



La impronta del ganglio linfático para el diagnóstico de neoplasias linfoides

Carolina Peniche-Alvarado,^a Christian Omar Ramos-Peñaflor,^a
Carlos Martínez-Murillo,^a Mónica Romero-Guadarrama,^b Irma Olarte-Carrillo,^c
Etta Rozen-Fuller,^a Adolfo Martínez-Tovar,^c Juan Collazo-Jaloma,^a
Carlos Alberto Mendoza-García^d

The lymph nodes imprint for the diagnosis of lymphoid neoplasms

Background: lymphoma is the most frequent lymphoid neoplasm in our country. Its diagnosis is based on histopathological findings. The lymph node imprint has been used for more than 40 years. The aim was to establish the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of lymph node imprint and estimate the interobserver rate.

Methods: it was done an observational, retrospective, prolective study, based on the lymph node imprint obtained by excisional biopsy in a period of 6 years.

Results: the inclusion criteria was met on 199 samples, 27.1 % were considered as reactive ($n = 54$), 16.1 % Hodgkin lymphoma ($n = 32$), 40.2 % ($n = 80$) non Hodgkin lymphoma and 16.6 % ($n = 33$) as metastatic carcinoma. Comparing with the final histopathology report, the sensitivity and specificity of lymph node imprint were 88 % (0.81-0.95) and 64 % (0.55-0.73) respectively, the positive predictive value was 67 % (0.59-0.76) and the negative predictive value was 86 % (0.79-0.94). The interobserver kappa index was 0.467.

Conclusions: the lymph node imprint remains as a useful tool for the diagnosis of lymphoid neoplasm. The agreement between observers was acceptable.

Key words

lymph node excision
lymphoma
lymphatic metastasis
predictive value of tests

Actualmente, el diagnóstico y la clasificación de los linfomas se basan en los hallazgos morfológicos, la presencia de marcadores detectados por inmunohistoquímica, la detección de alteraciones citogenéticas específicas o los diversos marcadores detectados por técnicas de biología molecular.¹ El citodiagnóstico por impronta ha sido una estrategia utilizada desde hace años como parte del proceso diagnóstico. En una serie de 92 muestras de improntas de ganglios linfáticos, Molyneaux *et al.*² describieron una correlación de 61 % con el hallazgo histopatológico final, menor que la de la biopsia por aspiración con aguja fina (de 60 a 80 %).³ En patologías como el linfoma de Burkitt, el linfoma Hodgkin o el carcinoma metastásico, la impronta ha mostrado una mayor correlación con el informe histopatológico final.⁴ Funamoto *et al.*⁵ indicaron una correlación de 76.5 % en el diagnóstico del linfoma Hodgkin y que la mayor dificultad consistió en la distinción entre linfomas Hodgkin y no Hodgkin, en especial el linfoma anaplásico. En el Hospital General de México, de forma rutinaria se realiza la impronta del ganglio linfático como parte del protocolo inicial y el diagnóstico diferencial. El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la impronta del ganglio linfático como parte del protocolo del diagnóstico temprano del linfoma.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y prolectivo, con la finalidad de evaluar la utilidad de la impronta del ganglio linfático para el diagnóstico diferencial de las neoplasias linfoproliferativas y su correlación con el estudio histopatológico. Durante seis años se registraron 251 casos; las improntas del ganglio linfático fueron revisadas en el Laboratorio de Hematología por dos hematólogos y el análisis histopatológico y las tinciones de inmunohistoquímica fueron realizadas por patólogos en el Servicio de Patología del Hospital General de México.

Las improntas fueron obtenidas de ganglios linfáticos seccionados de forma sagital. En promedio se realizaron de dos a tres impresiones en laminillas de vidrio estériles y secadas al aire ambiente. Las improntas fueron teñidas con Wright-Giemsa y visualizadas mediante objetivos 10× y 100×. El diagnóstico definitivo fue realizado con el análisis de la pieza quirúrgica (ganglio linfático) y corroborado con análisis de inmunohistoquímica. Las piezas quirúrgicas fueron fijadas y teñidas con hematoxilina-eosina.

