar un origen reactiu del vessament, tumors de cèl·lula petita i rodona, carcinomes o processos hematolímfoides. Els estudis han demostrat que amb l'ajuda de tècniques complementàries és possible diagnosticar un subtipus específic de neoplàsia hematolímfoide als líquids (4,5).

MATERIAL I MÈTODES

Estudi descriptiu i retrospectiu dels líquids pleurals diagnosticats de procés limfoproliferatiu al nostre centre entre els anys 2016-2021 amb revisió de la citomorfologia, immunohistoquímica i història clínica.

Revisió bibliogràfica de la literatura a través de la base de dades PubMedMEDLINE® utilitzant les paraules claus: Hematolymphoid effusion.

RESULTATS

De 1886 líquids pleurals estudiats, es varen identificar 23 casos amb processos hematolímfoides. La incidència, en el nostre centre, va ser de l'1,2%, amb una prevalença major al sexe masculí (1,5: 1) i una edat mitja de 64 anys. La clínica de presentació més freqüent va ser la presència de vessament pleural associada en algunes ocasions a dispnea, pneumònia, síndrome tòxic o pèrdua de pes.

En 12 (52%) dels 23 pacients diagnosticats, el vessament pleural va ser la primera manifestació de la malaltia hematolímfoide i per tant, la citologia va ser la primera eina diagnòstica. En els 11 (48%) restants, la malaltia hematolímfoide ja era coneguda i estava confirmada per biòpsies tant de ganglis limfàtics com de tracte gastrointestinal, moll d'os, melsa, pulmó o parts toves.

Dels 23 pacients amb diagnòstic de malaltia hematolímfoide (Figura 1): 10 (43%) líquids varen ser diagnosticats com a procés limfoproliferatiu sense classificació del subtipus i 13 (57%; Taula 1) amb un diagnòstic específic. Dins dels diagnòstics, el LDCBG i el limfoma plasmablastic varen ser els més freqüents amb tres casos respectivament cada un, seguit de dos casos de limfoma marginal, un limfoma primari de cavitats, un limfoma fol·licular, un limfoma de Hodgkin clàssic, un mieloma de cèl·lules plasmàtiques i una leucèmia mieloide aguda.

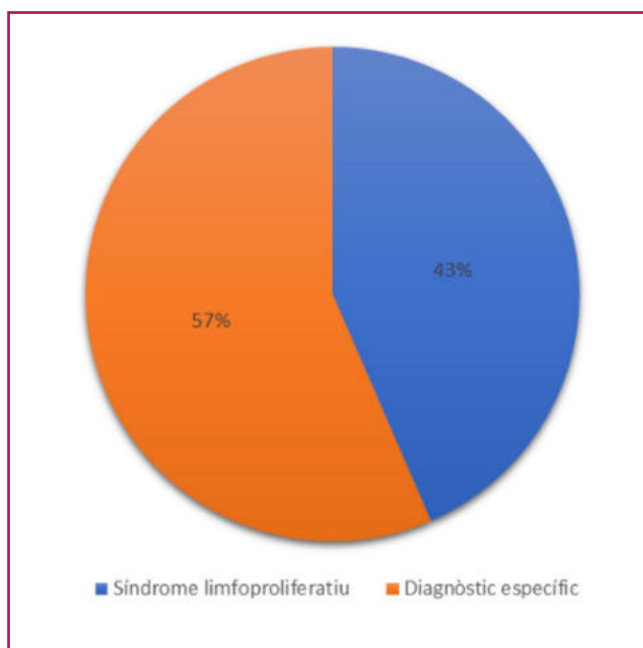


Figura 1: Casos diagnosticats

Les troballes citomorfològiques que van ser d'ajuda per a identificar els limfomes d'alt grau varen ser: la mida gran de les cèl·lules, la marcada irregularitat nuclear, el pleomorfisme, l'elevada quantitat de mitosi i la cariorrexis; en els limfomes de baix grau es va observar hiperce·l·lularitat, monomorfisme amb moderada atípia citològica. En el cas del limfoma de Hodgkin clàssic destacava un fons amb un component polimorf inflamatori, cèl·lules de Hodgkin mononucleades, momificades o lacunars (al bloc cel·lular); al Mieloma, cèl·lules plasmocitoides atípiques i a la Leucèmia, cèl·lules d'aspecte blàstic amb nuclis lobulats, anisocariosi i hiperromàsia.

