

Coinvolgimento pleurico nei linfomi non Hodgkin

Pleuristic involvement in non Hodgkin lymphoma



Antonio Pontillo
Nadia Corcione
Ginevra Del Giudice (foto)
Cecilia Turino
Carlo Iadevaia
Marco Bifulco*
Giuseppe Antinolfi**
Carlo Marzo

Riassunto

L'elevato numero di diagnosi di linfomi non Hodgkin ottenuto con biopsie pleuriche suggerisce che il principale meccanismo fisiopatologico causante malattia pleurica sia il diretto coinvolgimento della pleura da parte del tessuto linfoide. Il chilotorace rappresenta una complicanza inusuale dei linfomi. In assenza di reperti clinico-radiologici tipici le manifestazioni pleuriche di un linfoma non Hodgkin sono di difficile inquadramento. Si riporta un caso clinico di chilotorace con formazioni subcentimetriche mediastiniche e addominali di incerto significato linfonodale a basso SUV alla PET-TC. Le biopsie pleuriche in corso di VATS hanno dimostrato la presenza di linfomi non Hodgkin a piccoli linfociti B di tipo marginale.

Summary

The high number of diagnosed non-Hodgkin's lymphoma is obtained by pleural biopsy. This data suggests that the major pathophysiological mechanism causing pleural disease is the direct involvement of the pleura by the lymphoid tissue. The chylothorax is an unusual complication of lymphoma. In the absence of clinical and radiological findings typical manifestations of a pleural non-Hodgkin's lymphoma are difficult to recognize. The authors report a clinical case of chylothorax with mediastinal and abdominal formations of undetermined significance with low SUV in PET/CT. Pleural biopsies in VATS showed marginal small B cell type non-Hodgkin's lymphoma.

Seconda Università di Napoli,
Dipartimento di Scienze
Cardio-Toraciche e Respiratorie;
* Dipartimento dei Servizi Diagnostici e Generali, Sezione Medicina Nucleare, AORN Monaldi, Napoli; ** Dipartimento dei Servizi Diagnostici e Generali - Sezione di Anatomia Patologica, AORN Monaldi, Napoli

Responsabile ECM FAD:
Ginevra del Giudice

Introduzione

I linfomi non-Hodgkin (LNH) sono un gruppo di tumori derivanti da cellule della linea linfocitaria a differenti stadi di maturazione, con caratteristiche cliniche, immunofenotipiche ed anatomopatologiche eterogenee ed una prognosi variabile. I linfociti interessati dal processo neoplastico esprimono un fenotipo di membrana di tipo B nel 90% dei casi o di tipo T/NK nel restante 10%.

Nel periodo 1998-2002 in Italia i linfomi non Hodgkin hanno rappresentato il 2,9% di tutti i tumori diagnosticati nel sesso maschile ed il 3,2% di quelli diagnosticati nel sesso femminile, causando rispettivamente il 2,8% ed il 3,6% del totale dei decessi tumorali. Le stime per l'Italia indicano 5496 nuovi casi diagnosticati ogni anno negli uomini e di 4632 nelle donne.

Il rischio di avere una diagnosi di Linfoma non Hodgkin nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 14,4% fra i maschi e di circa 10,6%

fra le femmine, mentre il rischio di morire è di 5,3% fra i primi e 3,5% fra le seconde. Attualmente, l'incidenza dei linfomi non-Hodgkin

Il rischio di avere una diagnosi di linfoma Non Hodgkin nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 14,4 % fra i maschi e di circa 10,6 % fra le femmine.

nel nostro Paese presenta un andamento temporale crescente, con un rapporto fra i tassi delle aree geografiche a incidenza più elevata (aree settentrionali) e quelli delle aree a minore incidenza (aree meridionali) pari a 2, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile o in lieve crescita nel sesso femminile.

Sebbene la localizzazione polmonare nei LNH sia stata ampiamente documentata, vi sono pochi dati circa il primitivo coinvolgimento pleurico.

Parole chiave

LNH • Chilotorace • PET-TC • Biopsia pleurica

Key words

LNH • Chylothorax • PET-CT • Pleural biopsy

Accettato il 17-2-2010.



