

Linfomas primarios de hueso Revisión de cuatro casos

MJ. FERNÁNDEZ-ACEÑERO, C. MARTÍN-RODILLA, L. ORTEGA-MEDINA Y J. SANZ-ESPONERA.

Departamento de Anatomía Patológica I. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

SUMMARY

Primary malignant lymphoma of bone: report of four cases.

We have reviewed the cases of primary malignant lymphoma of bone diagnosed in our department in the last decades. This is a rare entity, which some authors have associated with a good prognosis. We have reviewed the biopsies diagnosed in the Hematopathology section of our department and found four cases of primary malignant lymphoma of bone. We have reviewed the clinical records of these patients, the treatment and the outcome. Three of the patients were women. The histological type was lymphoblastic lymphoma in two cases, and the other were immunoblastic and large cell malignant lymphoma. Overall prognosis was bad and three of the patients died in a short period of time. Our experience does not confirm the improved prognosis found by other authors in large series of patients. We can attribute this worse prognosis to the delay in diagnosis.

Key words: Primary malignant lymphoma of bone. Large cell lymphoma. Lymphoblastic lymphoma. Ewing's sarcoma.

INTRODUCCION

Los linfomas primarios de hueso son tumores raros que representan un 3,4% de los tumores óseos malignos y un 5% de los linfomas extraganglionares (1). Este tumor fue descrito por vez primera en 1939 (2) y se define como linfoma que surge en la medular de un hueso sin que se detecte afectación ganglionar ni visceral por linfoma en 6 meses de seguimiento. Esta lesión afecta en el 60% de los casos a pacientes mayores de 30 años (3), aunque hay casos bien documentados de afectación en niños (4,5). El pronóstico de este cuadro es bueno según la mayoría de las series (6).

En este artículo revisamos los 4 casos de esta entidad diagnosticados en nuestro departamento en los últimos 20 años.

MATERIAL Y METODOS

Hemos recogido los casos de linfoma primario de hueso diagnosticados en el Servicio de Anatomía Patológica I del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Se ha revisado la historia clínica y el material de biopsia de los 4 pacientes. Sobre cortes de material fijado en formol e incluido en parafina hemos realizado hematoxilina-eosina y PAS, así como un panel de técnicas de inmunohistoquímica, incluidos LCA (CD45), L26 (CD20), UCHL1 (CD45Ro) y CD3 (todos de la casa Dako), MB2 y MT1 (Eurodiagnostics) y citoqueratina (Seralab).

RESULTADOS

Los cuatro linfomas primitivos de hueso comunicados representan el 2,5% del total de linfomas extraganglionares diagnosticados en este periodo. Los datos clínicos de los pacientes se resumen en la tabla I. Tres pacientes fueron mujeres y uno varón. La edad media fue de 44,5 años (26-72). En todos los casos el

Correspondencia: Dra. MJ. Fernández-Aceñero. c/ Tutor 48. 28008 Madrid.

