

LINFOMA PRIMARIO DE HUESO CON AFECTACIÓN MULTICÉNTRICA

MARCELO GRAZIADIO¹, NATALIA MEDINA¹, MARCELO AMATO¹,
MARÍA DEL CARMEN ARDAIZ², SANTIAGO ILUTOVICH¹, MARCELO TORINO¹

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Hematología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires

Resumen El linfoma primario de hueso es una enfermedad infrecuente, que tiene una presentación y evolución diferente a los linfomas de otras localizaciones. Se presenta un caso de linfoma primario de hueso de localización craneana y esternal de rápido crecimiento. En su evolución, realizada la exéresis de la lesión primaria de calota, presentó aparición de nuevas lesiones de rápido crecimiento a nivel craneano y fémur y progresión de lesión preesternal que, con anatomía patológica de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, inició R-CHOPP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab) con rápida disminución de todas las lesiones sin evidencia de progresión al cabo de los seis ciclos.

Palabras clave: linfoma primario de hueso, linfoma, tumor óseo

Abstract *Primary bone lymphoma with multicentric involvement.* Primary bone lymphoma is a rare disease, which usually has a different presentation and evolution than lymphomas of other locations. We are presenting a case of primary bone lymphoma of rapid growth, in cranial and sternal locations. In its evolution, once the excision of the primary lesion of the skull was performed, the patient presented new lesions of rapid growth at the skull and femur level, and progression of pre-sternal lesion. With large B-cell diffuse non-Hodgkin lymphoma pathology, the patient initiated R-CHOPP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and rituximab) with rapid reduction of all lesions without evidence of progression after the six cycles.

Key words: primary bone lymphoma, lymphoma, bone tumor

El linfoma primario de hueso comprende menos del 2% de todos los linfomas^{1,2}. Suele tener una presentación clínica localizada, destacándose fundamentalmente el dolor óseo y el desarrollo de tumoraciones de partes blandas². Presenta mejor pronóstico que los linfomas de otras localizaciones, evidenciado en los resultados de todas las series². Si bien no se han desarrollado recomendaciones específicas para el tratamiento de esta entidad, la mayoría de los centros de referencia utilizan el mismo tratamiento que en los linfomas con otras localizaciones, siendo destacable su buena respuesta terapéutica. El objetivo de este trabajo es comunicar una variedad de linfoma poco habitual que además se presentó de manera atípica, demostrando buena respuesta a la quimioterapia instaurada.

Caso clínico

Mujer de 52 años, que en enero de 2011 presentó traumatismo encéfalo craneano leve. Tenía una tumoración en región frontoparietal derecha de crecimiento progresivo. En febrero 2011 presentó episodio de pérdida de conciencia, refiriendo el familiar movimientos anormales de la cabeza posterior, con lo que permaneció somnolienta por aproximadamente una hora. No refirió palpitations, sudoración ni relajación de esfínteres. Consultó a otro hospital donde se realizó TC de cráneo sin contraste negándose la paciente a la internación.

A las 24 horas consultó al Hospital Ramos Mejía por cefalea en hemisferio derecho de intensidad 8/10, de característica opresiva, siendo evaluada por el Servicio de Neurocirugía solicitándose RMN de encéfalo que evidenció lesión tumoral expansiva a nivel frontotemporal derecho que destruyó la estructura ósea contigua, sobresaliendo sobre el plano óseo, que impresionó invadir desde el exterior; asimismo se evidenció edema perilesional (Fig. 1).

El 25/2/2011 se internó en Clínica Médica para realización de exéresis de lesión, realizándose el mismo día TAC de tórax, abdomen y pelvis, observándose en extremo inferior del esternón, rodeándolo y por delante del corazón, tejido de densidad de partes blandas que realzó con contraste intravenoso, y que medía aproximadamente 55 x 11 mm (Fig. 2); con imagen lítica en proyección de trocánter de fémur izquierdo, imágenes líticas en calota y lesión osteolítica iliaca izquierda.