Ginevra Del Giudice
Seconda Università di Napoli
Dipartimento di Scienze
Cardio-Toraciche e Respiratorie
via Leonardo Bianchi
80131 Napoli
ginevradelgiudice@gmail.com

Solo il 16% dei pazienti presenta al momento della diagnosi o sviluppa successivamente nel corso della malattia, un interessamento della sierosa pleurica². In uno studio retrospettivo, realizzato in sette anni, su 81 pazienti affetti da LNH, il 19% (n=22) presentava localizzazione pleurica, di questi, 9 pazienti erano affetti da patologia polmonare associata. La biopsia pleurica, realizzata in 10 casi, si dimostrava diagnostica in 9 pazienti³.

Solo il 16% dei pazienti presenta al momento della diagnosi o successivamente sviluppa nel corso della malattia, un interessamento della sierosa pleurica.

Il primitivo interessamento pleurico nel LNH risulta essere ancor più raro⁴, contribuendo a generare difficoltà classificative e potendo indurre il patologo ad errore diagnostico. Le forme primitivamente extranodali di un LNH sono osservabili soprattutto in soggetti con grave immunodepressione (AIDS)⁵, perlopiù in distretti extrapolmonari: apparato gastrointestinale, sistema nervoso centrale, raramente della pleura (PEL – *Primary Effusion Lymphoma*)⁶. Alcuni autori descrivono una forte associazione della forma primitiva pleurica con pitorace ed infiammazione cronica della pleura derivata dal trattamento con pneumotorace terapeutico della polmonite o della pleurite tubercolare, tanto che per questi casi è stato proposto il termine di pitorace associato a linfoma (PAL)⁷.

In altri pochi casi riportati in Italia è stata dimostrata una forte associazione tra linfomi a primitivo interessamento pleurico e virus di Epstein Barr, grazie al riscontro di DNA o antigeni appartenenti al virus stesso in campioni di tessuto pleurico⁸.

Il LNH, raramente si presenta con coinvolgimento pleurico senza evidenza di masse mediastiniche o polmonari⁹.

I versamenti pleurici descritti come associati a LNH sono di tipo essudativo, talvolta con caratteristiche franche di chilo torace.

I versamenti pleurici descritti come associati a LNH sono di tipo essudativo, talvolta con caratteristiche franche di chilo torace. Il chilotorace è riportato prevalentemente in linfomi in stadio avanzato¹⁰, ed è definito dalla presenza in cavo pleurico di liquido di aspetto lattescente, ricco di trigliceridi (>110 mg/dL), a basso contenuto di colesterolo, con rilievo di chilomicroni all'esame microscopico, quest'ultimo, di fatto, patognomonico¹¹. Benché il chilotorace rappresenti una com-

plicanza inusuale dei Linfomi Hodgkin e non Hodgkin, il 70% dei casi di chilotorace associato a neoplasia è dovuto a malattia linfoproliferativa maligna¹².

La definizione della patologia pleurica su base linfoproliferativa può pertanto risultare di difficile inquadramento, soprattutto in pazienti immunocompetenti, in assenza di una sintomatologia generale (febricola, sudorazioni, astenia, calo ponderale), delle caratteristiche adenopatie laterocervicali, ascellari ed inguinali e di dati imaging dirimenti. In questi casi, l'analisi citologica del liquido pleurico e/o le biopsie pleuriche effettuate in corso di toracosopia assumono un'importanza fondamentale per la formulazione di una corretta diagnosi.

