

CASO CLÍNICO

Linfoma primario óseo multifocal: reporte de caso y revisión de la literatura



Christoper A. Alarcon-Ruiz^{a,*}, Dayanne Benites-Gamboa^a,
Ramon Flores-Valdeiglesias^b y Brady E. Beltran^c

^a Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú

^c Departamento de Oncología y Radioterapia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Recibido el 20 de abril de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Linfoma no Hodgkin;
Neoplasias óseas;
Linfoma difuso de
células B

KEYWORDS

Non-Hodgkin
Lymphoma;
Bone neoplasm;
Diffuse large B-Cell
lymphoma

Resumen El linfoma primario óseo es una enfermedad muy infrecuente que nace de la cavidad medular. Se describe el caso de una mujer de 74 años con cuadro clínico caracterizado por síntomas B y fractura patológica de ambas tibias. La resonancia magnética nuclear encontró infiltración hipointensa heterogénea en ambas tibias proximales con tumoración de partes blandas hipercaptadora con predominio de la pierna izquierda. La biopsia demostró un linfoma difuso de células B grandes. El caso es catalogado como un linfoma primario óseo multifocal. Según nuestro conocimiento es el primer caso de esta enfermedad reportado en el Perú.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Multifocal primary bone lymphoma: A case report and literature review

Abstract Primary bone lymphoma (PBL) is rare disease that originates from the medullary cavity. The case is reported of a 74 year-old woman with a clinical picture characterised by B-symptoms and pathological fracture of both tibias. Nuclear magnetic resonance found a hypointense heterogeneous infiltration in both proximal tibia with high uptake by a soft tissue tumour with predominance in the left leg. The biopsy showed diffuse large B-cell lymphoma. The patient was diagnosed with a multifocal primary bone lymphoma. To our knowledge, it is the first case reported in Peru.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Calle Las Amapolas Mz. Z Lote 11, urbanización Entel Perú, San Juan de Miraflores. Lima, Perú.
Teléfono: (+511) 969177171.

Correo electrónico: christoper.alarcon20@gmail.com (C.A. Alarcon-Ruiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.002>

1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El linfoma primario óseo (LPO) representa el 7% de tumores malignos óseos y <1% de los linfomas no Hodgkin (LNH). Generalmente son tumores de presentación unifocal (85.5%)^{1,2}. Existen pocos reportes a nivel mundial de este tipo de linfomas, y solo un caso de LPO unifocal en Perú^{3,4}.

El LPO multifocal (LPOm) es una entidad que afecta más a varones alrededor de los 60 años de edad, usualmente relacionado con síntomas B, compromiso ganglionar y afectación de la médula ósea. El hueso más comprometido es la columna vertebral. El tipo histológico más prevalente es el linfoma difuso de células B grandes. El pronóstico es malo, siendo la sobrevivida a 5 años de solo el 37%².

Se presenta un caso de LPOm con afectación primaria de ambas tibias, con comienzo de fractura patológica, en una mujer de edad avanzada con antecedente de caída y se realiza una revisión de la literatura.

Reporte del caso

Paciente mujer de 74 años de edad, natural de Cuzco, procedente de Lima, ama de casa, con antecedentes de hipertensión arterial e histerectomía por tumor benigno de útero a los 40 años de edad. Refiere que hace 6 meses inició dolor en las rodillas, de tipo opresivo e intermitente. En los últimos 2 meses se asoció pérdida de peso progresiva (15 kg), sudor nocturno y dolor en ambas piernas. Hace un mes, mientras caminaba, sufrió una caída fracturándose la tibia izquierda, por lo cual es enyesada. Dos semanas después persistía el dolor en la pierna izquierda, además de notar signos de flogosis en la pierna derecha. Por la persistencia del dolor le retiran el yeso, observando una tumoración con lesiones costrosas y secreción seropurulenta.

Al examen físico los signos vitales de la paciente eran normales, pero se encontró pálida, con adelgazamiento generalizado, tumoración de 20 × 22 cm en el tercio proximal de la pierna izquierda con lesiones cicatriciales y ulceradas, tumoración de 10 × 8 cm en el tercio proximal de la pierna derecha, ambas con zonas hipercrómicas, hipocrómicas, descamativas y costrosas, edema marcado en ambos miembros inferiores, de rodillas a pie (fig. 1), y limitación funcional de ambas rodillas. El resto del examen físico fue normal.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hemograma con leucocitos 15,480/mm³; con 12,380 neutrófilos/mm³; 1,548 linfocitos/mm³; 10,1 g/dl de hemoglobina; 593,000 plaquetas; glucosa: 60 mg/dl; urea: 15 mg/dl; creatinina: 0.6 mg/dl; albúmina: 2.19 g/dl; relación albúmina/globulina: 0.74; deshidrogenasa láctica: 3,268 U/l; fosfatasa alcalina: 174 U/l; volumen de sedimentación globular: 120 mm/H; ELISA-VIH: negativo. Se retiró el yeso para el cultivo de secreción seropurulenta proveniente del tumor izquierdo, que fue positiva para *Enterococcus faecalis* sensible a vancomicina.