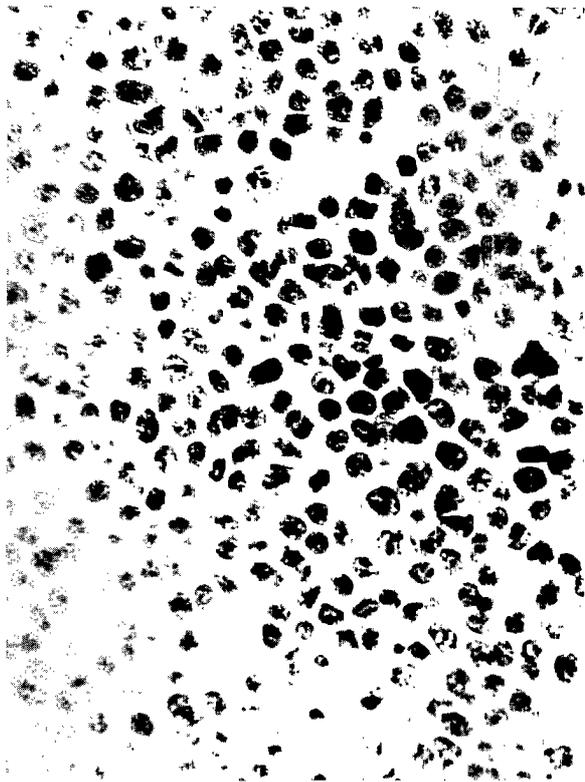


Figura 1. Proliferación de células linfoides de talla intermedia homogéneas, con escaso citoplasma y ocasionales nucléolos (H-E x 200).



Figura 2. Células linfoblásticas a gran aumento (H-E x 400).

motivo de consulta fue dolor, acompañado en dos de los casos de impotencia funcional del miembro afecto. La radiología mostró en todos los casos lesiones líticas, que en uno de los casos afectaban a múltiples huesos (omoplato, tibia derecha y fémur izquierdo). El diagnóstico se hizo en todos los casos mediante una biopsia de la lesión, que confirmó su naturaleza linfoide. El es-

tudio de extensión que incluyó una analítica general, hemograma, tomografía axial computadorizada y biopsia de médula ósea fue negativo en todos los casos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia intensiva y radioterapia local, así como interferón en el caso 3. La evolución fue mala, falleciendo tres de los pacientes entre 7 y 17 meses después del diagnósti-

Tabla I. Datos clínicos.

Sexo	Edad	Clínica	Localización	Diagnóstico	Tratamiento	Evolución
M	46	Ciática Impotencia funcional	Tibia dcha.	Linfoma linfoblástico	QT+RT local	Muerte 17 m
M	72	Dolor rodilla Impotencia funcional	Tibia dcha. Omoplato Fémur izdo.	Linfoma de células grandes	QT+RT	Recaída 10 m Muerte 12 m
V	34	Dolor esternal	Manubrio esternal	Linfoma inmunoblástico	QT+RT+IF	Muerte 7 m
M	26	Dolor	Húmero dcho.	Linfoma linfoblástico	QT+RT	Viva sin enfermedad



Figura 3. Proliferación neoplásica compuesta por elementos linfoides de talla grande con núcleo central y nucléolo único central prominente (H-E x 100).

co, dos por recidiva de la enfermedad y uno por falta de respuesta al tratamiento. La única paciente superviviente fue seguida durante 11 meses y en la actualidad está libre de enfermedad; durante el seguimiento se ha detectado que es portadora de una traslocación 9,22 (cromosoma Philadelphia), pero reiterados estudios de médula ósea han descartado, hasta el momento, la existencia de una leucemia.

HISTOPATOLOGÍA.

Dos de los casos corresponden a una proliferación difusa de células linfoides homogéneas de talla mediana (8-10 micras) con escaso citoplasma y núcleo oval con ocasionales nucléolos pequeños, que muestran importante actividad mitótica. Mezclados con estos elementos dominantes se identifican histiocitos y alguna célula gigante. El diagnóstico fue linfoma linfoblástico (figs. 1 y 2). El tercer caso corresponde a una proliferación difusa de células linfoides de talla grande con citoplasma amplio, núcleo central y nucléolos prominentes que muestran abundantes mitosis. El diagnóstico fue linfoma de alto grado de célula grande. El cuarto caso muestra una proliferación difusa constituida por dos estirpes celulares: la primera, células linfoides de talla