Caso clinico

Si riporta il caso clinico di un paziente di 62 anni, di sesso maschile, ex fumatore (15 pack/years), con anamnesi patologica remota positiva per malattia da reflusso gastroesofageo, BAV I grado ed ipertensione arteriosa. Riferiva, da circa 1 mese iperpiressia (38 °C), tosse e dispnea. A seguito di un episodio di dispnea acuta associato a palpazioni e crisi ipertensiva si recava in Pronto soccorso dove praticava esame ecocardiografico che evidenziava la presenza di falda di versamento pleurico destro. All'atto del ricovero presso la nostra Clinica Pneumologica riferiva dispnea a riposo e tosse secca stizzosa. All'esame obiettivo del torace era apprezzabile uno slargamento dell'emitorace destro, con ottusità e murmure vescicolare assente a sede medio-basale. Non venivano rilevate linfadenomegalie delle principali stazioni, né epatosplenomegalia. I test di funzionalità respiratoria evidenziavano un deficit ventilatorio di tipo restrittivo di grado medio. L'esame emogasanalitico mostrava ipossiemia di grado moderato, alcalosi respiratoria compensata di grado lieve. Gli esami ematochimici mostravano un aumento della VES (ca. 35 mm/ora) ed eosinofilia con un numero di leucociti complessivamente conservato. L'RX del torace praticato all'ingresso evidenziava cospicuo versamento pleurico destro. Per la presenza di dispnea ingravescente il paziente veniva sottoposto a toracentesi evacuativa, in corso della quale venivano drenati 1100 cc di liquido di aspetto francamente lattescente. L'analisi microscopica del liquido pleurico evidenziava la presenza di chilomicroni, all'esame chimico-fisico si rilevava aumento della quota di trigliceridi (227 mg/dL) con consensuale riduzione del colesterolo ed aumento dell'LDH (858 U/L). L'esame citologico del liquido pleurico era negativo per cellule maligne, pur evidenziando materiale sierofibrinoematico, neutrofilii, e cellule mesoteliali reattive. Posta la diagnosi di chilotorace, in attesa di praticare toracosopia medica veniva istituita nutrizione parenterale ipolipidica e venivano effettuati TC total body con mezzo di contrasto ed esame PET-TC; la TC evidenziava la presenza di formazioni di verosimile significato linfonodale a sede ilare, mediastinica e periesofagea e a sede retro crurale con disomogeneità del tessuto adiposo mediastinico posteriore. In ambito addominale il reperto TC mostra-



Figura 1. Pleura associata a connettivo sub-mesoteliale infiltrato da piccoli linfociti neoplastici.

va modico versamento peritoneale, ispessimento ed imbibizione dei piani fasciali intra e retroperitoneali, con diffusa reticolazione del cellulare adiposo, associato a subcentimetriche nodulazioni linfonodali a sede celiaco-mesenterica ed in paraortica sinistra.

La presenza di chilotorace richiedeva inoltre l'esecuzione di toracosopia medica, nel cui corso vennero praticate biopsie random, pur in assenza di lesioni macroscopicamente rilevabili. In corso di toracosopia veniva posizionato drenaggio con valvola ad acqua unidirezionale tipo Bulau fino al completo svuotamento del cavo pleurico.

L'analisi anatomopatologica delle biopsie di frammenti di pleura parietale rivelava una diffusa infiltrazione pleurica da Linfoma maligno non Hodgkin a fenotipo B (CD20+) a piccoli linfociti (Figura 1).

L'esame PET realizzato a scopo stadiale, evidenziava aree di lieve incremento dell'attività metabolica con inattività del versamento pleurico destro (Figura 2).

Il paziente effettuava terapia con regime combinato Rituximab-Fludarabina, con assenza di recidiva del versamento al follow-up.

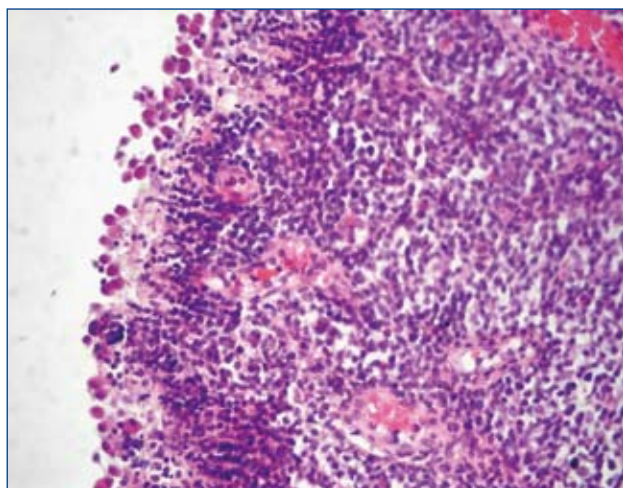


Figura 2. PET-TC. Aree di ipercaptazione del tracciante (SUV max 3.65) in corrispondenza del mediastino infero-posteriore e in sede periesofagea.