Recibido: 25-XI-2011

Aceptado: 21-VI-2012

Dirección postal: Dr. Marcelo Graziadio, Servicio de Clínica Médica, Hospital Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221, Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5371-3455 email: marcelograziadio@hotmail.com

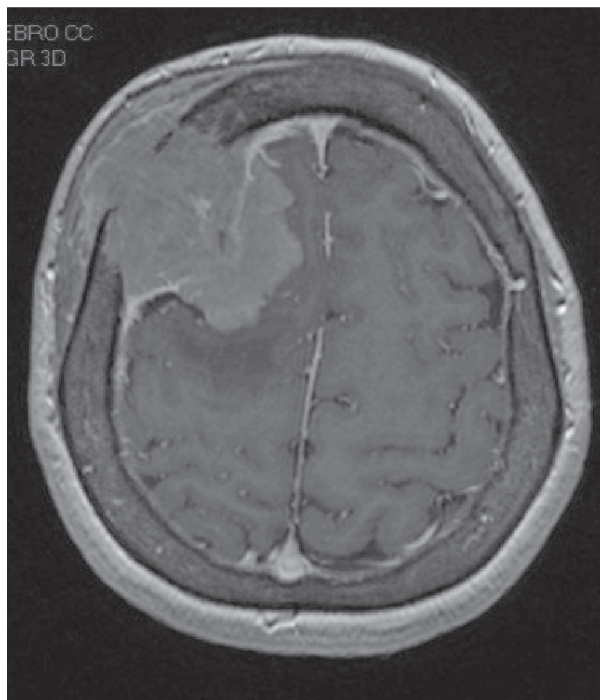


Fig. 1.- Centellograma de glándulas salivales con baja e irregular concentración del trazador; no se observan las glándulas submaxilares

Como antecedentes personales refería anexo-histerectomía por miomatosis y lesión quística en cuadrante súpero externo de mama derecha cinco años antes de la consulta; la lesión, evaluada por punción-aspiración con aguja fina dio resultado benigno (informe verbal). Al ingreso: PA: 120/70 mm Hg, FC: 84 latidos/min, T: 36.1 °C, lúcida, sin signos de foco motor, sensitivo, ni signos meníngeos. Tumoración en cráneo, región frontoparietal derecha de 6 × 8 cm, una adenopatía submandibular derecha móvil de 1 × 1 cm y una tumoración en región pre esternal baja de 3 × 3 cm. El resto del examen físico no evidenciaba particularidades. El laboratorio del ingreso informaba hematócrito: 33%, Hb: 11 g%, plaquetas: 446 000/mm³, glóbulos blancos 11 900/mm³, eritrosedimentación 32 mm/h, urea 37 mg%, creatinina 0.67 mg%, Na 142 meq/l, K 4.3 meq/l, glucemia 86 mg%, calcio 9.7 mg%, fósforo 5.2 mg%.

El 28/02/2011 se realizó exéresis del tumor craneal con el diagnóstico presuntivo quirúrgico macroscópico de meningioma. Permaneció en unidad de Terapia Intensiva 24 h, regresando posteriormente a sala de Clínica Médica. Curso postoperatorio sin complicaciones, otorgándose el alta el 9/3/2011.

El examen histopatológico informó fragmentos de tejido óseo y meníngeo infiltrados por una proliferación neoplásica atípica de disposición difusa y compacta constituida por células de núcleos grandes desiguales con citoplasma eosinófilo y numerosas mitosis. Acompañaban focos necróticos y algunas formas gigantes con núcleos polilobulados. Se efectuaron inmunomarcaciones para ACL (+++), CD3 (+ en elementos remanentes), CD20 (+++), MELAN A (-), desmina (-) y CK AE1-AE3 (-), CD30 destacó algunos elementos positivos. Diagnóstico histopatológico: linfoma no Hodgkin difuso de células grandes, inmunofenotipo B. Se reinternó el 12/03/2011 para estadificación y tratamiento. Al examen físico se constató nueva tumoración en región frontal derecha y en