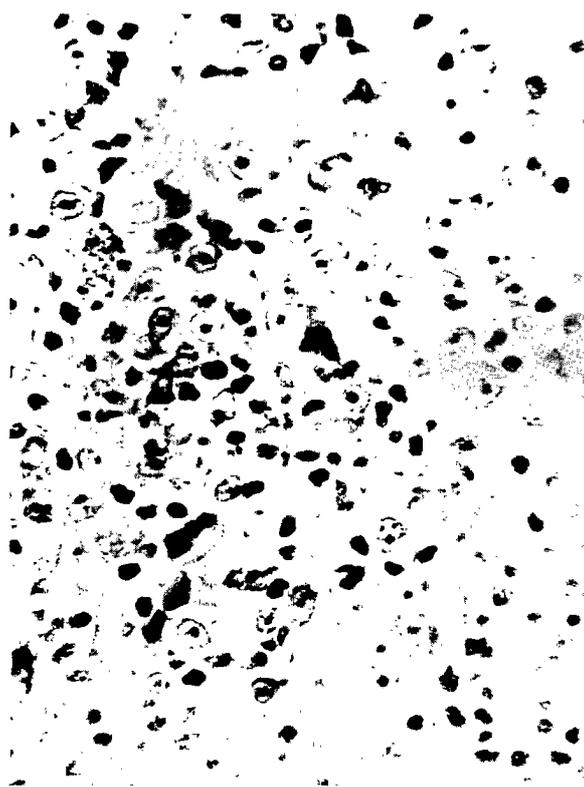


Figura 4. Detalle a gran aumento de la figura anterior, mostrando las características celulares (H-E x 200).

grande con núcleo grande y nucléolo único central (inmunoblastos) y la segunda, linfocitos pequeños de núcleo hendido. El diagnóstico fue linfoma de alto grado inmunoblástico (figs. 3 y 4).

Las técnicas de inmunohistoquímica demostraron positividad de los marcadores B (MB2 y CD20) en el linfoma de células grandes y en los linfoblásticos. El linfoma de células grandes mostró restricción para la cadena kappa. Uno de los linfomas linfoblásticos fue positivo para MT1. Los marcadores de células T (UHCL1, MT1 y CD3) fueron negativos en los restantes casos. En el caso del linfoma inmunoblástico todos los marcadores, salvo el antígeno común leucocitario (LCA), fueron negativos. Los marcadores epiteliales fueron negativos en todos los casos.

DISCUSION

Los linfomas primarios de hueso son una entidad clínico patológica bien definida. Clínicamente aparecen en gente mayor de 30 años aunque hay casos en niños (4,5), sin diferencias de sexo. Se ha descrito un mejor pronóstico que para otros tumores primitivos óseos (7) y que para los linfomas ganglionares que afectan secundariamente al hueso. Nuestra serie no muestra

diferencia de sexo y la edad de afectación es similar a la comunicada por otros autores. Sin embargo, en nuestra serie el pronóstico ha sido ominoso a pesar del tratamiento agresivo, hecho que podemos atribuir al retraso en el diagnóstico motivado por la mejoría inicial del dolor con tratamiento antiinflamatorio en todos los casos. Otro dato interesante de nuestra serie es que uno de los casos fue polioestótico, forma de presentación rara según la literatura revisada (8).

Según la mayoría de las series consultadas, se trata de tumores de células grandes (1), que expresan marcadores de células B (9). Diversos autores han destacado la presencia de células multilobadas (1), que explicaría para ellos el buen pronóstico de esta lesión como sucede con otros linfomas no Hodgkin B con células multilobadas extraganglionares (10).

Otras series destacan la presencia de una importante esclerosis en el tumor (1,9), que puede plantear problemas diagnósticos con sarcomas y de una población acompañante de linfocitos T reactivos que puede llegar a dificultar el reconocimiento de las células neoplásicas. Ninguna de estas características se ha observado en nuestra serie. Tres de nuestros casos han expresado marcadores B y uno sólo fue positivo para LCA. La expresión en uno de nuestros casos de MT1 fue considerado como un falso positivo descrito en la literatura en algunos casos de linfoma linfoblástico B.

