

Plevralni, abdominalni in perikardialni limfocitni izliv

Pleural, abdominal, and pericardial lymphocytic effusion

Kloboves Prevodnik Veronika^{1,2}, Ledinek Živa^{2,3},
Rode Aleš¹, Gašljevič Gorana^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za citopatologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska Ulica 8, 2000 Maribor

³Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za patologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.

E-mail: VKloboves@onko-i.si

Poslano / Received: 2.4.2025

Sprejeto / Accepted: 16.4.2025

doi:10.25670/oi2025-002on

IZVLEČEK

Limfocitni izliv je zaplet različnih bolezni. Malignomi in tuberkuloza sta najpogostejši vzrok za večino limfocitnih izlivov. Limfociti v izlivu so lahko reaktivni ali neoplastični. Reaktivni limfocitni izliv nastane zaradi vnetij, sistemskih ali avtoimunskih bolezni, karcinoze ali drugih redkih vzrokov. Maligni limfocitni izliv najpogosteje nastane pri bolnikih z napredovalimi nodalnimi in ektranodalnimi limfomi, ki so se razširili v plevralni, perikardialni ali abdominalni prostor. Zelo redko nastane zaradi limfomov, ki vzniknejo na seroznih površinah. Diagnozo limfoma v izlivu postavimo na podlagi kliničnih podatkov, mikroskopske slike in dodatnih imunofenotipskih ter molekularnih preiskav. V skladu z mednarodnimi smernicami limfoproliferativne bolezni v izlivih razdelimo v pet diagnostičnih kategorij: nediagnostično, benigno, atipične celice neopredeljene, sumljivo za malignom in maligno.

Ključne besede: limfocitni izliv, limfom, citopatološka diagnostika, imunofenotipizacija s pretočnim citometrom

ABSTRACT

Lymphocytic effusion is a complication of several diseases. The main causes of most lymphocytic effusions are malignomas and tuberculosis. Lymphocytes in effusion can be reactive or neoplastic. Reactive lymphocytic effusion develops due to inflammation, systemic and autoimmune diseases, carcinosis, and other rare causes. Malignant lymphocytic effusions are mostly found in patients during the progression of nodal and extranodal lymphomas to the pleural, pericardial or abdominal cavity while effusions caused by lymphomas evolving from serous surfaces are very rare. Cytopathological diagnostic of lymphomas in effusions is based on clinical, morphological, immunophenotypic and molecular features of the disease. According to the international guideline we categorize lymphoproliferative diseases in effusions in five categories: nondiagnostic, benign, atypical cells of undetermined significance, suspicious for malignancy and malignant.

Keywords: lymphocytic effusion, lymphoma, cytopathological diagnostics, flow cytometric immunophenotyping

UVOD

Limfocitni izliv je eksudat, v katerem je med belimi krvnimi celicami (nevtrofilci, monociti, limfociti, eozinofilci, bazofilci) več kot 50 % limfocitov. Tuberkuloza in malignomi so vzrok večine limfocitnih izlivov (1,2).

Limfociti v limfocitnem izlivu so lahko reaktivni ali neoplastični. Reaktivne limfocite najdemo v vseh limfocitnih izlivih, neoplastične pa le v izlivih, ki nastanejo zaradi limfomov. Reaktivni limfociti so nekoliko večji od zrelih, imajo pičlo, bazofilno citoplazmo ter okrogla ali ovalna jedra s fino zrnatim kromatinom. Jedrna membrana je lahko gladka ali iregularna (Slika 1).

Običajno predstavljajo monomorfno populacijo celic, ki so zelo podobne drobnim limfomskim celicam, zato le z mikroskopskim pregledom ne moremo ločiti, ali gre za reaktivne ali neoplastične limfocite. Zelo redko so reaktivni limfociti v izlivu polimorfni. Za razlikovanje med reaktivnimi in neoplastičnimi limfociti so zato potrebne imunofenotipske in molekularne analize. Največ se uporablja imunofenotipizacija s pretočnim citometrom. V reaktivnih limfocitnih izlivih prevladujejo limfociti T (80–100 %), ki izražajo CD3, CD5, CD7, CD2 ter CD4 ali CD8 in predstavljajo monomorfno populacijo celic. Limfociti B so običajno maloštevilni, izražajo CD19, CD20, so politipični in v primerjavi z limfociti T bolj polimorfni (2,3). Imunofenotipske analize s pretočnim ci-

tometrom niso indicirane pri vseh bolnikih z limfocitnim izlivom, predvsem zaradi cene in dostopnosti preiskave. Indicirane so pri bolnikih s ponavljajočim se limfocitnim izlivom, kjer vzroka za izliv ni bilo mogoče opredeliti, bolnikih s kliničnim ali mikroskopskim sumom na limfom in bolnikih, ki se že zdravijo zaradi limfoma. Podobno velja za molekularne analize. Indicirane so v primerih, ko klonalnosti limfocitov s pretočnim citometrom ni možno opredeliti ali če je treba določiti specifične molekularne označevalce, ki so pomembni za prognozo in načrtovanje zdravljenja.

Limfocitni izliv je lahko reaktivne ali maligne narave. Reaktivni limfocitni izlivi nastanejo zaradi tuberkuloze, virusnih ali glivičnih infekcij, sarkoidoze, avtoimunskih (revmatoidni artritis) ali sistemskih bolezni (srčno popuščanje, odpoved ledvic, jetrna ciroza), toksičnih učinkov zdravljenja (dasatinib, radioterapija) ter neoplastičnih ali drugih redkih vzrokov (po poškodbi srca (*angl. post cardiac injury syndrome*), operaciji obkoda koronarnih arterij, hilotoraksu, sindromu rumenih nohtov (*angl. yellow nail syndrome*) (1-3). Reaktivni limfocitni izlivi so lahko tudi prvi znak razvoja malignomov, predvsem karcinomov, kjer so karcinomske celice v izlivu lahko maloštevilne ali pa jih sploh ni. Zato je pri bolnikih s kliničnim sumom na karcinoma smiselno pregledati več zaporednih vzorcev izliva (3).