Se procedió con curación de la herida ulcerativa y administración de vancomicina 1 g/12 h asociado a meropenem 1 g/8 h por infección local de la pierna izquierda.

La radiografía de ambas tibias, antes de retirar el yeso, evidenció fracturas incompletas en las diáfisis proximales,



Figura 1 Fotografía clínica de la paciente mostrando tumores en ambas piernas con lesiones costrosas y úlcera cicatrizada en la izquierda.

con procesos inflamatorios localizados que invaden en ambos casos las partes blandas vecinas (fig. 2). La tomografía espiral multicorte de ambas piernas muestra una lesión lítica ósea expansiva que disrumpiona la cortical, condicionando una fractura patológica de la diáfisis proximal con presencia de lesión sólida expansiva a este nivel, de tibia izquierda y derecha. La tomografía espiral multicorte toracoabdominopélvica no demostró evidencia de enfermedad a distancia. La resonancia magnética nuclear (RMN) evidenció tumoración anterolateral sólida homogénea, con invasión medular, ósea y de partes blandas en cada pierna, con predominio de la derecha (fig. 3).

En la biopsia de la tumoración izquierda se muestran fragmentos de espículas óseas con presencia de infiltrado con predominio de inmunoblastos, de núcleo vesicular y nucléolo prominente. La inmunohistoquímica demostró un linfoma difuso de células B grandes, no centrogeminal (CD20+, CD38+, Ki-67 80%, MUM-1+, CD3-, CD10-, CD30-, Bcl-2-) (fig. 4). La biopsia de médula ósea fue negativa a linfoma.

Se cataloga como un LPOm en estadio IVB con Índice pronóstico internacional (IPI) alto 5/5, considerando el caso como una urgencia oncológica se inició tratamiento quimioterápico según esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) por un ciclo. Al momento del alta las lesiones estaban cicatrizadas, encontrándose en regular estado general de salud. Dos meses después del alta acudió a urgencias por convulsiones, donde se le realizó una RMN, encontrándose metástasis cerebral, falleciendo a los días siguientes.

Discusión

El LPO ocurre frecuentemente entre los 20 y 50 años, con predominio del sexo masculino³. Según a la extensión inicial,

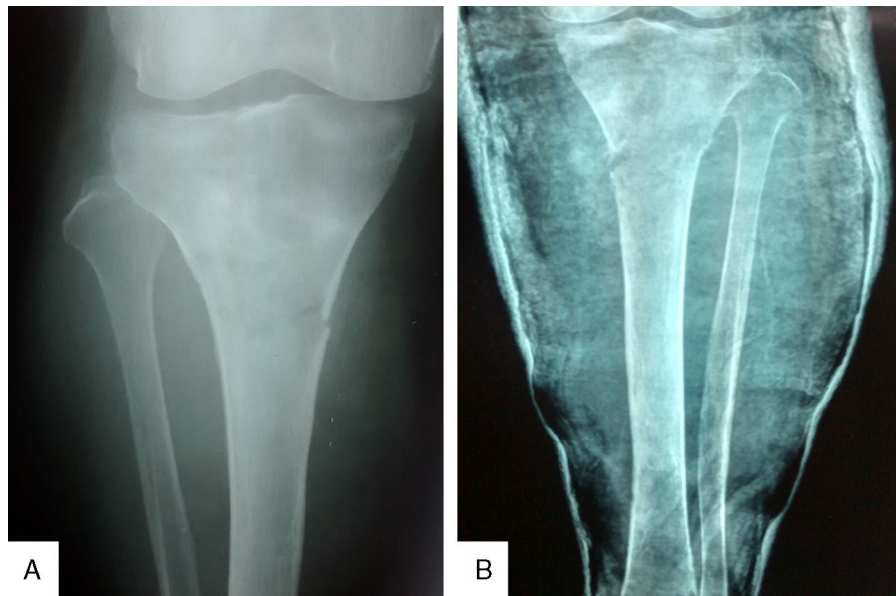


Figura 2 A. Radiografía anteroposterior de la pierna derecha que muestra fractura patológica en el tercio proximal y densidad ósea heterogénea. B. Radiografía anteroposterior de pierna izquierda que muestra fractura patológica en el tercio proximal, densidad heterogénea, reforzamiento perióstico y aumento de volumen de partes blandas.