La presència d'un bloc cel·lular òptim per fer tècniques immunohistoquímiques, juntament amb la història prèvia de malaltia i altres proves com a biòpsies o citometria de flux varen ser fonamentals per arribar al diagnòstic definitiu. Dels 13 casos (Taula 1) amb diagnòstic específic de la malaltia, 5 pacients (38%) van tenir biòpsia diagnòstica prèvia; 10 (77%) dels 13 líquids van comptar amb un bloc cel·lular òptim on es varen poder realitzar tècniques immunohistoquímiques (amb un mitjà de 12 tècniques per cas); 3 dels 13 líquids no disposàvem de bloc cel·lular però es va poder tipificar el subtipus al ser malalts coneguts amb diagnòstic previ per biòpsia. Per altra banda, en tan sols 2 dels 10 líquids (18%) sense classificació del subtipus de procés limfoproliferatiu es van poder fer tècniques d'immunohistoquímica, malgrat tot, sense aconseguir un diagnòstic nosològic.

En un total de 14 pacients (60%) el diagnòstic citològic va ser decisiu per al maneig clínic, ja que va determinar l'estadi d'afectació de la neoplàsia i el tractament corresponent. A la resta de pacients, es va decidir no tractar degut al mal estat general del malalt.

Dels 23 casos identificats amb neoplàsies hematolímfoides, 13 (57%) van ser processos d'alt grau. D'aquests 13, durant el seguiment, 12 (92%) van ser èxits.

Cas	Diagnòstic citològic	Bloc cel·lular	Biòpsia prèvia	Biòpsia posterior
Cas 1	Limfoma de la zona marginal	NO	MALT gàstric	NO
Cas 2	LDCBG	NO	LDCBG pulmó	NO
Cas 3	LDCBG	SI	NO	NO
Cas 4	Limfoma fol·licular	SI	Limfoma fol·licular	NO
Cas 5	LDCBG	SI	NO	NO
Cas 6	Limfoma de la zona marginal	SI	Limfoma de la zona marginal esplènica	NO
Cas 7	Mieloma de cèl·lules plasmàtiques	NO	Mieloma de cèl·lules plasmàtiques IgG lambda	NO
Cas 8	Limfoma primari de cavitats	SI	NO	NO
Cas 9	Limfoma Plasmablastic	SI	NO	NO
Cas 10	Limfoma Plasmablastic	SI	NO	NO
Cas 11	Limfoma plasmablastic	SI	NO	NO
Cas 12	Leucèmia mieloide aguda	SI	NO	Leucèmia mieloide aguda
Cas 13	Limfoma de Hodgkin clàssic	SI	Sincrònic	NO

Taula 1: Casos diagnosticats amb un subtipus de neoplàsia limfoproliferativa

DISCUSSIÓ

Diversos algorismes diagnòstics han estat establerts en la bibliografia amb la finalitat de facilitar l'avaluació dels líquids rics en limfòcits. El que considera la separació dels limfomes segons la mida cel·lular en dos nivells, cèl·lula petita/mitjana vs. cèl·lula gran, resulta el més senzill per la pràctica diària (1).

Les categories diagnòstiques al llibre "The International System for Serous Fluid Cytopathology": negatiu, atípic, sospitós i positiu per a malignitat són recomanables per la classificació dels vessaments rics en limfòcits i quan sigui possible s'haurà d'intentar classificar els processos segons la terminologia i els criteris diagnòstics recomanats per la World Health Organization (WHO) (6,7).

