



ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR PARA EL DIAGNÓSTICO DEL MESOTELIOMA MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF MESOTHELIOMA

Marta Capilla Díez¹, Paula Bayo Juanas², María Lorena Navas Gómez³, Manuel Baladrón Segura³, María Miguel Lucero Salaverry², Sara Anabel Díaz Villareal².

¹Facultativo Especialista. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

²MIR. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

³FIR. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Recibido: 31/08/2024
Aceptado: 02/09/2024

Correspondencia: mcapilladiez@saludcastillayleon.es
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.52-58>

RESUMEN El mesotelioma pleural es un tumor poco frecuente, que representa menos del 2% de todas las neoplasias malignas. Una de sus principales manifestaciones clínicas es el derrame pleural secundario, lo que plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores más frecuentes, como son el de origen pulmonar o mamario. Se presenta un caso de una mujer de mediana edad que requiere toracocentesis diagnóstica tras la situación de empeoramiento general y disnea ante pequeños esfuerzos que presenta desde hace más de 1 mes. Al realizar el análisis del líquido pleural destaca el hallazgo de clúster celulares de mediano-gran tamaño, multinucleares, vacuolados que forman acúmulos. Este hallazgo favorece la ampliación de diferentes estudios anatomopatológicos y radiológicos realizados a la paciente orientando a una sospecha de neoplasia renal y pleural izquierda. Al mes siguiente se realiza otra toracocentesis tras la presencia de derrame pleural derecho, observándose de nuevo al microscopio el mismo componente celular previo. Se realiza un estudio inmunohistoquímico que se complementa con una biopsia a la que se realiza bloque celular. Finalmente se logra gracias un trabajo multidisciplinar, diagnosticar a la paciente de mesotelioma pleural maligno de morfología epitelioides.

ABSTRACT Pleural mesothelioma is a rare tumor, representing less than 2% of all malignant neoplasms. One of its main clinical manifestations is secondary pleural effusion, which raises the differential diagnosis with other more frequent tumors, such as those of pulmonary or breast origin. We present the case of a middle-aged woman who required diagnostic thoracentesis after the general worsening and dyspnea with slight exertion that she had been experiencing for more than 1 month. When analyzing the pleural fluid, the finding of medium-large, multinuclear, vacuolated cell clusters that form accumulations was notable. This finding favors the extension of different anatomopathological and radiological studies performed on the patient, leading to a suspicion of renal and left pleural neoplasia. The following month, another thoracentesis was performed after the presence of right pleural effusion, and the same previous cellular component was observed again under the microscope. An immunohistochemical study is performed, which is complemented by a biopsy from which a cell block is performed. Finally, thanks to multidisciplinary work, the patient is diagnosed with malignant pleural mesothelioma of epithelioid morphology.

PALABRAS CLAVE: mesotelioma, derrame pleural, clúster, toracocentesis

KEYWORDS: mesothelioma, pleural effusion, cluster, thoracentesis

1. INTRODUCCIÓN

El mesotelioma es la tercera causa de tumor de origen pulmonar, tras los de origen mamario y pulmonar. La prevalencia de derrame pleural maligno secundario a neoplasias supone entre el 15-35% de todos los derrames pleurales. Este derrame presenta características de exudado (42-77%), principalmente en pacientes mayores de 60 años. Se deben realizar toracocentesis diagnósticas o evacuadoras, tanto para esclarecer su procedencia como para fines terapéuticos.

2. HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 67 años remitida desde Atención Primaria a Urgencias hospitalarias por disnea de moderados esfuerzos durante más de un mes de evolución progresando a mínimos esfuerzos, sin proceso respiratorio previo, sin fiebre documentada, sin aumento de tensión arterial, sin edemas maleolares ni pérdida de peso. Se remite para valoración, por imposibilidad de adelantar la cita con el servicio de Cardiología y un empeoramiento del estado general. Exfumadora de 10-12 cigarrillos/día durante 37 años, $(0.5 \times 37/20) = IAP=0.93$.