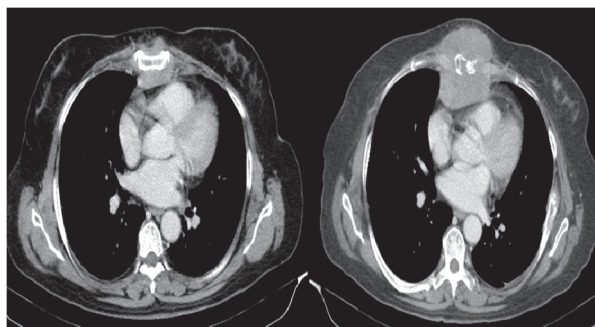


Fig. 2.- TAC tórax: masa de partes blandas pre y retro esternal (febrero 2011, izquierda) que evidencia un franco crecimiento en la imagen control (abril 2011, derecha).

región occipitoparietal izquierda de 4x4 cm aproximadamente, otra en región parotídea derecha de 6x7 cm, una adenopatía retroauricular derecha (lesiones ausentes tres días antes) y progresión de lesión esternal, ya observada en la internación anterior (Fig. 2). Agregó dolor en región anterior de muslo izquierdo que aumentó con la movilización, y progresión de dolor esternal, con regular respuesta a la analgesia y requerimiento de morfina.

La serología para HIV fue negativa, beta 2 microglobulina: 2.6 mg/l y PAMO normal. Se realizó nueva TAC que evidenció progresión de las lesiones en cráneo, esternón y fémur izquierdo.

Con el resultado de la anatomía patológica inició tratamiento CHOPP-R. Una semana después del inicio de la quimioterapia se observó una franca reducción de todas las lesiones y la paciente fue dada de alta. Posteriormente continuó seguimiento ambulatorio por Hematología, sin evidenciarse recaída después de los seis ciclos de quimioterapia.

Discusión

El linfoma primario de hueso (LPH) es inusual, descrito por primera vez por Oberling en 1928. La primera serie de casos se publicó en 1939 por Jackson y Parker bajo la denominación de sarcoma de células reticulares primarias del hueso.

El LPH comprende entre el 3 y el 7% de todos los tumores óseos, menos del 2% de todos los linfomas y 3 a 5% de los linfomas extraganglionares^{1,2}. Este tumor suele presentarse alrededor de la quinta década de la vida, con leve predominio del sexo masculino (1:1 a 1:1.8)^{2,4,5}.

Se presenta habitualmente con dolor óseo que no mejora con el reposo, pudiendo observarse, como ocurrió en nuestra paciente, masa palpable por extensión a tejidos blandos por contigüidad en hasta la mitad de los casos. Otros síntomas pueden incluir síntomas B (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna; que tampoco presentó), fracturas patológicas (más común en la afectación del fémur), compresión medular (por afectación vertebral) y tumoraciones^{2,6}.

Los sitios más frecuentemente afectados son los huesos largos, en especial el fémur⁷, que en nuestra

paciente se vio comprometido en forma secundaria, seguido por la pelvis y posteriormente el compromiso axial. El compromiso de múltiples huesos es inhabitual, desde la ausencia de lesiones múltiples en la mayoría de los informes, alcanzando el 25% en algunas series^{6, 8-10}. El compromiso inicial en calota, como se observó en este caso, resulta excepcional, y más aún por haberse observado dicha presentación multicéntrica.

En concordancia con la distinción entre linfoma óseo primario de secundario, la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad con estadio limitado⁴.

Histopatológicamente, en todas las series el linfoma difuso de células grandes B es el causante del 68 al 85% de los casos^{1, 4, 5, 7, 11}. Otros subtipos descriptos son el linfoma de Burkitt, leucemia/linfoma linfoblástico B¹, folicular^{4, 11}, de células B pequeñas¹¹ y de células T⁴.