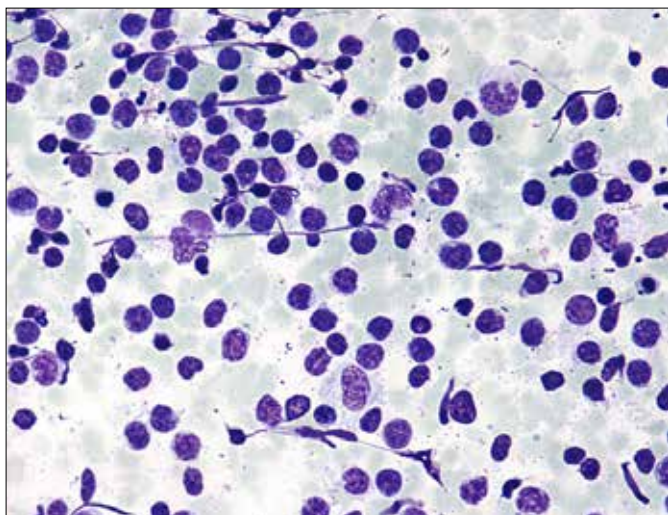
Maligni limfocitni izlivi nastanejo pri bolnikih z napredovalimi limfomi, kjer so limfomske celice pomešane z reaktivnimi limfociti, lahko pa tudi z drugimi imunskimi celicami in vnetnimi (Slika 2). Zelo redko je maligni limfocitni izliv prvi znak bolezni, kjer gre lahko za napredovali limfom ali pa izjemno redko za primarni limfom, ki vznikne na seroznih površinah. Maligni limfocitni izlivi predstavljajo več kot 10–15 % vseh malignih izlivov in so najpogostejši razlog za maligne izlive pri otrocih. Izlivi v plevralni prostor so veliko pogostejši od abdominalnih ali perikardialnih izlivov (2,3).

Limfomi so zapletene in raznolike maligne bolezni, ki se med seboj razlikujejo po klinični sliki in poteku bolezni ter po morfoloških, imunofenotipskih in molekularnih lastnostih limfomskih celic. Zaradi novih spoznanj na tem področju so klasifikacije in diagnostični kriteriji, ki jih uporabljamo za postavitev histopatološke diagnoze limfoma, vse bolj zapleteni (5,6.). Za postavitev histopatološke diagnoze limfoma so zato poleg kliničnih podatkov potrebne obsežne imunohistokemične,

pretočno citometrične in po potrebi tudi molekularne preiskave. Ker se citopatološka preiskava v limfomski diagnostiki uporablja predvsem v sekundarni limfomski diagnostiki (opredelitev stadija, spremljanje uspehov zdravljenja, potrditve ponovitve limfoma in določanje prediktivnih dejavnikov), nam za postavitev diagnoze limfoma v izlivih praviloma zadoščajo omejene imunofenotipske in po potrebi tudi molekularne preiskave. Je pa citopatološka preiskava plevralnega izliva metoda izbora v diagnostiki primarnih plevralnih oz. efuzijskih limfomov. Poleg tega je za postavitev diagnoze limfomov v izlivih potrebno poznavanje osnovnih principov histopatološke klasifikacije limfoidnih neoplazem, značilnosti limfomov in kako pogosto posamezne histološke tipe limfomov srečamo v izlivih.

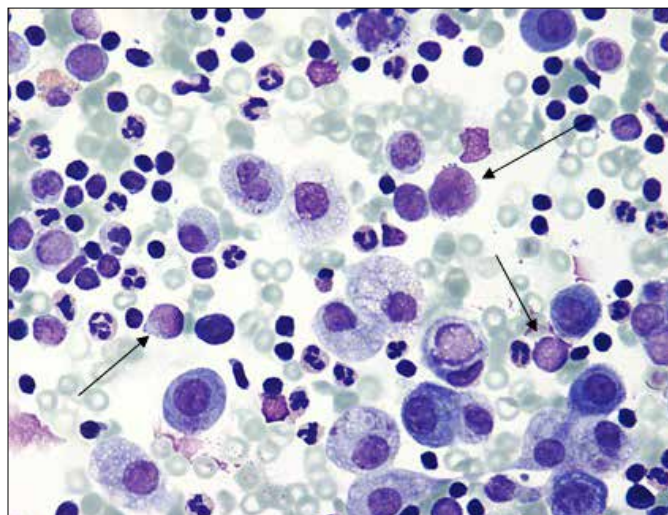
V skladu z veljavnimi histopatološkimi klasifikacijami limfome v grobem razdelimo na neoplazme, ki nastanejo iz zarodnih celic v kostnem mozgu ali v timusu (progenitorske neoplazme, kamor sodita limfoblastni limfom in levkemija), ter zrele neoplazme, ki vzniknejo v perifernih limfatičnih organih (bezgavke, tonzile, vranica, jetra, Peyerjeve plošče, področja s kroničnim vnetjem ...). Na podlagi celičnega izvora jih še naprej razdelimo na B-celične, T-celične ali NK-celične, glede na velikost celic na drobnocelične in velikocelične ter glede na mesto izvora na nodalne in ekstranodalne. Nodalni limfomi vzniknejo v bezgavkah, ekstranodalni pa v sekundarnih limfatičnih organih (kostni mozeg, tonzile, vranica, jetra, timus, Peyerjeve plošče in druga limfatična tkiva, ki jih normalno najdemo v votlih in solidnih organih) ali v tkivih s kroničnim limfocitnim vnetnim infiltratom, ki nastane zaradi vnetja, avtoimunih bolezni ali drugih vzrokov (ščitnica, žleze slinavke, želodčna sluznica ...). Limfome lahko najdemo tudi v krvi in telesnih tekočinah (plevralni, perikardialni in abdominalni izlivi, likvor, steklovina, prekatna vodica, psevdocieste, urin ...). Prisotnost limfomskih celic v krvi lahko govori za levkemijo ali levkemizacijo limfoma. O levkemiji govorimo takrat, kadar je prisotnost limfomskih celic v krvi značilna za določen tip limfoma (npr. kronična limfocitna levkemija B, limfoblastna levkemija ...) in o levkemizaciji, kadar limfomske celice v krvi najdemo le pri posameznih bolnikih (limfom plašnih celic, folikularni limfom, difuzni velikocelični limfom B, anaplastični velikocelični limfom T ...). Limfome lahko razdelimo tudi glede na klinični potek bolezni na indolentne (počasi napredujoče) in agresivne (hitro napredujoče). Indolentni limfomi so praviloma sestavljeni iz

Slika 1: Citološka mikroskopska slika reaktivnih limfocitov v izlivu (Giemsa, 40x).