Quan s'avalua una neoplàsia hematolimoide amb predomini de cèl·lules de petita/mitjana mida, després de descartar un origen reactiu s'haurà de aplicar un panell immunohistoquímic que inclogui: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD23, CD10, BCL6, BCL2, Ciclina D1, kappa, lambda i Ki67. En el diagnòstic d'un limfoma B no Hodgkin (LNH) de baix grau és d'utilitat l'aplicació del següent algorisme diagnòstic (Figura 2) (6,7).

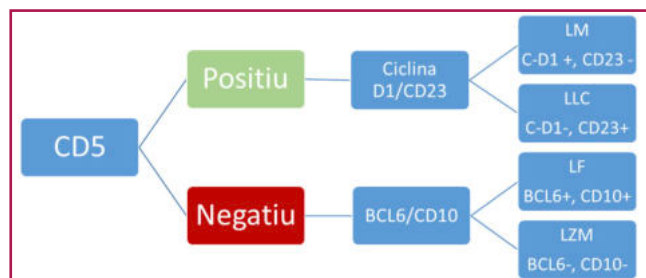


Figura 2: Algorisme diagnòstic per a LNH-B de baix grau. LM: limfoma del mantell, LLC: leucèmia limfocítica crònica, LF: limfoma fol·licular, LZM: limfoma de la zona marginal, C-D1: ciclina D16.

Habitualment, les neoplàsies B de baix grau solen ser poc agressives amb una elevada supervivència.

La leucèmia limfocítica crònica/ limfoma de limfòcits petits és el tipus de leucèmia més freqüent en adults al món occidental. Presenta una població monomorfa de limfòcits petits madurs amb citoplasma escàs, nuclis rodons i cromatina quartejada. A l'estudi immunohistoquímic, s'observa una coexpressió aberrant dels marcadors CD5 i CD23 amb disminució de l'expressió d'alguns marcadors B com el CD20 (8).

El limfoma fol·licular (Figura 3) és el segon subtipus més freqüent de limfoma no Hodgkin en el nostre medi i es troba entre les entitats més sovint diagnosticades als líquids serosos. Està compost per centròcits (mida

petita, escàs citoplasma, nucli angulat i cromatina densa) barrejades amb centroblastes (mida gran, nuclis ovalats, cromatina vesicular i 1-3 nuclèols). Immunohistoquímicament, les cèl·lules són positives per a marcadors de centre germinal (CD10, BCL6) i negatives per a CD5 (9).

El limfoma de la zona marginal freqüentment es troba als líquids serosos, pot aparèixer a diferents localitzacions i està relacionat amb infeccions i situacions d'autoimmunitat. Té una aparença heterogènia composta per limfòcits amb morfologia monocitoide i/o centrocitoide amb sovint diferenciació plasmacítica. Immunohistoquímicament, pot expressar CD43 i mostrar restricció de les cadenes lleugeres de les immunoglobulines (10).

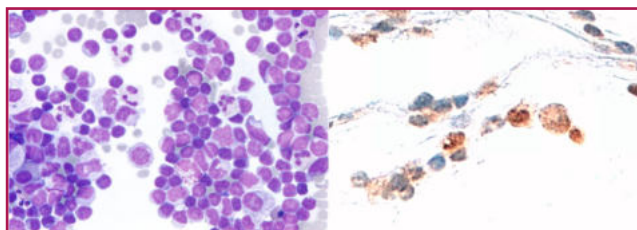


Figura 3: Limfoma Fol·licular. A. Diff-Quick®, B. IHC CD10

El limfoma del mantell és de comportament agressiu malgrat que citològicament sembli de baix grau, ja que, pot patir transformació "blastoide". La variant clàssica, es caracteritza per limfòcits de citoplasma escàs amb contorn nuclear irregular, cromatina fina, nuclèol poc evident amb coexpressió de CD5 i ciclina D1 (6).

