

MESOTELIOMA EN PACIENT AMB MICOBACTERI AMBIENTAL M. PARAGORDONAE: DIFICULTATS DIAGNÒSTIQUES

Xavier Ara Mancebo (1); Rosa Lisset Palhua Flores (1); Stefany Gisela Flores Aparco (1); Ferran Costa Flo (1); Núria Mora Graupera (1); Ana Isabel Martín-Urda Díez-Canseco (2); Carmen Amalia Vásquez Dongo (3); Loures Naranjo Ruíz-Atienza (3); Montserrat Llobet Roma (1).

Hospital de Palamós: servei d'Anatomia Patològica (1), servei de Medicina Interna (2); Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, servei d'Anatomia Patològica (3).

INTRODUCCIÓ

Les mostres de líquid pleural són un espècimen comú en la citologia rutinària. Generalment el motiu és descartar neoplàsia, així que les mostres es poden separar en dos grans grups: inflamatòries i tumorals. Presentem un cas que va suposar un repte diagnòstic per l'aspecte reactiu de la lesió, en concret pel component histiocitari associat, i per una troballa microbiològica.

CAS CLÍNIC

Home de 60 anys, exfumador, que consulta per clínica de dos mesos de dispnea, tos, dolor costal i pèrdua de pes, sense febre ni expectoració. La radiografia de tòrax mostra embassament pleural unilateral i, a l'estudi citològic, el líquid pleural obtingut per toracocentesi és marcadament inflamatori, histiolimfocitari, amb agregats de macròfags que fan sospitar d'una reacció granulomatosa (figura 1).