el linfoma óseo maligno puede ser: LPO y linfoma secundario óseo (LSO). Según Coley, actualmente el LPO sigue los siguientes criterios: foco primario de uno o más huesos, diagnóstico histológico positivo y la evidencia de ausencia de compromiso en tejido blando ni nódulos linfáticos distantes⁵. El LPO puede ser subcategorizado en un 85.5%



Figura 3 (T1) Tumoración sólida homogénea hipercaptadora de $125 \times 50 \times 43$ mm, con compromiso óseo y de partes blandas en pierna derecha. Lesión similar en la pierna izquierda con menor compromiso óseo, pero mayor compromiso de partes blandas de $160 \times 116 \times 92$ mm.

como LPO unifocal (LPOu), afectando predominantemente huesos largos y en un 14.5% como LPOm en la columna vertebral y la pelvis². Sin embargo, hasta ahora la definición del LPOm se mantiene controversial, ya que sus características son más similares al linfoma óseo secundario que al LPOu^{1,2}.

Clínicamente se manifiesta como dolor localizado, presencia de masas palpables, disminución de funcionalidad, síntomas B y fracturas patológicas de huesos afectados, siendo este último un evento bastante inusual, tal como ocurrió en nuestro caso^{3,6}. Para establecer el diagnóstico histológico, es necesaria una biopsia de hueso o partes blandas adyacentes afectadas. Además, para confirmar el origen primario es necesario descartar cualquier anomalía periférica por medio de tomografía o PETscan⁷. La RMN comúnmente demuestra mejor la infiltración de la médula ósea y la extensión extraósea de la enfermedad, típicamente una masa grande de partes blandas y una desproporcionada (mínima) destrucción cortical^{8,9}. Esto es explicado por la extensión del tumor de la médula a través de canales vasculares pequeños que atraviesan de la corteza al tejido blando adyacente¹⁰. El compromiso de partes blandas alcanza el 50% de los casos del LPO¹¹.

El linfoma difuso de células B grandes es el tipo histológico más común de LPO. Sin embargo otras histologías son descritas como el linfoma folicular, linfoma Hodgkin, linfoma T periférico y entre otras⁴.

El LPO es una entidad que generalmente tiene pronóstico bastante bueno. Sin embargo, en un reciente estudio que involucra los nuevos criterios de la Organización Mundial de la Salud se establece que son la multifocalidad, la extensión a partes blandas y el Índice pronóstico internacional alto los factores adversos en esta entidad⁶. El caso presentado posee todos los factores adversos anteriores. Además, el LPOm está mayormente relacionado con metástasis al sistema nervioso central⁸, como se presentó en nuestro caso.