Quan s'avalua una neoplàsia hematolimoide amb predomini de cèl·lules de mida gran quasi sempre es planteja un diagnòstic patològic (categories sospitós o maligne) ja que l'atípic és significativa.

La utilització d'un algorisme (Figura 4) i un panell immunohistoquímic de neoplàsies B d'alt grau com el següent ajuden a tipificar la neoplàsia: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL6, MUM1, CD23, CD30, BCL2, EBER, TdT, herpes virus 8 (HHV8) i Ki67. L'opció d'ampliar el panell i utilitzar tècniques citogenètiques (FISH) permet avaluar el pronòstic (6,7).

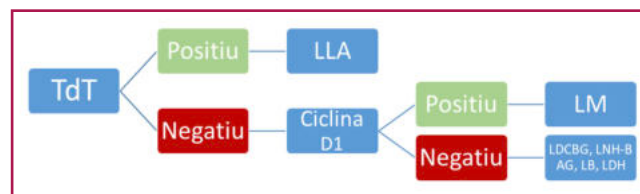


Figura 4: Algorisme immunohistoquímic per a LNH-B d'alt grau. LLA: limfoma limfoblàstic agut, LM: limfoma del mantell, LNH-B AG: limfoma B no Hodgkin d'alt grau, LB: limfoma de Burkitt, LDH: limfoma doble-hit (6).

Les neoplàsies hematolímfoides d'alt grau solen ser més agressives amb menor supervivència.

El limfoma difús de cèl·lula B gran (Figura 5) és el limfoma no Hodgkin més freqüentment diagnosticat als líquids serosos. Presenta un fons que sol ser necròtic amb mitosi i cariorrexis. Les cèl·lules són immunoblastes o centroblastes de gran mida amb nucli gran, cromatina vesicular i un o múltiples nuclèols prominents (6,11).

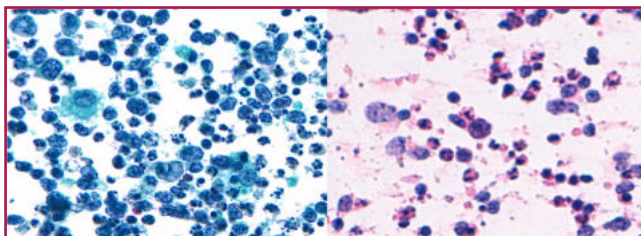


Figura 5: Limfoma difús de cèl·lula B gran. A. Papanicolau, B. Hematoxilina i Eosina

El limfoma plasmablastic (Figura 6) està fortament associat a situacions d'immunodeficiència. Mostra llençols de cèl·lules monomorfs amb diferenciació plasmacitoide (citoplasma ampli amb nuclis de localització excèntrica) o diferenciació immunoblàstica. Els marcadors de cèl·lules plasmàtiques són positius (CD138, CD38) mentre que els de cèl·lula B acostumen a ser dèbils o negatius. La tècnica d'EBER per hibridació in situ sol ser positiva fins a un 60% dels casos (11).

El limfoma limfoblàstic està constituït per precursors limfoides de mida mitjana amb escàs citoplasma, cromatina fina, granular i nuclèol inconspicua. Són positius per a marcadors B o T, segons l'estirp del limfoma i acostumen a ser positius per a TdT i CD34 (9).

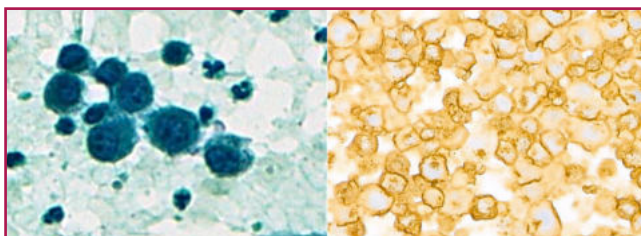


Figura 6: Limfoma Plasmablastic. A. Papanicolau, B. IHQ CD138

El limfoma de Burkitt està compost per cèl·lules monomorfs d'hàbit blàstic, de mida petita/mitjana, no cohesives amb citoplasma basòfil, vacuolat, nuclis rodons o ovalss amb diversos nuclèols, macròfags de cos tingible i un fons necròtic.