Inicialmente se determinó el índice kappa para calcular la concordancia entre los dos observadores: un valor entre 0.4 y 0.6 se consideró como una concordancia moderada. Posteriormente se calculó la sensi-

Introducción: los linfomas son las neoplasias linfoproliferativas más frecuentes en México. Su diagnóstico se basa en el estudio histopatológico. El análisis morfológico de la impronta del ganglio linfático se ha utilizado desde hace más de 40 años. Los objetivos de esta investigación fueron determinar la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de la impronta del ganglio linfático para el diagnóstico del linfoma y estimar el índice interobservador.

Métodos: estudio retrospectivo, observacional y prolectivo de las improntas de ganglios linfáticos obtenidas por biopsia durante un periodo de seis años.

Resultados: se incluyeron 199 improntas; 27.1 % se consideró reactivo ($n = 54$), 16.1 % como linfoma Hodgkin ($n = 32$), 40.2 % ($n = 80$) como no Hodgkin y 16.6 %

($n = 33$) como carcinoma metastásico. Al compararlas con los reportes histopatológicos finales, la sensibilidad fue de 88 % (0.81-0.95), la especificidad de 64 % (0.55-0.73), el valor predictivo positivo de 67 % (0.59-0.76) y el negativo, de 86 % (0.79-0.94). La concordancia interobservador fue moderada (índice kappa de 0.467).

Conclusiones: el análisis de la impronta del ganglio linfático es útil para el diagnóstico de las neoplasias linfoproliferativas.

Resumen

Palabras clave

ganglio linfático, excisión del

linfoma

metástasis linfática

valor predictivo de las pruebas

bilidad y la especificidad generales de la impronta y por subgrupos específicos (linfoma Hodgkin y carcinoma metastásico), así como los valores predictivos positivo y negativo. Para el contraste de las hipótesis se utilizó χ^2 ; se consideró como significativa una $p \leq 0.005$ (IC 95 %).

Resultados

De los 251 casos, solo 199 reunieron los criterios de inclusión. La distribución de los casos por sexo fue homogénea (43.2 % correspondió al sexo femenino [$n = 86$] y 56.8 % [$n = 113$], al masculino). La mediana de edad fue de 43 años (rango de 13 a 89 años), con un promedio de 43.6 años; 27.1 % de los casos se consideró reactivo ($n = 54$), 16.1 % se clasificó como linfoma Hodgkin ($n = 32$), 40.2 % ($n = 80$) como linfoma no Hodgkin y 16.6 % ($n = 33$) como carcinoma metastásico.

De 119 casos con improntas positivas, en la biopsia final se confirmó el diagnóstico en 80 (67.2 %) y en 39 (32.8 %) el resultado fue negativo. De los casos con improntas negativas, con la biopsia se confirmó como tal a 69 (86.3 %) y se determinó que en 11 (13.8 %) en realidad eran positivas. De forma general, la sensibilidad de la impronta del ganglio linfático fue de 88 % (IC 95 % = 0.81-0.95) y la especificidad de 64 % (IC 95 % = 0.55-0.73). El valor predictivo positivo fue de 67.2 % (IC 95 % = 0.59-0.76) y el negativo de 86.3 % (IC 95 % = 0.79-0.94).