Como antecedentes personales muestra alergia a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), lumbalgia, obesidad (IMC de 31.2), síndrome vertiginoso y abuso de tabaco.

Tratamientos previos: Alprazolam 0.25 mg, Tramadol 37.5 mg - Paracetamol 325 mg, Etoricoxib 30 mg, Dexametopropeno 25 mg, Paracetamol 1000 mg, Pitavastatina 2 mg, Ramipril 10 mg.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza radiografía de tórax donde se aprecia derrame pleural mas atelectasia en hemitórax izquierdo con desviación de estructuras mediastínicas y opacidad pulmonar en el lóbulo superior izquierdo (LSI). Se realiza toracocentesis e ingresa.

En el laboratorio se recibe un líquido pleural de aspecto anaranjado turbio. Tras procesarlo obtenemos los resultados siguientes:

- Bioquímica: Glucosa 112 mg/dl, Proteínas 4,8 mg/dl ($>3\text{mg/dl}$), LDH 151 U/L ($>171\text{ U/L}$), Albúmina 2.8 g/dl, ADA 26 U/L, pH 7.54; siendo los resultados compatibles con exudado.
- Recuento celular: Hematíes 9.900/ μl , Leucocitos 412/ μl con un predominio del 59% de mononucleares.
- Citometría de flujo: Células alta fluorescencia (HF) 41/ μl (10%).

Al microscopio óptico, con cámara Fuchs-Rosenthal y tinción panóptica rápida o Diff Quick, se aprecian clústers de células de mediano-gran tamaño, multinucleadas y vacuoladas, formando acúmulos. **Figura 1. Figura 2.**

En este punto se decide recomendar estudio anatomopatológico. Se realiza una extensión citológica, obtenida de la cámara de citología líquida, teñida con Papanicolau y se obtiene un bloque celular de Hematoxilina-eosina (HE). Se observa un frotis hipocelular con fondo con componente linfoide de aspecto polimorfo discreto, macrófagos y grupos de células mesoteliales dispersas y en placas, algunas con cambios reactivos, formando pequeñas estructuras de aspecto papilar. Se informa como células mesoteliales reactivas con estudio inmunohistoquímico (IH): CK7, CK20, CDX2, Estrógenos, GATA-3, TTF-1, p40 negativos; WT-1 y calretinina positivos.

En el TC toraco-abdominal programado tras drenaje completo, se observan nódulos pulmonares y una lesión renal derecha, que plantean sospecha tumoral pleural izquierda y neoplasia renal.

Un mes después, la paciente acude de nuevo a Urgencias por dificultad respiratoria e ingresa en el servicio de Neumología con diagnóstico de derrame pleural izquierdo. Se envía otra muestra de líquido pleural de aspecto amarillento claro para su análisis en el laboratorio.

Se obtienen los siguientes resultados:

- Bioquímica: Glucosa 111 mg/dL, Proteínas 4,6 mg/dL (>3mg/dL), LDH 111 U/L (>171 U/L), Albúmina 2,6 g/dL, resultados compatibles con exudado.
- Recuento celular: Hematíes 1024/ μ L, Leucocitos 424/ μ L con un predominio del 59% de Mononucleares.
- Citometría de flujo: células alta fluorescencia 58/ μ L (13.7%).

Se vuelve a enviar muestra a Anatomía Patológica y en la cámara de citología líquida teñida con Papanicolau y en el bloque celular de HE, se observa el mismo componente celular previo. Se informa como células mesoteliales reactivas con estudio IH: TTF-1, Ber-EP4 negativos y WT-1 positivo.

En un nuevo TC toraco-abdominal con contraste, se observa la desaparición del derrame pleural masivo, con persistencia de zonas de engrosamiento nodular, más acusado a nivel de la pleura diafragmática. En el pulmón izquierdo reexpandido se identifica una lesión nodular, adenopatías mediastínicas inespecíficas y otro nódulo en el segmento 6 de lóbulo inferior derecho. En la exploración abdominal destaca la existencia de una masa sólida situada en el polo inferior del riñón derecho. En el marco óseo visualizado no se observan alteraciones. Finalmente, se informa una masa renal derecha y engrosamiento pleural nodular izquierdo que sugiere malignidad.