Discussione

Nel LNH il chilotorace può essere differentemente ascritto ad una rara localizzazione extranodale primitiva⁴ o secondaria della neoplasia, ad un'ostruzione dei vasi linfatici pleurici causata da linfadenopatie mediastiniche, o a compressione/lesione del dotto toracico. Nel caso clinico da noi riportato, l'assenza di una sintomatologia tipica di un linfoma B, di linfadenopatie periferiche e/o organomegalie, nonché di segni/sintomi riconducibili ad una localizzazione secondaria del tumore non hanno fatto ipotizzare, sino ai risultati dell'esame chimico-fisico e microscopico del liquido pleurico, la presenza di una malattia linfoproliferativa. La radiografia del torace non aveva evidenziato slargamenti mediastinici né la presenza di lesioni riferibili a masse di verosimile significato linfonodale, pertanto ipotizzammo che il versamento fosse riconducibile ad un pregresso evento flogistico pleuropolmonare. Benché una adeguata raccolta dell'anamnesi, l'esame obiettivo e la radiografia del torace possano condurre ad un corretto inquadramento della patologia respiratoria, ciò può non essere affatto sufficiente in pazienti con versamento pleurico da LNH. Inoltre l'esordio di LNH con versamento pleurico è infrequente⁹, anche alla luce del fatto che il chilotorace complica perlopiù linfomi in stadio avanzato¹⁰. Alla luce dei risultati dell'analisi del liquido pleurico, abbiamo successivamente considerato l'evenienza che il chilotorace fosse secondario ad una patologia tumorale. Anamnesticamente avevamo escluso altre maggiori cause, quali traumi, interventi chirurgici toracici o addominali, ferite penetranti o malformazioni/atresie note dei sistemi di drenaggio linfatico.

L'esame citologico non può essere considerato come un sostituto dell'esame biptico della pleura.

L'esame citologico del liquido pleurico non era stato dirimente, considerando tuttavia che esiste una estrema variabilità nella percentuale di positività dei versamenti dovuti a LNH e che l'esame citologico non può essere considerato come un sostituto dell'esame biptico della pleura^{9,13,14}. La presenza delle multiple nodulazioni linfonodali rilevate alla TC con mdc, che potevano essere la spia di una patologia linfoproliferativa sottostante non corrispondeva con i dati forniti dalla PET. Nel nostro caso, la PET, che per altro è ampiamente utilizzata nella stadiazione e nel follow-up dei LNH¹⁵, non evidenziava alcuna attività metabolica in corrispondenza del versamento pleurico né in corrispondenza dei multipli linfonodi toraco-addominali, eccettuata un'area di debole attività metabolica in periesofagea.

Conclusioni

L'elevato numero di diagnosi di LNH ottenuto con biopsie pleuriche suggerisce che il principale meccanismo fisiopatologico causante malattia pleurica sia il diretto coinvolgimento della sierosa da parte del tessuto linfoide neoplastico piuttosto che l'ostruzione al drenaggio linfatico⁹; queste osservazioni, formulate da Celikoglu et al., concordano con quelle di altri autori^{17,18}. Le lesioni a carico del dotto toracico e il danneggiamento della funzione di drenaggio dei linfatici sembrano essere associati prevalentemente al linfoma di Hodgkin, mentre l'infiltrazione della pleura da parte dei cloni neoplastici sarebbe tipico dei linfomi non Hodgkin^{9,16}. Nel nostro caso pur non essendo state condotte biopsie sulla formazione endotoracica PET- captante di verosimile origine linfonodale, sarebbe stato interessante giungere ad una caratterizzazione istopatologica confrontando le caratteristiche immunofenotipiche e metaboliche di questi cloni con quelle delle cellule tumorali pleuriche non PET-captanti; verosimilmente questa discordanza dei dati PET con i dati TC e biotipici riflette l'eterogeneità dei cloni cellulari di una popolazione tumorale.