Al seleccionar solamente al grupo cuya impronta se consideró sugerente de linfoma Hodgkin ($n = 32$), la sensibilidad fue de 50 % (IC 95 % = 0.36-0.64), la especificidad de 50 % (IC 95 % = 0.24-0.76), el valor predictivo positivo de 78 % (IC 95 % = 0.64-0.92) y el negativo de 22 % (IC 95 % = 0.08-0.36). De los 33 casos informados como carcinoma metastásico por impronta, la sensibilidad fue de 15 % (IC

95 % = 0.01-0.28), la especificidad de 67 % (IC 95 % = 0.29-1.04), el valor predictivo positivo fue de 67 % (IC 95 % = 0.29-1.04) y el negativo de 15 % (IC 95 % = 0.01-0.28). Los diagnósticos según el examen histopatológico definitivo fueron hiperplasia linfoide en 14 (7 %), linfoma Hodgkin en 26 (13.1 %), linfoma no Hodgkin en 67 (33.7 %), carcinoma metastásico en 30 (15.1 %), estructura linfoide normal en 59 (29.6 %) y otros diagnósticos (histoplasmosis y tuberculosis) en tres (1.5 %).

Se evaluó la concordancia interobservador entre los dos médicos hematólogos que analizaron las improntas del ganglio linfático. El índice de kappa interobservador fue de 0.46, indicativo de un acuerdo moderado según la puntuación establecida por Landis y Koch (de 0.4 a 0.6).

Se realizó estadística no paramétrica mediante el análisis de χ^2 para corroborar la hipótesis. Para la muestra global, el valor de p fue de 0.001 (IC 95 %); al estratificar por subgrupos (linfoma Hodgkin y carcinoma metastásico) se obtuvieron resultados semejantes ($p = 0.001$, IC 95 %).

Discusión

El diagnóstico de todas las neoplasias linfoproliferativas ha evolucionado drásticamente gracias al uso de las tinciones de inmunohistoquímica y al descubrimiento de las alteraciones citogenéticas específicas y de los genes implicados en la proliferación y la apoptosis (microarreglos). De tal forma, el diagnóstico y el pronóstico de los diversos subtipos de linfomas se han vuelto más certeros. A pesar de estos avances, el análisis morfológico del ganglio linfático no ha sido aún reemplazado. Debido a su facilidad y rapidez, desde hace más de 40 años el estudio morfológico preliminar (impronta del ganglio linfático) ha sido utilizado por hematólogos y patólogos para el diagnóstico dife-

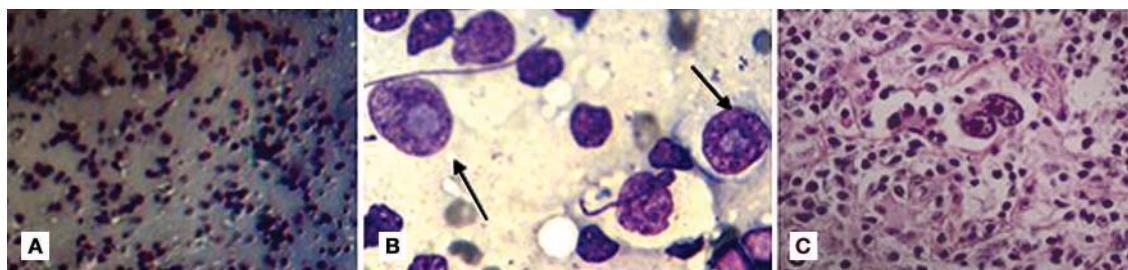


Figura 1 Linfoma Hodgkin clásico con celularidad mixta. A) Impronta con aumento de 10×. B) Se aprecian células grandes, mononucleares, con nucléolo prominente con citoplasma claro, correspondientes a células de Hodgkin (flechas) (Wright). C) En el examen histopatológico definitivo se aprecian célula de Hodgkin (hematoxilina-eosina)