Ante este hallazgo se programa biopsia y se vuelve a remitir muestra a Anatomía Patológica. Los cortes histológicos examinados muestran fragmentos de tejido fibroadiposo, músculo esquelético y pleural que presentan focalmente en superficie una proliferación papilar de células epitelioides con nidos sólidos, túbulos y cordones en profundidad de bordes infiltrativos. Está constituida por células de hábito epitelioides de citoplasmas poligonales amplios, eosinófilos y núcleos ovalados e irregulares, con moderada anisocariosis, elevada relación núcleo/citoplasma, hiper cromáticos, o de cromatina vesiculosa y con ocasional nucleolo. Score atipia nuclear: 2 (moderada). Hay un índice mitótico moderado (6 mitosis /2 mm²). Score índice mitótico: 3 (alto). El grado nuclear es 2 (2+3= 5). No se identifica necrosis. Dichas células neoplásicas se localizan en el seno de un estroma con ligera reacción desmoplásica y cambios mixoides. En uno de los fragmentos se observan algunos espacios alveolares.

Figura 3.

Estudio IH: TTF-1, PAX-8, p40 negativos y Calretinina, CK5/6, WT-1, D2-40 positivos. Índice de proliferación celular cuantificado mediante Ki67 del 15% y pérdida de expresión de BAP-1.

Todo ello siendo compatible con mesotelioma pleural maligno. **Figura 4.**

4. EVOLUCIÓN

A pesar del mal pronóstico debido a la extensión tumoral metastásica en el riñón, la paciente comienza tratamiento por parte de oncología con quimioterapia con esquema Cisplatino/Permetrexed según recomendación de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2022. Ante la aparición de vómitos como efecto secundario, se pauta Netupitant/Palonosetron.

La paciente presentó una reacción infusional en la administración de la sexta dosis. Posteriormente se confirmó reacción alérgica a cisplatino, por lo que se cambió a Nivolumab 360 mg iv/21d. A todo ello, se suman los ingresos hospitalarios reiterados por infecciones de repetición.

Un año después, en el seguimiento, el TC muestra estabilización de la lesión neoplásica pleural. Sin embargo, en el siguiente control al año, el TC presenta un mayor engrosamiento pleural izquierdo, junto con aumento del tamaño de las adenopatías mediastínicas y aparición de derrame pleural derecho; además de evidenciar nuevas lesiones óseas esclerosas, compatibles con imágenes de metástasis óseas.

Por todo ello, según las guías actuales, había escasas opciones terapéuticas. Al excluir por toxicidad el Cisplatino, la opción más viable es el tratamiento con Pemetrexed, o bien usar Vinorelbina o Gemcitabina, aunque presentan peores resultados. Como conclusión, se debe reiniciar tratamiento con Pemetrexed.

5. DIAGNÓSTICO

Mesotelioma pleural maligno, de morfología epitelioide, con grado histológico bajo, irreseccable. Carcinoma células renales metastásico.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El derrame pleural es una entidad clínica frecuente en distintas neoplasias, siendo en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad. El estudio de este líquido es de especial importancia a la hora de descartar malignidad; para ello, es relevante destacar el papel de los servicios de Análisis Clínicos de todos los hospitales.

La citometría de flujo es el método automatizado de apoyo al recuento manual “gold standard” en la diferenciación de poblaciones celulares. A su vez, informa el porcentaje de alta fluorescencia, lo que alerta a los profesionales del laboratorio de Análisis Clínicos para realizar una tinción rápida que permita descartar la presencia de células atípicas.