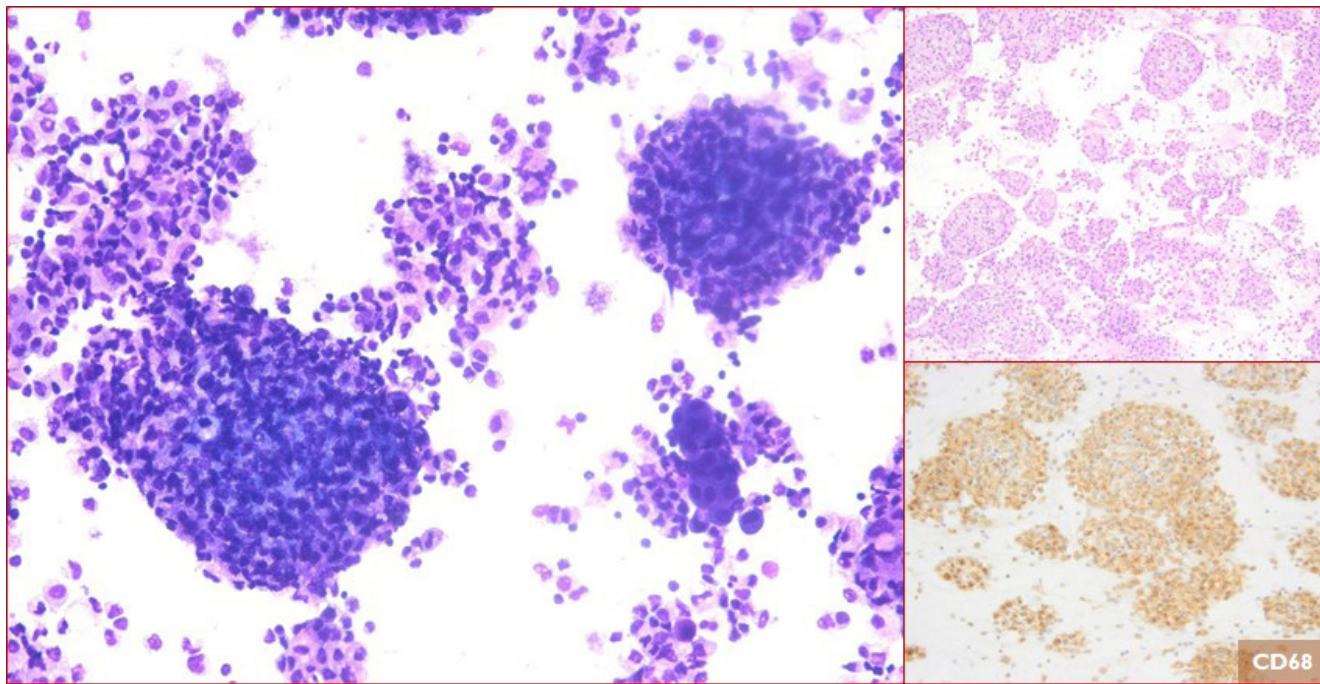


Figura 1. La primera citologia mostrava grups histiocitaris CD68+ suggestius de granulomes, amb cèl·lules mesotelials (fixeu-vos en el grup del segon quadrant a la tinció de May-Grünwald-Giemsa).

Amb històquímica no s'identifiquen microorganismes, però es sol·licita PCR per a micobacteris sobre el material parafinat del bloc cel·lular, que resulta positiva per *Mycobacterium paragordoniae*. La TC identifica a més una possible lesió pleural, però la biòpsia pleural a cegues és negativa. Malgrat el tractament antimicrobià, el pacient no millora. Se li realitzen tres toracocentesis més amb mostra citològica, i en totes s'observa un abundant infiltrat inflamatori crònic predominantment histiocitari. També s'identifiquen cèl·lules soltes o en petits grups, de nucli rodó amb nuclèol visible més o menys prominent i citoplasmes més densos que els dels histiòcits, que quan contacten semblen formar "finestres" (figures 2 i 3). Com a diagnòstic diferencial ens plantegem un procés inflamatori (amb l'antecedent del micobacteri), neoplàsia (pulmonar, mesotelial o metastasi), limfoma o histiocitosi.

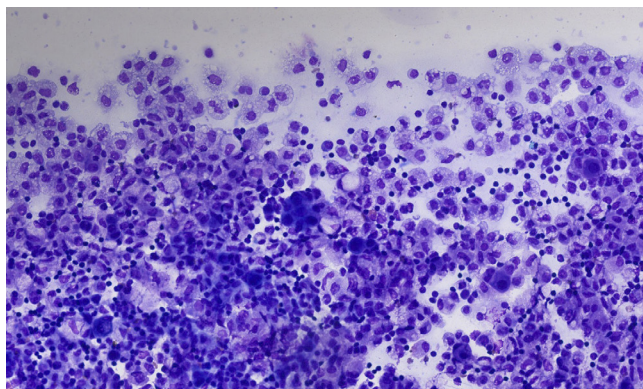


Figura 2. Les citologies subseqüents també eren marcadament inflamatòries, de predomini histiocitari, amb cèl·lules soltes o en grups, de citoplasmes més densos que els macròfags i nuclis arrodonits (tinció de May-Grünwald-Giemsa, x20).

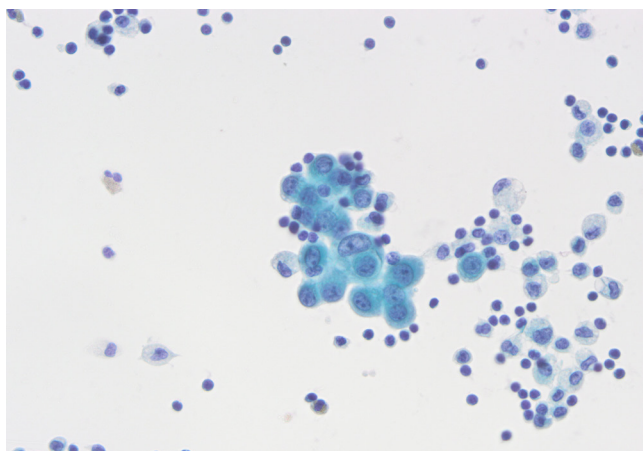


Figura 3. Les cèl·lules problema estaven soltes o s'agrupaven en grups petits. La morfologia era variable, sent poc cridanera com en aquesta imatge, amb nuclis arrodonits, nuclèols visibles i citoplasmes densos que formaven finestres entre les cèl·lules (tinció de Papanicolau, x40). Compareu amb la binucleació i pleomorfisme de la imatge 4.