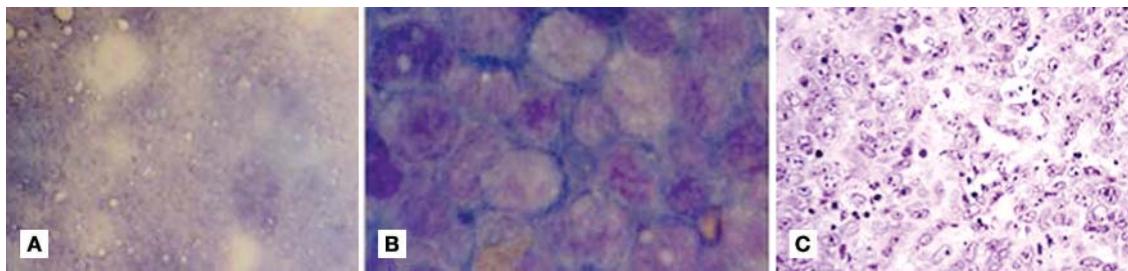


Figura 2 Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes. A) Campo con aumento de 10× en el que se aprecia patrón difuso. B) Campo con aumento de 100× en el que se puede observar infiltración uniforme de linfocitos de tamaño grande (Wright). C) Imagen del examen histopatológico definitivo (hematoxilina-eosina)

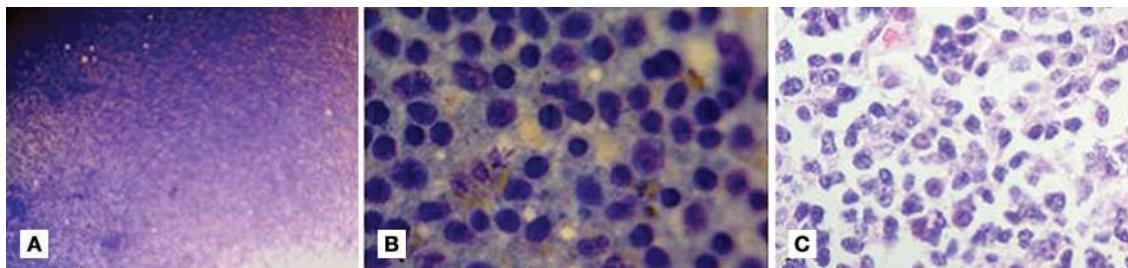


Figura 3 Linfoma no Hodgkin con linfocitos pequeños. A) Citoloxia de la impronta ganglionar. Campo con aumento de 10×. B) Campo con aumento de 100× en el que se aprecian linfocitos de distribución difusa del mismo tamaño (Wright). C) Imagen del examen histopatológico definitivo (hematoxilina-eosina).

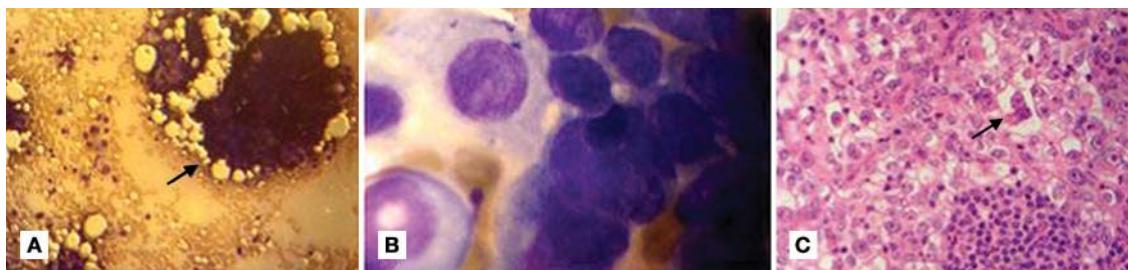


Figura 4 A) Citoloxia por impronta ganglionar. Campo con aumento de 10×. Distribución celular que forma sincitios (flecha). B) Células grandes, en acúmulos, en un paciente con carcinoma (Wright). C) En el examen histopatológico definitivo (hematoxilina-eosina) se aprecian células de aspecto epitelial (flecha)

rencia. Arif *et al.*⁶ registraron una sensibilidad y una especificidad altas (98.6 y 95.05 %, respectivamente), mayores para las improntas que sugirieron carcinoma metastásico. En algunos ensayos, la sensibilidad y la especificidad fueron semejantes a las descritas para la citología por aspiración con aguja fina (sensibilidad de