Aunque existen discrepancias en cuanto a los puntos de corte, los últimos estudios recomiendan un valor de HF/ $\mu\text{L} \geq 17$ o entre 2,1-7,9% HF, como posible indicador de malignidad que deberá investigarse. Puesto que dentro de las HF se incluyen células benignas, reactivas y neoplásicas, para aumentar la especificidad diagnóstica se debe realizar confirmación por citología anatomopatológica. **Tabla 1.**

En estos casos, los especialistas de Anatomía Patológica son fundamentales para filiar la procedencia del derrame pleural.

El principal diagnóstico diferencial del derrame pleural como manifestación de un mesotelioma pleural epitelioide es el carcinoma metastásico. Para facilitar este diagnóstico, se usa un panel constituido por varias tinciones IH, en concreto un mínimo de dos marcadores mesoteliales y dos de carcinoma.

La positividad de dos o más tinciones de diferenciación mesotelial (WT-1, CK5/6 Calretinina y D2-40), junto con la negatividad de dos o más marcadores de carcinoma (TTF-1, p40 y PAX-8) orientan el juicio diagnóstico a un origen mesotelial, como primera opción un mesotelioma pleural.

La negatividad para TTF-1, descartaría un adenocarcinoma pulmonar, y la negatividad de p40 descartaría el carcinoma escamoso. Además, PAX-8 negativo ayuda a descartar un carcinoma metastásico de origen ginecológico principalmente. En conjunto, TTF-1 y PAX-8 negativos descartan el carcinoma metastásico de origen tiroideo.

En adición, la pérdida de expresión de la proteína BAP-1 (estudiada por técnicas de IH) ayuda a confirmar la presencia de malignidad y descartar la presencia de una proliferación mesotelial reactiva.

Destacamos la importancia de la participación de un equipo multidisciplinar como la base para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

7. ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

No existe conflicto de intereses.

PUNTOS DESTACADOS

La presencia de clúster celulares en los diferentes líquidos biológicos observados al microscopio debe ser informada debido a la importancia del posible origen celular. Por ello es importante la colaboración del Laboratorio clínico para obtener un diagnóstico correcto.

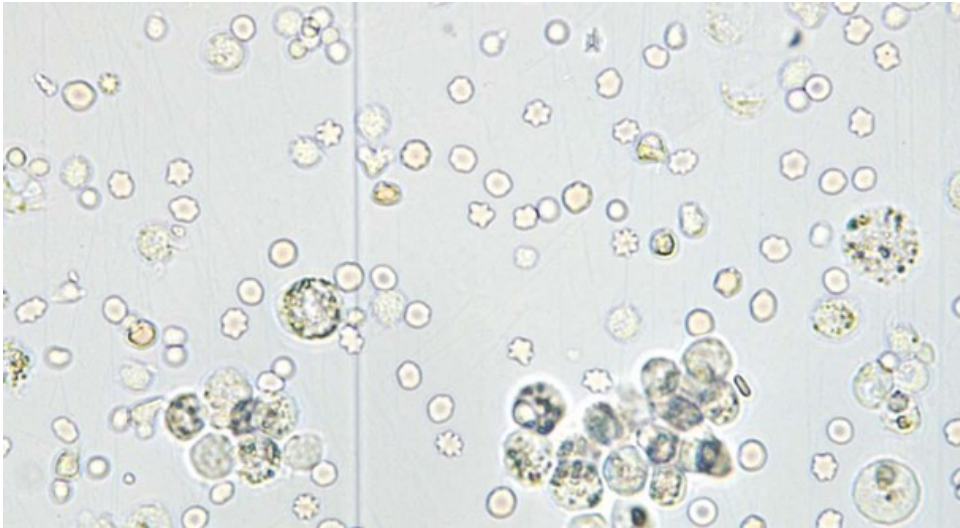
IMÁGENES

Figura 1. En la imagen se observan clústers de células junto con abundantes hematíes y algunos leucocitos en cámara de Fuchs-Rosenthal con microscopio óptico a 40x.