Slike so last avtorja prispevka.

Slika 2: Citološka morfološka slika malignih limfocitov pri limfomu, kjer so limfomske celice slabo vidne (puščice) in pomešane z reaktivnimi limfociti, monociti, makrofagi, granulociti in mezotelijskimi celicami (Giemsa, 40x).



Slike so last avtorja prispevka.

malih, monomorfnih limfomskih celic, agresivni limfomi pa iz velikih limfomskih celic (4,5).

V primarni diagnostiki limfomov se citopatološka preiskava uporablja za razlikovanje med reaktivnimi in neoplastičnimi limfocitnimi proliferacijami in za izbor bezgavke ali tkiva, ki je najprimernejše za biopsijo in histopatološko preiskavo. Citopatološka preiskava je metoda izbora diagnostike primarnih limfomov, ki jih najdemo v telesnih tekočinah, med katere sodijo tudi izlivi. V teh primerih je poleg morfološke analize vzorca treba opraviti vse zahtevane imunofenotipske in molekularne preiskave, ki so potrebne za postavitve diagnoze, kar bo osnova za načrtovanje specifičnega onkološkega zdravljenja. Zato je celoten vzorec izliva ali druge telesne tekočine treba poslati v ustanovo, ki je opremljena in usposobljena za diagnostiko primarnih limfomov v telesnih tekočinah.

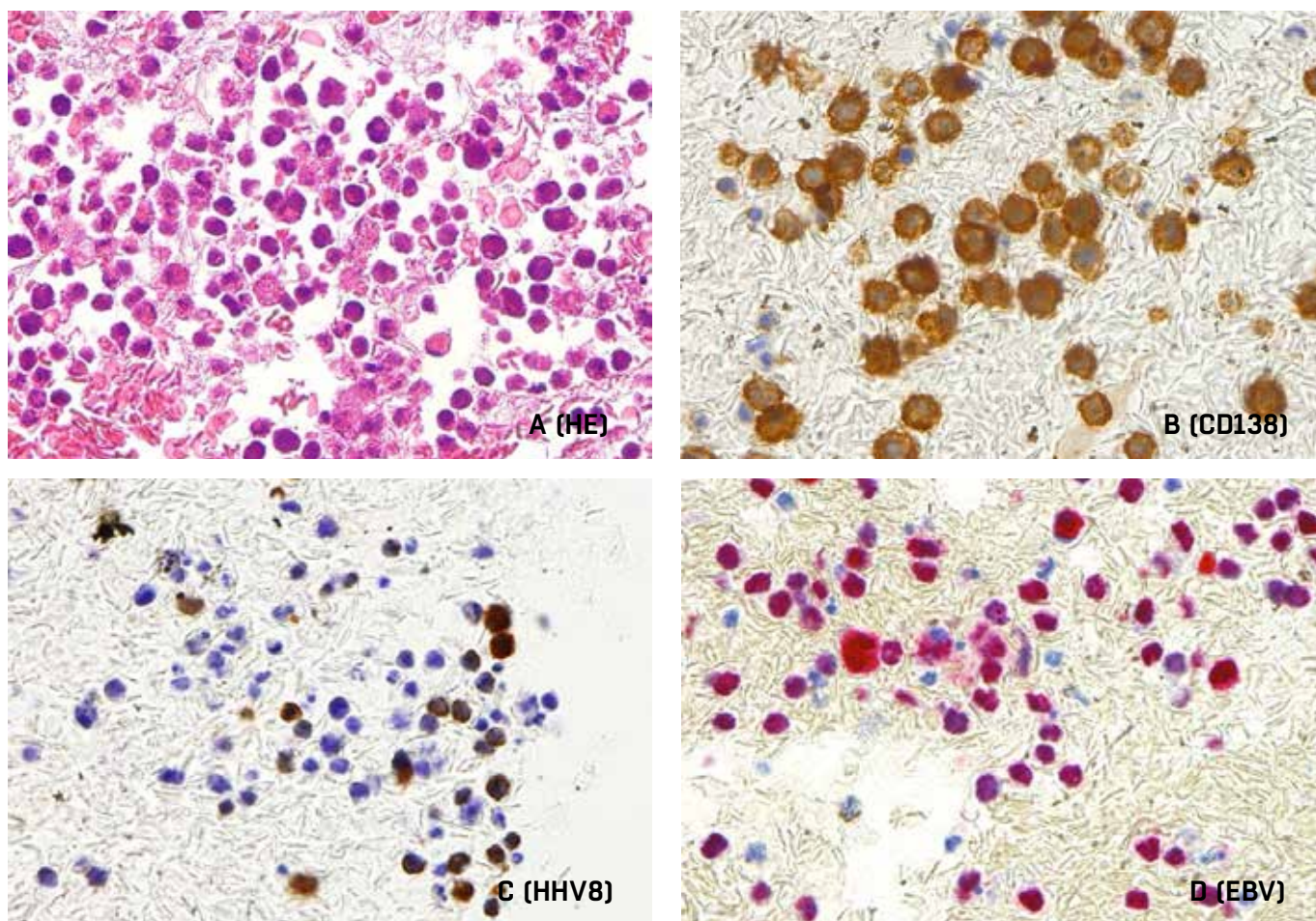
PRIMARNI LIMFOMI V IZLIVIH

Primarni limfom v plevralnem, perikardialnem in/ali abdominalnem izlivu je redka, agresivna oblika velikoceličnega limfoma B. Edini znak bolezni je izliv (eksudat). Bezgavke in sekundarni limfatični organi niso prizadeti. Prav tako tumorske mase ali organomegalije s kliničnimi preiskavami ni možno najti. Izjemoma

je lahko prisotna tumorska masa v steni telesnih votlin. Kljub agresivnemu sistemskemu zdravljenju je prognoza bolezni slaba.