92.7 %, especificidad de 98.5 % y un valor predictivo positivo de 97.3 %).⁷ En algunos subtipos de linfoma, debido a ciertas características morfológicas como la presencia de células de Reed-Sternberg, la utilidad del análisis de la impronta es mayor⁵ (figura 1). Infortunadamente, esta situación no sucede en el linfoma

no Hodgkin dada la complejidad morfológica de las diferentes variedades histológicas⁸ (figuras 2 y 3). Recientemente, Lumachi *et al.*⁹ estudiaron la utilidad de la impronta del ganglio centinela en pacientes con estadios tempranos de cáncer de seno: para la detección de las metástasis informaron 75.7 y 100 % de sensibilidad y especificidad, respectivamente (figura 4). También en cáncer mamario, Safai *et al.*¹¹ informaron una sensibilidad mayor (90 %) en comparación con el estándar de oro con muestras obtenidas durante el procedimiento quirúrgico. En nuestra investigación, la sensibilidad fue aceptable y la especificidad moderada, pero se esperaba que la especificidad fuera mayor en cáncer metastásico.

Nuestras conclusiones son las siguientes:

- La impronta del ganglio linfático continúa siendo de utilidad en las neoplasias linfoproliferativas y su principal valor es el diagnóstico diferencial con el carcinoma metastásico.
- La concordancia entre los observadores fue moderada, de ahí que la sensibilidad y la especificidad de la impronta dependen del observador.
- La impronta del ganglio linfático es importante en el diagnóstico de las neoplasias linfoproliferativas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aDepartamento de Hematología

^bDepartamento de Biología Molecular

^cDepartamento de Patología

^dFacultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

^{a,b,c}Hospital General de México, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Comunicación con: Christian Omar Ramos-Peñaflor

Teléfono: (55) 2240 5084

Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Referencias

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008;112(12):4384-99. Texto libre en <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/112/12/4384.full.pdf+html>
2. Molyneaux AJ, Attanoos RL, Coghill SB. The value of lymph node imprint cytodiagnosis: an assessment of interobserver agreement and diagnostic accuracy. *Cytopathology*. 1997;8(4):256-64.
3. Das DK. Value and limitations of fine-needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas: a review. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(4):240-9.
4. Ademiluyi SA, Akinyanju OO, Mordi VP. Evaluation of lymph node imprint in rapid diagnosis of lymph node biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1986;39(6):688-9. Texto libre en <http://jcp.bmjjournals.org/content/39/6/688.long>
5. Funamoto Y, Nagai M, Haba R, Ishikawa M, Kishida F, Kohno K, et al. Diagnostic accuracy of imprint cytology in the assessment of Hodgkin's disease in Japan. *Diagn Cytopathol*. 2005;33(1):20-5.
6. Arif SH, Hassan MJ, Jain M, Verma AK, Naim M. Role of imprint cytology in diagnosis of lymph node lesions. *Ind Med Gaz*. 2011;145(10):385-90. Texto libre en <http://medind.nic.in/ice/t11/i10/icet11i10p385.pdf>
7. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. *Cytopathology*. 2003;14(4):201-7.
8. Koo CH, Rappaport H, Sheibani K, Pangalis GA, Nathwani BN, Winberg CD. Imprint cytology of non-Hodgkin's lymphomas based on a study of 212 immunologically characterized cases: correlation of touch imprints with tissue sections. *Hum Pathol*. 1989;20(12 Suppl 1):1-137.
9. Lumachi F, Marino F, Zanella S, Chiara GB, Basso SM. Touch imprint cytology and frozen-section analysis for intraoperative evaluation of sentinel nodes in early breast cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(8):3523-6.
10. Safai A, Razeghi A, Monabati A, Azarpira N, Talei A. Comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and cytokeratin immunostaining for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012;55(2):183-6. Texto libre en <http://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2012;volume=55;issue=2;spage=183;epage=186;aulast=Safai>