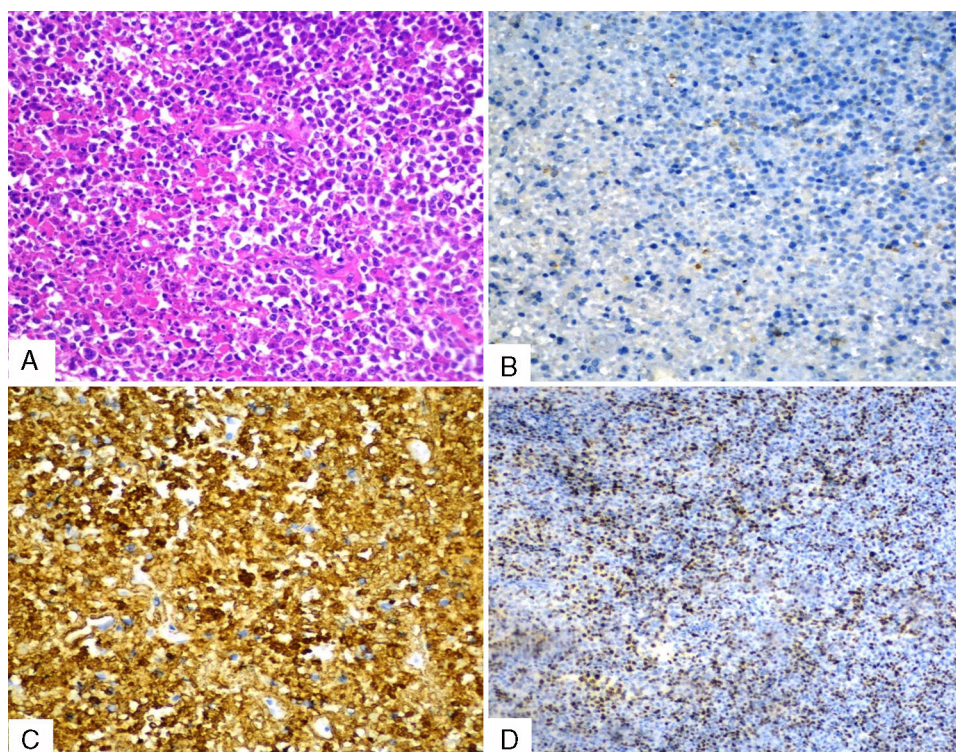


Figura 4 Microscopia $\times 40$. A. Proliferación maligna de células neoplásicas difusas. (tinción: H-E). B. CD3: negativo. C. CD20: positivo. D. Ki67: positivo.

En otro reciente estudio que agrupa al LPOu versus el LPOm y linfoma secundario óseo (LSO) demuestra que el LPOm presenta un pésimo pronóstico similar al LSO. La supervivencia a 5 años es del 36,7% en el LPOm en comparación del 83,4% a 5 años del LPOu ($p \leq 0.001$)². Eso explica la evolución mala de nuestra paciente. Sin embargo, cuando se compara al LPOm con el LSO la supervivencia a 5 años es de 74% y 36% ($p=0.008$) respectivamente¹².

El tratamiento del LPO requiere quimioterapia, radioterapia o una combinación de ellas. La mayoría de estudios sugieren que la combinación es mejor que la terapia única². La incorporación del anticuerpo anti-CD20, rituximab, al esquema de quimioterapia ha mejorado los resultados^{13,14}. La cirugía solo está restringida para la biopsia y el manejo de fracturas³.

El caso presentado ilustra un LPOm de rápido crecimiento, comprometiendo partes blandas, comenzando con una fractura patológica y finalizando con metástasis cerebral. Por lo tanto, se recomienda la inclusión del LPO como diagnóstico diferencial ante la presentación de tumor óseo de aspecto maligno con antecedente de fractura local con o sin infiltrado de partes blandas y un correcto manejo de las fracturas ante esta entidad, además del uso de terapia combinada: radioterapia y quimioterapia con rituximab.

Autoría

CAR, DBG y RFV participaron en la concepción y diseño del artículo. CAR y DBG participaron en la recolección, obtención de datos y en la redacción del artículo. BEB y RFV

participaron en la revisión crítica del artículo. Todos los autores participaron en la aprobación de su versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES, Cheung MC, Koniaris LG, Scully SP. Primary lymphoma of bone in adult patients. *Cancer*. 2010;116:871–9.
2. Wu H, Bui MM, Leston DG, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of bone lymphomas: Focus on the clinical significance of multifocal bone involvement by primary bone large B-cell lymphomas. *BMC Cancer*. 2014;14:900.
3. Siddiqui YS, Khan AQ, Sherwani M. Pathological fractures in primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: A case series with review of the literature. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:513–7.
4. Málaga G, Mogrovejo E, Marín E, Cáceres J. Linfoma no Hodgkin de presentación ósea. Reporte de un caso. *Rev Medica Hered*. 2012;23:41–4.
5. Singh T, Satheesh C, Lakshmaiah K, et al. Primary bone lymphoma: A report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:296.
6. Govi S, Christie D, Messina C, et al. The clinical features, management and prognostic effects of pathological fractures in a multicenter series of 373 patients with diffuse large B-cell lymphoma of the bone. *Ann Oncol*. 2014;25:176–81.
7. Cavalli F, Stein H, Zucca E, editores. *Extranodal lymphomas. Pathology and management*. United Kingdom: Informa Healthcare; 2008.

8. Wu H, Zhang L, Shao H, et al. Prognostic significance of soft tissue extension. *Br J Haematol.* 2014;166:60–8.
9. Caracciolo J, Rose T, Bu M. Primary lymphoma of bone: Imaging findings to improve diagnosis of a rarely considered disease prior to biopsy. *Open J Clin Diagn.* 2015;5:97–106.
10. Hicks DG, Gokan T, O’Keefe RJ, et al. Primary lymphoma of bone. Correlation of magnetic resonance imaging features with cytokine production by tumor cells. *Cancer.* 1995;75:973–80.
11. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:1691–7.
12. Messina C, Ferreri AJM, Govi S, et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study). *Br J Haematol.* 2014;164:834–40.
13. 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.
14. Huang JJ, Xia Y, Zhu YJ, et al. Clinical characterization and prognostic factors of primary lymphoma of bone in case of Chinese patients. *Med Oncol.* 2011;28:476–82.