V literaturi so opisni trije različni primarni limfomi v izlivih: i) primarni efuzijski limfom (*angl. primary effusion lymphomas, PEL*), ii) velikocelični limfom B, povezan s kroničnimi izlivi, ter iii) velikocelični limfom B, povezan s kroničnim pitoraksom. Večina bolnikov s PEL je imunokompromitiranih zaradi infekcije z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (*angl. human immunodeficiency virus, HIV*) ali imunosupresivne terapije zaradi transplantacije solidnih organov. Za PEL so značilne velike imunoblastne, plazmablastne ali anaplastične limfomske celice (Slika 3), ki imajo značilnosti terminalno diferenciranih postgerminalnih celic B (CD45-/+ , CD19- , CD20- , CD79a- , PAX5- , CD138+ , CD38+ , CD30+/- , EMA+ , MUM-1+ , HLADR+ , površinske lahke verige niso izražene), so KSHV/HHV8 (*angl. Kaposi's sarcoma herpesvirus/Human herpesvirus 8*) in EBV (*angl. Epstein-Barr virus*) pozitivne; IgH kaže somatske hipermutacije. V 30 % primerov je opisana tudi koekspresija T-celičnih antigenov, predvsem CD3. Zato je v diferencialni diagnozi treba izključiti anaplastični velikocelični limfom T, ki se je razširil v plevralni, perikardialni ali abdominalni prostor. Nastanek limfoma je povezan z infekcijo s KSHV/HHV8, ki jo pogosto spremlja koinfekcija z EBV. Limfom ima izrazito slabo prognozo

Slika 3: Primarni efuzijski limfom (PEL).



A: Limfomske celice v celičnem bloku, pobarvane s hematoksilinom in eozinom (HE), 40x.

B: Imunohistokemični prikaz izražanja CD138, 40x.

C: Imunohistokemični prikaz okužbe s KSHV/HHV8, 40x.

D: Prikaz okužbe z EBV z metodo in situ hibridizacije EBER, 40x.

Mikroskopske slike PEL je za objavo prispevka prispeval dr. John Goodlad, hematopatolog, z Univerze v Edinburgu na Škotskem.

(4,6,7). V Sloveniji je PEL izredno redka bolezen, ker je število bolnikov s HIV majhno. Zaradi selitve prebivalcev s KSHV/HHV8 in HIV endemskih področij v Evropo in naraščajočega števila transplantacij lahko pričakujemo, da se bo incidenca PEL tudi v Sloveniji sčasoma povečala.

Velikocelični limfom B, povezan s kroničnimi izlivmi, se pojavlja pri bolnikih, ki niso imunokompromitirani in imajo kronične izlive zaradi kroničnega srčnega popuščanja, odpovedi ledvic, hipoalbuminemije ali odpovedi jeter. Nastanek limfoma ni povezan z infekcijo s KSHV/HHV8, redko je prisotna infekcija z EBV, praviloma pri imunodeficientnih pacientih. Gre za redko bolezen, ki se pojavi predvsem pri starejših moških. Limfomske celice imajo centroblastno, imunoblastno ali anaplastično morfolologijo, izražajo označevalce celic B (CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+). Prognoza je nekoliko boljša kot pri bolnikih s PEL (4,6,7).

Velikocelični limfom B, povezan s kroničnim piotoraksom, je zelo redka bolezen. Opisani so le posamezni primeri, predvsem v Aziji, pri bolnikih z dolgotrajnim (mediana 37 let) piotoraksom, ki je nastal zaradi zdravljenja tuberkuloze z iatrogeno povzročenim pneumotoraksom (4,6,7). Njegova patogeneza je povezana z EBV-infekcijo.

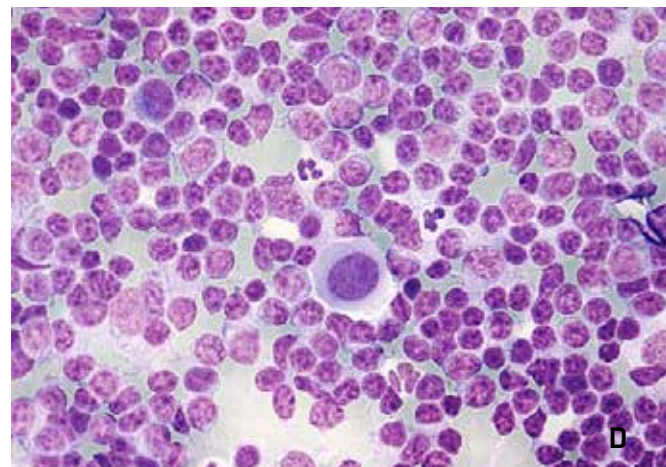
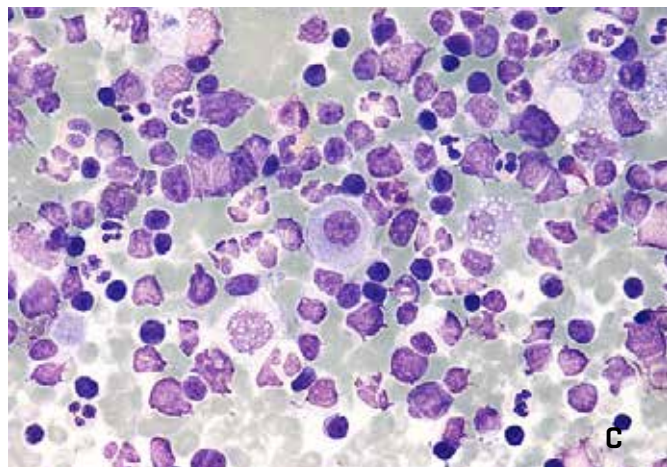
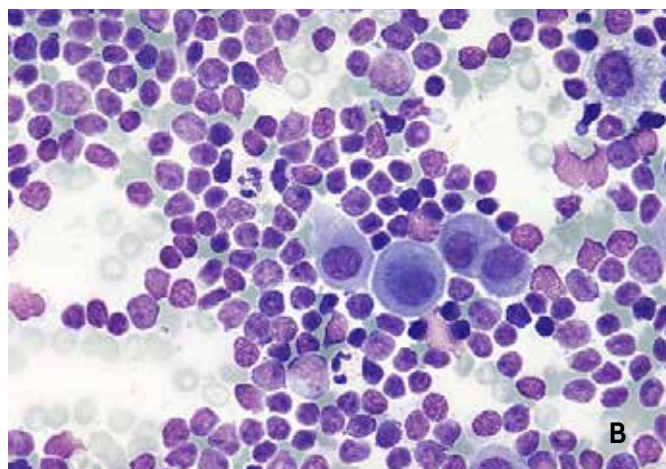
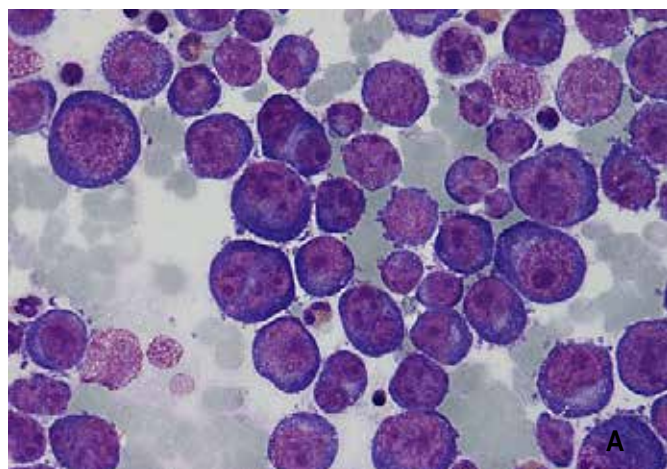
Nedavno so se v literaturi pojavila poročila o limfocitnih izlivih, ki se pojavljajo pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralcem tirozin-