Immunohistoquímicament, són positius per a CD20 i CD10, negatius o dèbilment positius per a BCL2 amb un índex Ki67 >95%. S'identifica reordenament al gen c-MYC (FISH) (9).

El limfoma primari de cavitats (Figura 7) és una entitat amb afectació exclusiva de les cavitats seroses associat a immunodeficiència. Les cèl·lules són de mida mitjana/gran amb característiques immunoblàstiques, anaplàstiques o plasmablastiques. Presenten abundant citoplasma basòfil a vegades vacuolar, nucli rodó, irregular amb pleomorfisme variable i nuclèol. Les tincions per a marcadors de cèl·lula plasmàtica i HHV8 són positives (9,12).

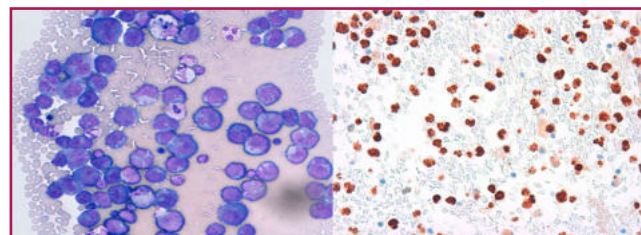


Figura 7: Limfoma primari de cavitats. A. Diff-Quick, B. IHQ HHV8

El limfoma de Hodgkin (Figura 8) es presenta amb un ambient inflamatori reactiu amb petits limfòcits, eosinòfils, polimorfonuclears neutròfils, cèl·lules plasmàtiques i histiòcits, barrejades amb cèl·lules neoplàsiques de tipus Reed-Sternberg. Aquestes cèl·lules característicament contenen nuclis multilobulats i nuclèol eosinòfil i prominent. Les cèl·lules de Hodgkin són positives per a CD30 i CD15, dèbilment positives per a PAX 5 i variable per a CD20 (9).

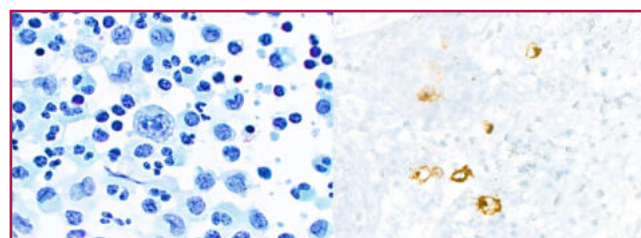


Figura 8: Hodgkin clàssic. A. Papanicolau, B. CD30

Per arribar al diagnòstic nosològic dels processos hematolímfoides és essencial el paper de les tècniques complementàries, ja que, rarament es pot fer el diagnòstic amb la citomorfologia per si sola. Les tècniques immunohistoquímiques al bloc cel·lular són l'eina més usada i l'expressió d'alguns marcadors pot confirmar el diagnòstic.

La citometria de flux és una tècnica que immunofenotipa les cèl·lules mitjançant anticossos fluorescents dirigits als marcadors de superfície. Es recomana enviar els líquids rics en limfòcits per a l'estudi de citometria de flux quan el pacient presenta història prèvia de neoplàsia limfoproliferativa o quan hi ha una alta sospita clínica.

Així mateix, l'estudi molecular per clonalitat avalua el reordenament dels gens de la cadena pesada de la immunoglobulina (IgH), de les cadenes lleugeres de la immunoglobulina (Kappa i lambda) i del receptor T dels limfòcits (TCR beta i gamma).