En relación a la supervivencia, se han descrito diferentes factores pronósticos, de los cuales el que tendría mayor peso es el estadio al momento de iniciar tratamiento^{4, 10}. Otros factores vinculados con mejor evolución son la edad menor a 40 años, el uso de tratamiento combinado, la ausencia de síntomas B, niveles de LDH normal y el género femenino^{4, 5, 12}.

Dado lo infrecuente de esta forma no se han publicado consensos ni recomendaciones de tratamiento. En la mayoría de las series de casos publicadas se ha sugerido el uso de R-CHOPP con o sin el agregado de radioterapia. En nuestro caso se evidenció una muy buena respuesta a este esquema quimioterápico, observándose reducción de todas las lesiones (en calota, periesternal y fémur). El rituximab ha demostrado un gran impacto en la supervivencia en diversas series.

Un aspecto de reciente desarrollo es el dosaje del receptor sérico soluble de IL-2. Esta determinación podría ocupar un lugar como marcador tumoral en pacientes con tumores óseos^{12, 13}, siendo además de utilidad para la valoración de la respuesta al tratamiento y frente a la sospecha de recidiva.

Como estudio complementario, la tomografía por emisión de positrones (PET) posee una mayor sensibilidad que la TAC, fundamentalmente en ganglios en rango no adenomegálico, bazo y médula ósea. Moog y colaboradores identificaron una mejoría en la estadificación del 16% en enfermedades linfoproliferativas por PET en comparación con TAC. En nuestro caso de linfoma primario de hueso, la TAC fue suficiente para identificarlo dado el gran compromiso que presentaba¹⁴.

Los aspectos más destacables del caso presentado son lo inusual de la presentación multicéntrica, y la poco frecuente localización de la lesión primaria a nivel de la calota. Asimismo resultó notable la rápida progresión de las lesiones bajo comparación clínica y por TAC, como así también la notoria respuesta clínica con el tratamiento instaurado.

Conflictos de interés: Ninguno a declarar.

Bibliografía

1. Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, et al. Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 216-23.
2. LaCasce A, Freedman A, DeLaney T, Connor R. Primary lymphoma of bone. *UptoDate*. En: <http://www.uptodate.com/contents/primary-lymphoma-of-bone>; consultado 20/3/2012.
3. Kitsoulis P, Vlychou M, Papoudou-Bai A, et al. Primary lymphomas of bone. *Anticancer Res* 2006; 26: 325-37.
4. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol* 2007; 18: 129-35.
5. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer* 2006; 106: 2652-6.
6. Horsman JM, Thomas J, Hough R, Hancock BW. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Oncol* 2006; 28: 1571-5.
7. Qureshi A, Ali A, Riaz N, Pervez S. Primary non-hodgkin's lymphoma of bone: experience of a decade. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 267-70.
8. Heyning FH, Hogendoom PC, Kramer MH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathological investigation of 60 cases. *Leukemia* 1999; 13: 2094-8.
9. Ford DR, Willson D, Sothi S, Grimer R, Spooner D. Primary bone lymphoma: treatment and outcome. *Clin Oncol (R. Coll Radiol)* 2007; 19: 50-5.
10. Ostrowky ML, Unni KK, Banks PM, et al. Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986; 58: 2646-55.
11. Zinzani PL, Carrillo G, Ascani S, et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients. *Haematologica* 2003; 88: 280-5.
12. Yabe H, Ueno H, Ochi K, Morioka H, Yabe H, Terai C. Possible clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptor level in primary bone lymphoma: two case reports. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 125-31.
13. Akahane T, Shimizu T, Isobe K, Yoshimura Y, Kato H. Serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with malignant lymphoma of bone. *J Orthop Sci* 2009; 14: 248-52.
14. Even-Sapir, Lievshitz G, Perry C, Herishanu Y, Lerman H, Metser U. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT patterns of extranodal involvement in patients with Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 697-709.