skih kinaz druge generacije, dasatinibom. Izlivi se pojavijo pri 20–40 % bolnikov, ki se z dasatinibom zdravijo zaradi BRC-ALB pozitivne kronične mieloične levkemije. Etiopatogeneza teh izlivov ni poznana. Pri manjšem številu bolnikov so v izlivih opisani velikocelični limfomi B, pri drugih pa limfocitni izlivi, v katerih prevladujejo monoklonski citotoksični limfociti T in NK-celice. Za slednje je značilno, da po zmanjšanju doze dasatiniba ali začasni prekinitvi zdravljenja izlivi popolnoma izginejo. Zato teh izlivov ne smemo zamenjati z izlivmi, ki nastanejo zaradi limfomov T (2,4).

ŠIRJENJE LIMFOMOV V PLEVRALNO, PERIKARDIALNO ALI ABDOMINALNO VOTLINO

Maligni limfocitni izlivi nastanejo zaradi širjenja nodalnih in ektranodalnih limfomov v plevralni, preikardialni ali abdominalni prostor in so v primerjavi s primarnimi limfomi, ki vzniknejo na seroznih površinah, veliko pogostejši. Prisotni so lahko ob prvi prezentaciji razširjene bolezni ali ob napredovanju bolezni. Najpogostejše jih srečujemo pri bolnikih z napredovalimi zreli limfomi B, ki se zdravijo zaradi difuznega velikoceličnega limfoma B, limfoma plaščnih celic, folikularnega limfoma, kronične limfocitne levkemije B, marginalno celičnega limfoma ali limfoplazmicitnega limfoma (Slika 4). Maligne limfocitne izlive imajo lahko tudi bolniki, ki

Slika 4: Limfomi, ki jih v izliv najpogostejše srečujemo.



A: Difuzni velikocelični limfom (Giemsa, 40x).

B: Folikularni limfom (Giemsa, 40x).

C: limfom plaščnih celic (Giemsa, 40x).

D: kronična limfocitna levkemija B (Giemsa, 40x).

Slike so last avtorja prispevka.

se zdravijo zaradi drugih zrelih limfomov B (Burkittov limfom, klasični Hodgkinov limfom, plazmocitom ...), zrelih limfomov T ali limfomov NK-celic, vendar se z njimi le redko srečamo (Slika 5). Pri otrocih in mladih odraslih je maligni limfocitni izliv lahko prvi znak limfoblastnega limfoma/levkemije (Slika 6).

CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA LIMFOMOV V IZLIVIH

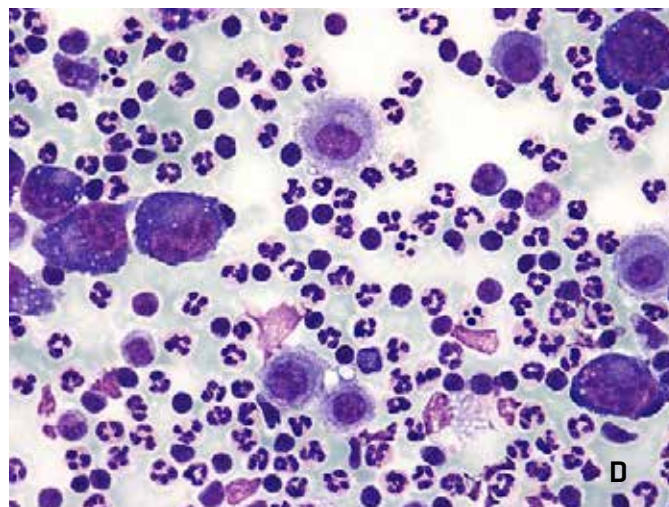
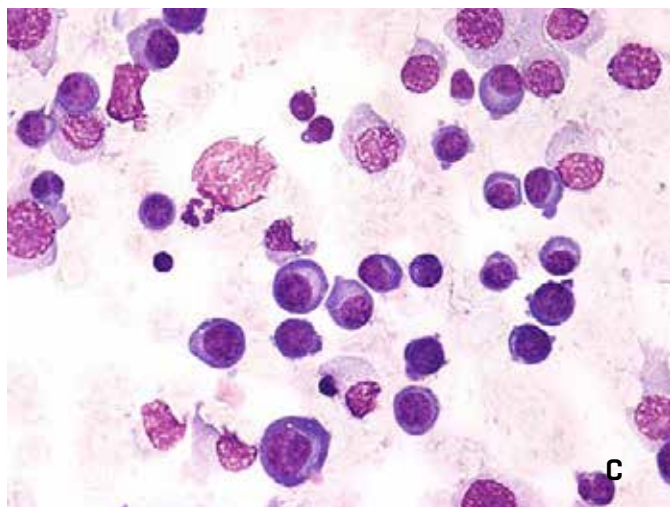
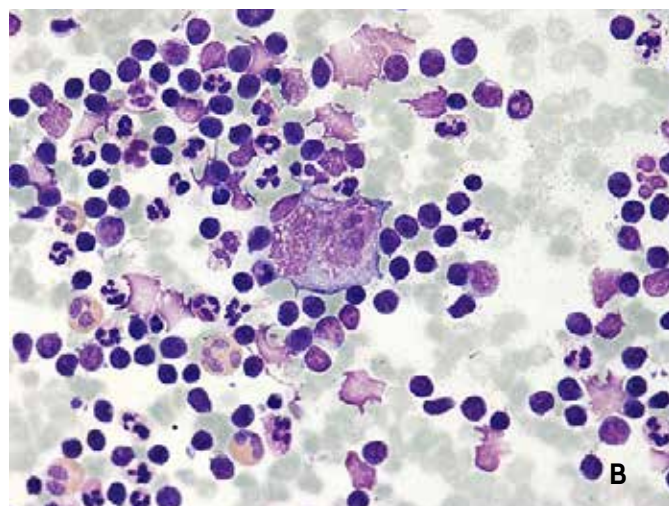
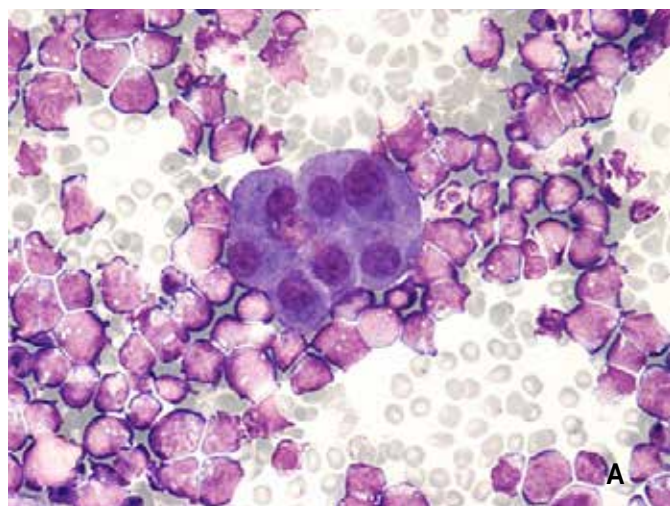
Citopatološko diagnozo limfoma postavimo na podlagi kliničnih podatkov ter morfoloških, imunofenotipskih in molekularnih značilnosti limfomskih celic (4). Najprej je treba preveriti klinične podatke: i) klinični sum na limfom pri bolniku, kjer diagnoza limfoma še ni potrjena, ii) bolnik z že znano diagnozo limfoma (na specifičnem onkološkem zdravljenju ali na opazovanju, v remisiji, s sumom na ponovitev bolezni), iii) ponavljajoč limfocitni izliv neznane etiopatogeneze. Sledi mikroskopski pregled citospinov in/ali razmazov, ki so pobarvani po May-Grünvald Giemsi in Papanicolaou. Po izključitvi drugih bolezni z nekohezivnimi, disociranimi celicami sledi diagnostika limfoma. Za citološke vzorce z limfomi so značilne tri mikroskopske slike: i) številne drobne do srednje velike, monomorfne limfa-

tične celice, z ali brez jedrne atipije in premerom celic, ki je manjši od premera dveh zrelih limfocitov ali eritrocitov, ii) številne velike, atipične limfatične celice s premerom celic, ki je običajno 3–4-krat večji od premera zrelega limfocita ali eritrocita ali iii) posamezne limfomske celice, pomešane z granulociti, reaktivnimi limfociti, monociti, makrofagi in mezotelijskimi celicami.

Male do srednje velike, monomorfne limfatične celice so značilne za drobnocelične limfome (Tabela 1, Slika 4B–D). Le z mikroskopskim pregledom vzorca jih ni mogoče ločiti od reaktivnih limfocitov. Morfološke značilnosti, ki govorijo v prid limfoma, so: številne limfatične celice, iregularna jedrna membrana, zažeta ali lobulirana jedra, hiperkromazija, grudast kromatin, neenakomerna razporeditev kromatina. Mikroskopski sum na limfom je treba potrditi z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom, po potrebi pa tudi z molekularnimi preiskavami.

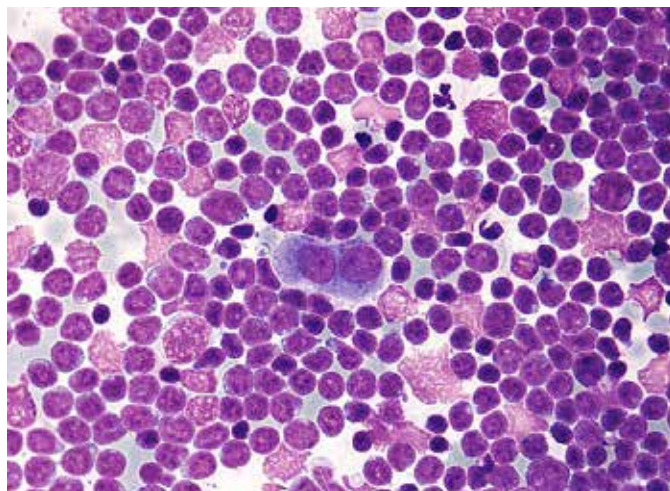
Številne velike, atipične limfatične celice, mitoze, apoptotska telesa in nekroza so značilne za velikocelične limfome (Tabela 1, Slika 4A, Slika 5 in 6). Z mikroskopskim pregledom vzorca v večini primerom lahko ugotovimo, da gre za maligni izliv. Z dodatnimi imunofenotipskimi analizami s pretočnim citometrom ali imu-

Slika 5: Limfomi, ki jih v izlivih poredko srečamo.