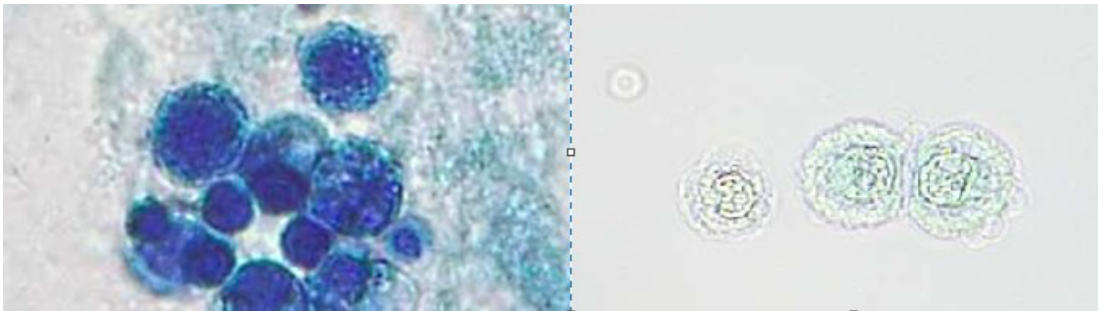


Figura 2. Clúster de células con núcleos aumentados con tinción en el microscopio óptico.

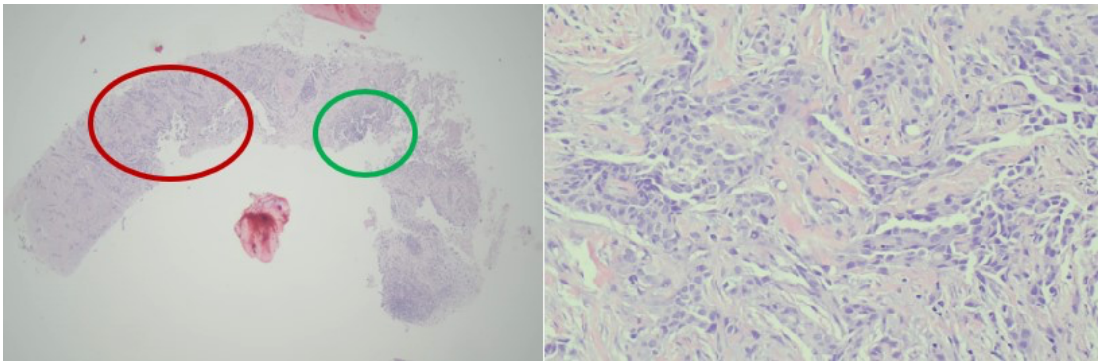


Figura 3. Biopsia con Hematoxilina 2.5x. A la izquierda se observa en rojo la zona con proliferación tumoral y en verde la zona de epitelio respiratorio normal. A la derecha, a mayor aumento (10x), la zona de proliferación tumoral.