Aquesta tècnica és d'utilitat en casos dubtosos entre limfocitosi reactiva o neoplàsia hematolimfoide. Desafortunadament, és factible si es disposa d'un bloc cel·lular amb bona qualitat/quantitat de material 1.

CONCLUSIONS

Les neoplàsies hematolimfoides poden involucrar les cavitats seroses en el transcurs de la malaltia, fet que planteja un repte diagnòstic significatiu. En aquesta situació, el citodiagnòstic aporta informació crucial per al maneig clínic del pacient i el pronòstic de la malaltia. S'ha demostrat que és possible fer un diagnòstic citològic, fins i tot sense tenir biòpsies prèvies. La precisió d'aquest depèn de l'avaluació exhaustiva de les característiques morfològiques, la correlació dels detalls clínics, la integració dels diagnòstics previs i l'ús de tècniques complementàries.

A l'hora d'enfocar un líquid ric en limfòcits és d'utilitat, la separació de les cèl·lules segons la mida (petita/mitjana vs. gran), així com l'ús d'algoritmes immunohistoquímiques, la citometria de flux i l'estudi molecular de la clonalitat. ■

Bibliografia

1. Koh J, Shin SA, Lee JA, Jeon YK. Lymphoproliferative disorder involving body fluid: diagnostic approaches and roles of ancillary studies. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2022 [citat el 28 de maig de 2023];56(4):173–186. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4132/jptm.2022.05.16>
2. Sukumaran R, Nayak N, Nair RA, Kattoor J, Jacob PM, Narayanan G, et al. Hematolymphoid neoplasms in serous effusions: Morphological spectrum, distribution, and role of ancillary techniques—A retrospective analysis of 75 cases. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2021[citat el 28 de maig de 2023];42(05):451–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1731844>
3. Monappa V, Reddy SM, Kudva R. Hematolymphoid neoplasms in effusion cytology. *Cytojournal* [Internet]. 2018 [citat el 28 de maig de 2023];15:15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/cytojournal.cytojournal_48_17
4. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2006 [citat el 28 de maig de 2023];34(5):335–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.20432>
5. Patel BK, Gochhait D, Jinkala S, Rangarajan V, Kannan N, Durgadevi S, et al. Preliminary cytomorphologic diagnosis of hematolymphoid malignancies in effusions: A cyto-histo correlation with lessons on restraint. *J Cytol* [Internet]. 2022 [citat el 28 de maig de 2023];39(2):59–65. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/joc.joc_204_21
6. Hoda RS, VandenBussche C, Hoda SA. *Diagnostic liquid-based cytology*. 1a ed. Berlín, Alemanya: Springer; 2017.
7. Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F, editores. *The international system for serous fluid cytopathology*. 1a ed. Cham, Suïça: Springer Nature; 2020.
8. Das DK, Gupta SK, Ayyagari S, Bamberg PK, Datta BN, Datta U. Pleural effusions in non-Hodgkin's lymphoma. A cytomorphologic, cytochemical and immunologic study. *Acta Cytol* [Internet]. 1987 [citat el 4 de juny de 2023];31(2):119–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548191/>
9. Mody DR, Thrall MJ, Krishnamurthy S. *Diagnostic Pathology: Cytopathology*. 3a ed. Filadèlfia, PA, Estados Unidos de Amèrica: Elsevier - Health Sciences Division; 2022.
10. Chen L, Zhang JS, Liu DG, Cui D, Meng ZL. An algorithmic approach to diagnose haematolymphoid neoplasms in effusion by combining morphology, immunohistochemistry and molecular cytogenetics. *Cytopathology* [Internet]. 2018 [citat el 28 de maig de 2023];29(1):10–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913874/>
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Haematolymphoid tumours* [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [citat el 4 de juny de 2023]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.
12. Chen Y-B, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist* [Internet]. 2007 [citat el 4 de juny de 2023];12(5):569–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522245/>