A l'estudi immunohistoquímic, les cèl·lules problema expressen citoqueratina 7, WT1, calretinina i D2-40; els macròfags són CD68+ i els limfòcits són majoritàriament T, sense observar-se limfòcits grans CD30/CD15+. Són negatius BerEp4, TTF-1, CK20, S100 i CD1a, descartant a priori neoplàsia d'origen glandular, adenocarcinoma de pulmó, melanoma i les principals histiocitosi. Les tincions històquímiques segueixen sense evidenciar microorganismes.

Un cop tenim clar que estem davant d'una població mesotelial atípica, cal resoldre si les mesotelials són reactivas o neoplàsiques. A la darrera mostra realitzem la tècnica immunohistoquímica de BAP1, amb la qual s'observa pèrdua d'expressió nuclear (figura 4).

Això ens dona suport per suggerir que probablement les cèl·lules mesotelials són malignes. Amb aquest resultat i la resta de proves diagnòstiques, el pacient es sotmet a cirurgia i a la peça es confirma el diagnòstic de mesotelioma maligne difús, subtipus epitelioides.

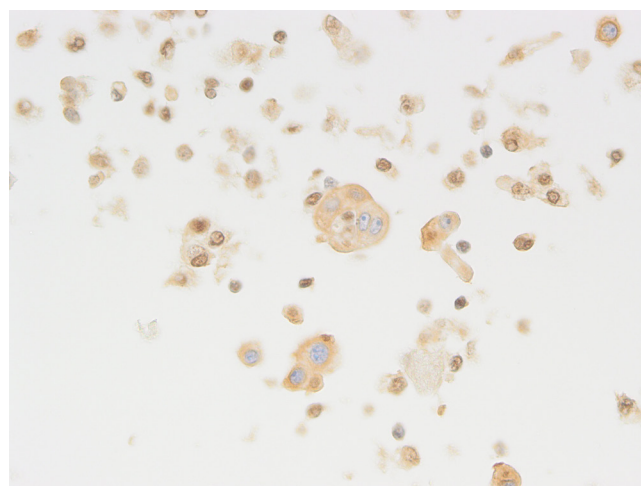


Figura 4. Pèrdua d'expressió nuclear de BAP1 en les cèl·lules mesotelials neoplàsiques (IHC sobre bloc cel·lular).

DISCUSSIÓ

La dificultat d'aquest cas rau a decidir si les cèl·lules mesotelials són reactivas o neoplàsiques. Aquest pacient presentava uns líquids molt inflamatoris, amb macròfags quantiosos, i en la primera mostra es va detectar un possible patògen que justificava la clínica.

El *Mycobacterium paragordoniae* és un bacil descrit per primer cop fa deu anys. Es considera un patògen oportunista que s'associa principalment a infeccions pulmonars en immunocompromesos, tot i que s'ha descrit en altres contextos. (1, 2)

En el nostre cas, certs elements de la clínica i les troballes citològiques es justificaven per una infecció micobacteriana, però tenint en compte l'evolució del pacient, no hem pogut concloure quin paper jugava aquest microorganisme.

La presència de macròfags i granulomes a líquid pleural s'associa fonamentalment a causes infeccioses (pneumònia en fase organitzativa, micobacteris, fongs) i inflamàtores (malaltia de Wegener, sarcoïdosi, beril·liosi, antracosi), tot i que s'ha descrit com a indicador de neoplàsia (en un estudi, associen aquesta troballa a neoplàsia fins a la meitat de casos de la seva sèrie). (3, 4)