Bibliografia

- 1 Sheinmel A, Roswit B, Lawrence LR. *Hodgkin's disease of the lung: roentgen appearance and therapeutic management*. Radiology 1950;54:165-79.
- 2 Das DK, Gupta SK, Ayyagari S, et al. *Pleural effusions in non-Hodgkin's lymphoma: a cytomorphologic, cytochemical and immunologic study*. Acta Cytol 1987;31:119-24.
- 3 Jenkins PF, Ward MJ, Davies P, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphatic leukaemia and the lung*. Br J Dis Chest 1981;75:22-30.
- 4 Petitjean B, Jardin F, Joly B, et al. *Pyothorax-associated lymphoma: a peculiar clinicopathologic entity derived from B cells at late stage of differentiation and with occasional aberrant dual B- and T-cell phenotype*. Am J Surg Pathol 2002;26:724-32.
- 5 Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, et al. *Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antineoplastic therapy and highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis 2005;40:1022-7.
- 6 Brimo F, Michel RP, Khetani K, et al. *Primary effusion lymphoma: A series of 4 cases and review of the literature with emphasis on cytomorphologic and immunocytochemical differential diagnosis*. Cancer Cytopathol 2007;111:224-33.
- 7 Aozasa K, Ohsawa M, Iuchi K, et al. *Artificial pneumothorax as a risk factor for development of pleural lymphoma*. Jpn J Cancer Res 1993;84:55-7.
- 8 Ascani S, Piccioli M, Poggi S, et al. *Pyothorax-associated lymphoma: description of the first two cases detected in Italy*. Ann Oncol 1997;8:1133-8.
- 9 Celikoglu F, Teirstein A, Krenllestein J, et al. *Pleural effusion in Non Hodgkin's Lymphoma*. Chest 1992;101:1357-60.
- 10 Gerstein J, Kofhal-Krause D, Fr̈uhau J, et al. *Complete remission of lymphoma-associated Chylotorax by radiotherapy of the celiac trunk and thoracic duct*. Strahlentherapie und Onkologie 2008;184:484-7.
- 11 Seriff NS, Cohen ML, Samuel P, et al. *Chylotorax: diagnosis by lipoprotein electrophoresis of serum and pleural fluid*. Thorax 1977;32:98-100.
- 12 Nair SK, Petko M, Hayward MP. *Aetiology and management of chylothorax in adults*. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:362-9.
- 13 Vega F, Padula A, Valbuena JR, et al. *Lymphomas involving the pleura a clinicopathologic study of 34 cases diagnosed by pleural biopsy*. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1497-502.
- 14 Billingham ME, Rawlinson DG, Berry PF, et al. *The cyto-diagnosis of malignant lymphomas and Hodgkin's disease in cerebrospinal, pleural and ascitic fluids*. Acta Cytol 1975;19:547-56.
- 15 Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, et al. *Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL)*. Cancer Biother Radiopharm 2001;16:297-304.
- 16 Das DK, Path FRC. *Serous effusions in malignant lymphomas: a review*. Diagnostic Cytopathology 2006;34:335-47.
- 17 Weick JK, Kiely JM, Harrison EG, et al. *Pleural effusion in lymphoma*. Cancer 1973;31:848-53.
- 18 Xaubet A, Diuemenjo MC, Masin A, et al. *Characteristics and prognostic value of pleural effusions in non-Hodgkin's lymphomas*. Eur J Respir Dis 1985;66:135-40.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

TEST ECM FAD

Autoapprendimento senza tutoraggio

Tempo previsto per l'apprendimento: 1 ora = 1 credito

VERIFICA DI AUTOAPPRENDIMENTO

- 1) **In quali sedi si presenta più frequentemente un LNH extranodale?**
 - a. ossa
 - b. pleura
 - c. polmone
 - d. tratto gastro-enterico

- 2) **Quali patologie pleuriche benigne sono state riportate in letteratura come associate all'insorgenza di LNH?**
 - a. pneumotorace spontaneo
 - b. pitorace
 - c. versamento pleurico trasudativo
 - d. pleurite associata a patologie del connettivo

- 3) **Quale meccanismo fisiopatologico descrive meglio il comportamento dei linfomi NH a livello pleurico?**
 - a. lesione del dotto toracico
 - b. infiltrazione della pleura
 - c. danno a carico dei linfatici
 - d. compressione del dotto toracico

- 4) **Quale metodica rappresenta il gold standard nella diagnosi di linfoma a prevalente coinvolgimento pleurico?**
 - a. Rx torace
 - b. Tc torace ad alta risoluzione
 - c. biopsia pleurica
 - d. esame citologico del liquido pleurico

- 5) **Che percentuale di pazienti affetti da LNH presenta un interessamento pleurico?**
 - a. 2%
 - b. 61%
 - c. 43%
 - d. 16%