A: Burkittov limfom (Giemsa, 40x).
B: Klasični Hodgkinov limfom (Giemsa, 40x).
C: Multipli mielom (Giemsa, 40x).
D: Anaplastični velikocelični limfom T (Giemsa, 40x).
Slike so last avtorja prispevka.

Slika 6: Limfoblastni limfom /levkemija (Giemsa, 40x).



Slika je last avtorja prispevka.

nocitokemičnimi reakcijami na celičnem bloku je treba potrditi diagnozo limfoma in opredeliti, ali gre za limfom B, T ali NK-celic. V diferencialni diagnozi je treba upoštevati tudi druge malignome z nekohezivnimi, disociranimi celicami: mieloidne levkemije, drobnocelične karcinome, melanom, maligni timom, rabdomiosarkom, Ewingov sarkom/PNET, nevroblastom, nefroblastom ... Pri sumu na primarni limfom v izlivih je treba poleg pretočno citometričnih meritev narediti tudi celični blok za dokaz prisotnosti KSHV/HHV8 in EBV v limfomskih celicah (4,6,7).

Limfomske celice v izlivih so lahko le posamezne in pomešane z granulociti, reaktivnimi limfociti, monociti in makrofagi (Slika 2 in Slika 4C). Če gre za posamezne male limfomske celice, jih z mikroskopskim pregledom ni mogoče opaziti in prepoznati. Nasprotno pa posamezne velike limfomske celice lahko opazimo,

lahko pa jih hitro tudi spregledamo, če nismo zelo natančni. Zato je v teh primerih, posebej, če obstaja klinični sum na limfom ali gre za bolnika z znanim limfomom, treba narediti dodatne imunofenotipske analize s pretočnim citometrom. Izdelava celičnega bloka ni smiselna, ker posameznih limfomske celice, ki so pomešane z imunskimi in vnetnimi celicami z imunocitokemičnimi reakcijami, ni mogoče zanesljivo opredeliti.

Dodatne imunofenotipske analize so sestavni del citopatološke diagnostike limfomov v izlivih (2,3,8). Najprej je treba narediti imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom, da opredelimo celično linijo (celice B, T ali NK), klonalnost celic in antigenske lastnosti, ki so nujne za postavitve diagnoze limfoma. Za velikocelične limfome se v literaturi imunofenotipizacija s pretočnim citometrom ne priporoča, ker med pripravo vzorcev limfomske celice lahko propadejo in dobimo lažno negativen rezultat (3). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana uporabljamo protokole, ki so prilagojeni citološkemu vzorcu in so primerni tudi za velikocelične limfome, zato menimo, da so pretočno citometrične metode primerne tudi za diagnostiko velikoceličnih limfomov. Pri velikoceličnih limfomih, kjer so v vzorcu izliva številne, velike limfomske celice, se priporoča izdelava celičnega bloka za dodatne imunohistokemične preiskave in in-situ hibridizacijo, ki so nujne za postavitve diagnoze primarnih limfomov v izlivih. Citospini, fiksirani v metanolu, v teh primerih ne zadoščajo, ker protokolov za določanje KSHV/HHV8 in EBV na citospinih za zdaj še nimamo. Celični blok je lahko v veliko pomoč tudi v primerih, kjer poleg limfoma v diferencialni diagnozi pride v poštev še kak drug drobnocelični maligni tumor. Molekularne metode v diagnostiki limfomov v izlivih uporabljamo le izjemoma, kadar klonalnosti limfomskih celic s pretočnim citometrom ni mogoče opredeliti ali pri limfomih T, kjer s sekvenciranjem nove generacije lahko dokažemo značilne genetske aberacije (2,3,8). Za molekularne preiskave so primerni tako sveži vzorci kot tudi celični bloki. Na Sliki 7 je prikazan diagnostični algoritem za citopatološko diagnostiko limfomov v izlivih.

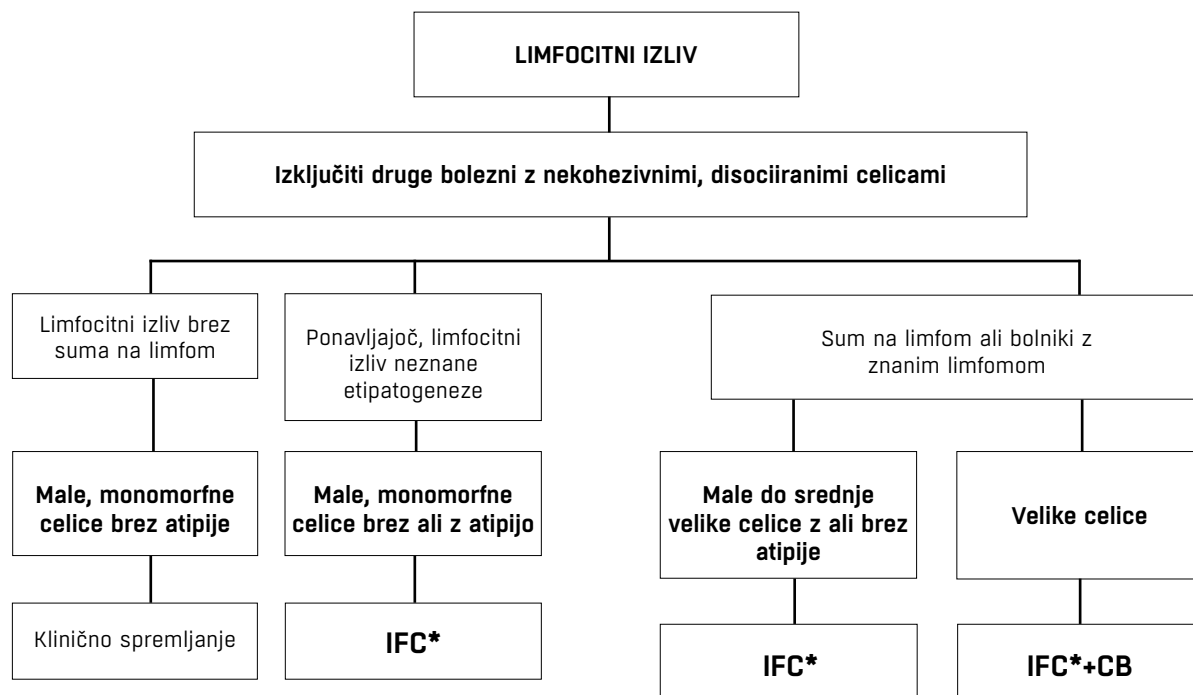
Tabela 1. Etiologija malignih limfocitnih izlivov
Povzeto po Koh J. et al. J Pathol Transl Med. 2022; 56 (4):173-186.