El diagnóstico diferencial morfológico de esta lesión se plantea tanto con lesiones reactivas como la osteomielitis crónica, sobre todo si predomina un componente reactivo de linfocitos T pequeños (1), como con lesiones tumorales malignas primitivas de hueso, sobre todo con el sarcoma de Ewing (3), aunque en general las células del linfoma son mayores y de límites mejor definidos.

Consideramos de especial interés la existencia en una de nuestras pacientes de la traslocación 9.22 (cromosoma Philadelphia), presente en hasta el 20% de las leucemias linfoblásticas agudas del adulto y en 5% de las mismas en niños. Hasta el momento no hemos encontrado referencias bibliográficas de la existencia de esta traslocación en casos de linfoma linfoblástico. Este hecho hizo surgir la duda de si nos encontrábamos ante un caso de leucemia. Sin embargo, el seguimiento clínico de la paciente durante 11 meses no ha permitido demostrar la existencia de leucemia, motivo por el cual la hemos incluido en nuestra serie de linfomas primitivos de hueso.

RESUMEN

Hemos revisado los casos de linfomas primarios de hueso diagnosticados en nuestro Servicio en los últimos años, ya que se trata de una entidad rara, que algunos autores asocian con un buen pronóstico. Hemos revisado el material de biopsia de la sección de Hematopatología del Servicio de Anatomía Patológica

del Hospital Clínico de Madrid. Hemos encontrado cuatro casos de linfomas primitivos de hueso, cuya historia clínica, evolución y tratamiento recogemos en el estudio. Tres de los pacientes fueron mujeres. El tipo histológico fue linfoma linfoblástico en dos de los casos, siendo los otros un linfoma de células grandes y uno inmunoblástico. El pronóstico fue malo en nuestra serie, con fallecimiento en poco tiempo de tres de los pacientes. Nuestra serie de esta rara entidad no confirma el buen pronóstico comunicado por otros autores, lo que podemos atribuir al retraso en el diagnóstico producido en todos los casos.

Palabras clave: Linfoma primario de hueso. Linfoma de células grandes. Linfoma linfoblástico. Sarcoma de Ewing.

BIBLIOGRAFIA

1. Pettit CK, Zukerberg LR, Gray MH, Ferry JA, Rosenberg AE, Harmon DC, Harris NL. Primary lymphoma of bone. A B-cell neoplasm with a high frequency of multilobated cells. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 329-334.
2. Parker F, Jackson H. Primary reticulum cell sarcoma of bone. *Surg Gynecol Obstet* 1939; 68: 45-53.
3. Rosai J. Malignant lymphoma of bone. En: CV Mosby Company eds. *Ackerman's Surgical Pathology* St Louis 1989: 1500-1501.
4. Zhang XL. Primary malignant lymphoma of the right parietal bone in childhood - a case report. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1989; 11: 477-479 (abstract).
5. Coppes MJ, Patte C, Couanet D, Caillaud JM, Salloum E, Brugerier L, Hartmann O, Kalifa C, Bernard A, Lemerle J. Childhood malignant lymphoma of bone. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 22-27.
6. Lewis SJ, Bell RS, Fernandes BJ, Burkes RL. Malignant lymphoma of bone. *Can J Surg* 1994; 37: 43-49.
7. Parvinen L, Jereb B, Nisce L. Primary non-Hodgkin's lymphoma (reticulum cell sarcoma) of bone in adults. *Acta Radiol Oncol* 1983; 6: 449-454.
8. Ostrowski M, Unni K, Banks P, Shives TC, Evans RG, O'Connell MJ, Taylor WF. Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986; 58: 2646-2655.
9. Kluin P, Slootweg PJ, Schuurman HJ. Primary B-cell malignant lymphoma of the maxilla with a sarcomatous pattern and multilobated nuclei. *Cancer* 1984; 54: 1589-1605.
10. Von Baarlen J, Schuurman H, Van Unnik J. Multilobated non-Hodgkin's lymphoma, a clinicopathological entity. *Cancer* 1988; 61: 1371-1376.