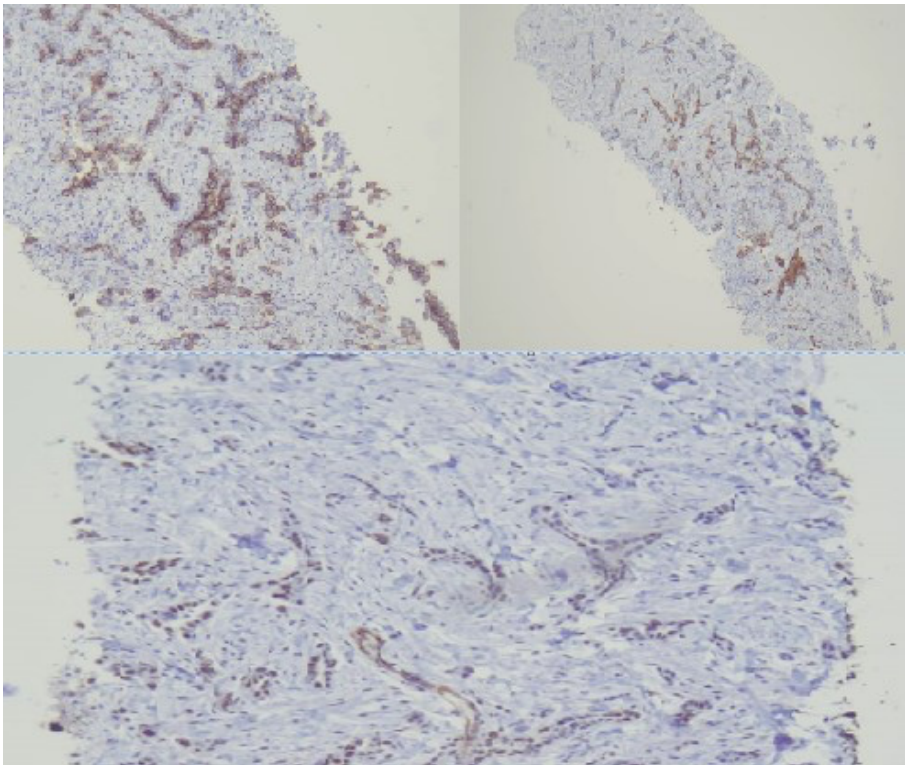


Figura 4. Biopsia con tinciones de diferenciación mesotelial. Imagen superior izquierda: anticuerpo monoclonal D2-40 positiva. Imagen superior derecha: proteína Calretinina positiva. Imagen inferior: factor de transcripción WT-1 positivo.

Autor (año)	Analizador	Punto de corte HF-BF		Sensibilidad		Especificidad	
		HF-BF %: no calculado	HF-BF/ μ L: ≥ 17				
Wong-Arteta et al. (2019)	Sysmex XN-350	HF-BF %: no calculado	HF-BF/ μ L: ≥ 17	-	91%	-	79%
Rastogi et al. (2019)	Sysmex XN-1000	HF-BF %: 4,05	HF-BF/ μ L: > 17	62,5%	70,8%	71,3%	66,2%
Wu w et al. (2019)	Sysmex XN-9000	HF-BF %: 5,06	HF-BF/ μ L: 29,5	81,5%	71,4%	71,3%	61,8%

Tabla 1. Estudios con recomendaciones para informar células de alta fluorescencia en HF/ μ L y %HF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrera M, Ruiz M, Caro A, Luis B. Estudio de células de alta fluorescencia en líquidos biológicos para el cribado de patología tumoral, Curso de formación continuada: Actualizaciones en el laboratorio clínico, AEBM-ML, Tema 5, 2023-2024, 1-17.
2. Rastogi L, Dass J, Arya V, Kotwal J. Evaluation of highfluorescence body fluid (HF-BF) parameter as a screening tool of malignancy in body fluids, Indian J Pathol Microbiol. 2019, 62(4):572-577.
3. WongArteta J, Gil-Rodríguez E, Cabezón-Vicente R, Bereciartua-Urbieta E, Bujanda L. High fluorescence cell count in pleural fluids for malignant effusion screening, Clin Chim Acta. 2019; 499:115-117.
4. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, Husain AN et al. WHO Classification of Tumors of the Pleura and Pericardium since the 2015, J Oncol torácico. 2022; 17(5):608-622.
5. Ensani F, Nematizadeh F, Irvanlou G. Accuracy of immunohistochemistry in evaluation of malignant pleural and peritoneal effusions, Pol J Pathol. 2011; 2: 95-100.
6. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data, Histopathology. 2006; 48(3):223-32.
7. Capilla DB, Schulte JJ, Husain AN, Krausz T, Application of immunohistochemistry in the diagnosis and treatment of malignant mesothelioma, Transl Lung Cancer Res. 2020; 9(1): S3-S27.
8. Sandeck HP, Røe OD, Kjærheim K, Willén H, Larsson E. Re-evaluation of histological diagnoses of malignant mesothelioma by immunohistochemistry, Diagnostic Pathology. 2010, 5:47.