Velikost limfomskih celic	Vrsta limfoma/levkemije
Male do srednje velike celice	Limfom plaščnih celic
	Folikularni limfom
	Drobnocelični limfocitni limfom/kronična limfocitna levkemija
	Limfoplazmacitni limfom
	Marginalno celični limfom
	Limfoblastni limfom
	Burkittov limfom
	Mieloidne levkemije*
	T/NK-celični limfomi
Velike celice	Difuzni velikocelični limfom B
	Primarni limfomi v izlivih
	Multipli mielom
	Burkittov limfom
	Limfoblastni limfom
	Mieloidne levkemije*
	T/NK-celični limfomi

T ... celice T, NK ... naravne celice ubijalke,

*nekateri avtorji mieloidne levkemije uvrščajo med maligne limfocitne izlive, ker so lahko levkemični blasti v izlivih morfološko tako podobni srednjim in velikim limfomskim celicam, da jih le z mikroskopsko analizo ni mogoče ločiti med seboj.

Slika 7: Algoritem za diagnostiko limfomov v izlivih



IFC* - imunofenotipizacija s pretočnim citometrom in po potrebi molekularne preiskave

CB - celični blok; pri sumu na primarni limfom v izlivih je potrebno v limfomskih celicah dokazati HHV8 in EBV

MEDNARODNI SISTEM ZA POROČANJE PATOLOŠKIH SPREMEMB V IZLIVIH

V zadnjih letih potekajo številna prizadevanja za standardizacijo diagnostičnih kriterijev in izvidov na različnih področjih citopatologije. Plod teh prizadevanj je tudi mednarodni sistem za poročanje o patoloških spremembah v izlivih (*angl. The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology*), ki je bil objavljen leta 2020. Glavni cilj sistema je poenotiti diagnostične kriterije, izboljšati ponovljivost diagnoz in komunikacijo med citopatologi in kliniki. Patološke spremembe v izlivih so razdeljene v pet diagnostičnih kategorij: nediyagnostično, benigno, atipične celice neopredeljene, sumljivo za malignom in maligno. Za vsako diagnostično kategorijo je navedeno tveganje za malignost (3). Podatkov o tveganju za malignost za hematolimfoidne neoplazme v izlivih nimamo. Naši neobjavljeni rezultati kažejo, da sta občutljivost in specifičnost citopatološke diagnostike limfomov v izlivih 100 %, če uporabljamo ustrezen nabor protiteles (CD45, CD19, CD20, CD3, kapa, lambda, CD5, CD23, FMC7, CD10, CD7, CD4 in CD8), tri- ali večbarvne pretočno citometrične meritve in kombinirano zamejevanje limfocitnih populacij (*angl. gating strategy*) na podlagi granularnosti celic in izražanja označevalcev celic B ali T. Tak način dela nam omogoča, da tveganja za malignost v nediyagnostični, benigni in atipični kategoriji praktično ni, v suspektni in maligni kategoriji pa je tveganje zelo veliko, praktično 100 %. Dobri rezultati so plod dobrega dela in uporabe diagnostičnega algoritma (Slika 7), ki je skladen s priporočili v literaturi (2,3,8).

ZAKLJUČEK

Citopatološka diagnostika limfomov v izlivih je zahtevna in se lahko izvaja le v zato opremljenih in usposobljenih ustanovah. Pri sumu na limfom je zato treba poslati svež vzorec izliva v ustanovo,

ki je usposobljena za limfomsko diagnostiko. Poslati je potrebno zadosten volumen vzorca (optimalno 100 ml), ki bo omogočal izdelavo preparatov za mikroskopski pregled, imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom, celični blok in/ali molekularne preiskave.

LITERATURA

1. Chang Li, Farah I. Kazzaz, Joanna M. Scoon, Rosa M. Estrada-Y-Martin, Sujith V. Cherian. Lymphocyte predominant exudative pleural effusions: a narrative review. *Shanghai Chest* 2022;6:5. doi: 10.21037/shc-21-11.
2. Koh J, Shin SA, Lee JA, Jeon YK. Lymphoproliferative disorder involving body fluid: diagnostic approaches and roles of ancillary studies. *J Pathol Transl Med.* 2022; 56 (4):173-186. doi: 10.4132/jptm.2022.05.16.
3. Chandra, A., Crothers, B., Kurtycz, D., & Schmitt, F. The international system for serous fluid cytopathology. Cham: Springer Nature, 2020.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2022.
5. Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., Quintanilla-Martinez L., Swerdlow S.H., Anderson K.C., Brousset P., Cerroni L., de Leval L., Dirnhofer S., et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140:1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
6. Gathers DA, Galloway E, Kelemen K, Rosenthal A, Gibson SE, Munoz M. Primary effusion lymphoma: a clinicopathologic perspective. *Cancers* 2022; 14: 722. doi: 10.3390/cancers14030722
7. Di Napoli A, Soma L, Quintanilla-Martinez L, De Leval L, Leoncini L, Zama. A, Ng SB, Ondrejka SL, Climent F, Wotherspoon A, Dirnhofer S. Cavity-based lymphomas: challenges and novel concepts. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. *Virchows Archiv* 2023; 483:299–316. doi: 10.1007/s00428-023-03599-2
8. Liu YL, Chuang SS. A simple and practical guide for triaging lymphocyte-rich effusions for ancillary studies. *Adv Anat Pathol* 2021; 28(2):94-104. doi: 10.1097/PAP.0000000000000290.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>