Les cèl·lules mesotelials poden adquirir canvis suggestius de malignitat en processos reactius, amb bi- o multinucleació i pleomorfisme, més marcat com més intensa i prolongada és la inflamació. Les "finestres" citoplasmàtiques característiques dels citoplasmes mesotelials també són visibles en neoplàsia. Com a trets distintius, en processos reactius els grups mesotelials són escassos i de poques cèl·lules, mentre que en neoplàsia les cèl·lules neoplàsiques són abundants i les agrupacions cel·lulars estan formades per nombroses cèl·lules; (5) en el nostre cas, les cèl·lules mesotelials eren escasses i els grups, petits. Tampoc no es feia evident una doble població cel·lular, típica de la malignitat. Les altres característiques que distingeixen les cèl·lules mesotelials reactives de les neoplàsiques són més subjectives i difícils d'avaluar, especialment si no s'identifica una doble població: mida cel·lular, pleomorfisme nuclear (marcat també en mesoteli reactiu) i mida del nuclèol.

Davant d'aquesta dificultat, una tècnica immunohistoquímica útil és BAP1 (BRCA1-associated protein 1). La pèrdua nuclear en cèl·lules mesotelials indica malignitat, ja que aquesta proteïna té funcions de supressió tumoral. No obstant això, la tècnica és molt específica però poc sensible, i no es perd en tots els mesotelioma (es perd en aproximadament el 50% dels mesoteliomes, incrementant la sensibilitat en el subtipus epiteliode respecte el sarcomatoide). (6, 7) És una tècnica relativament nova, tot i que prou estesa en els serveis d'Anatomia Patològica del nostre entorn. Cal esmentar que en el nostre cas no vam realitzar la tècnica de BAP1 fins a la quarta mostra perquè els resultats que obteníem amb la tècnica no eren uniformes i no la teníem integrada en el nostre algoritme diagnòstic (es va realitzar posteriorment la tècnica a les altres mostres i en totes s'observava el mateix resultat). Anteriorment s'havia descrit l'ús de marcadors inespecífics per orientar la distinció entre mesoteli reactiu vs. neoplàsic, com EMA, p53, GLUT1 o desmina (els tres primers expressats en mesotelioma i, el darrer, en processos reactius). Una alternativa a BAP1 és la FISH delecio homozigota de 9q21 (indica pèrdua de CDKN2A, que codifica la proteïna p16). (7, 8) Darrerament s'ha publicat l'ús de MTAP, que és un subrogat de la delecio de 9q21 i, combinat amb BAP1, augmenta la sensibilitat. (8)

Com a conclusió, la distinció entre mesoteli reactiu i neoplàsic és complicada citològicament, i l'ús de BAP1 pot ser útil en aquestes circumstàncies (pèrdua en aproximadament el 50% dels mesoteliomes). En el nostre cas la dificultat també venia donada per l'aspecte inflamatori de la mostra i per la detecció d'un possible patogen. ■

Bibliografia

1. Li Y, Zhang W, Zhao J, et al. Mycobacterium paragordoniae is an emerging pathogen in human pulmonary disease: clinical features, antimicrobial susceptibility testing and outcomes. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):1973-1981. doi:10.1080/22221751.2022.2103453
2. Jinah R, Ryan T, Sibbald M. A Case of Pericarditis and Pericardial Masses Associated With Mycobacterium Paragordoniae. *Clin Med Insights Cardiol.* 2023;17:11795468231189039. Published 2023 Aug 24. doi:10.1177/11795468231189039
3. Field AS, Zarka MA. *Practical Cytopathology: A Diagnostic Approach* E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016.
4. Chae G, Jun JB, Jung HS, et al. Histiocytic pleural effusion: the strong clue to malignancy. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):180. Published 2021 Jun 16. doi:10.1186/s12957-021-02296-1
5. Dey P. *Diagnostic Cytology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical P; 2014.
6. Rekhman, N., Baine, M.K., Bishop, J.A. Immunostains: Solid Tumors. In: *Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists*. Cham: Springer; 2019
7. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* 2015;28(8):1043-1057. doi:10.1038/modpathol.2015.65
8. Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(1):54-63. doi:10.1002/cncy.21928