

Linfoma de Hodgkin óseo

Dres. Marianella Maiche*, María Piñeyrúa†, Victoria Perroni‡, Gabriela Alliaume‡, Ruben Martínez‡

Hospital Maciel, Clínica Médica I. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: *los linfomas óseos son infrecuentes y el debut del linfoma de Hodgkin como compresión medular es excepcional y requiere para su diagnóstico alto índice de sospecha. Se describen menos de diez casos en la literatura con esta presentación.*

Material y método: *se presenta el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 37 años que tras meses de dolor en columna lumbar con síntomas constitucionales, instala paraparesia de miembros inferiores siendo valorado con radiografía, tomografía y resonancia de columna que muestran destrucción y aplastamiento vertebral lumbar con compromiso medular, por lo cual se interviene quirúrgicamente para estabilización de columna. La biopsia ósea muestra infiltrado inflamatorio con fibrosis no específico y recibe tratamiento antibiótico y posteriormente tratamiento antituberculoso. En la evolución instala conglomerados adenopáticos superficiales y profundos, lográndose el diagnóstico de linfoma de Hodgkin a través de la biopsia de ganglio axilar. Se realiza una revisión bibliográfica del linfoma de Hodgkin óseo y su presentación como compresión medular.*

Resultados: *el paciente recibe tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia con buena evolución clínica, con resolución radiológica de las lesiones óseas y persistencia de tumoración parotídea, por lo que recibe radioterapia. El compromiso óseo en el linfoma de Hodgkin no constituye un factor independiente de mal pronóstico y no debe extrapolarse al compromiso de la médula ósea en la enfermedad avanzada.*

Conclusión: *los linfomas óseos son infrecuentes, pero la enfermedad puede debutar con el compromiso óseo y manifestarse como compresión medular. La biopsia ósea, si no se sospecha la enfermedad, muchas veces es informada como infiltrado inflamatorio inespecífico con elementos de fibrosis y es en esa situación en la cual debemos elevar la sospecha de linfoma óseo. El tratamiento es habitualmente combinado de radioterapia y quimioterapia con buen pronóstico funcional y vital, dado que el compromiso óseo no constituye un factor predictivo independiente de mal pronóstico.*

Palabras clave: ENFERMEDAD DE HODGKIN.
NEOPLASIAS ÓSEAS.

Keywords: HODGKIN DISEASE.
BONE NEOPLASMS.

* Ex Asistente Clínica Médica I. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Asistente Clínica Médica I. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Residente de Medicina. Clínica Médica I. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Marianella Maiche Marini
Caldas 1706, casa 10. CP 11400. Montevideo, Uruguay
Correo electrónico: marianella.maiche@gmail.com

Recibido: 24/1/10.
Aceptado: 22/3/10.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) representa 1% de todas las neoplasias malignas⁽¹⁾, y se presenta como adenopatías superficiales no dolorosas en más de 90% de los casos. Su origen extranodal es muy infrecuente, constituyendo menos de 1% de las presentaciones de la enfermedad^(1,2), dentro de las cuales se incluye el inicio óseo. En términos globales los linfomas representan entre 3% y 8% de las neoplasias primarias del hueso^(1,3), predominando netamente los linfomas no Hodgkin (LNH) de células B. El LH representa tan sólo 3% de los linfomas óseos y en su afectación se distinguen el LH óseo primario –es decir aquel que sólo compromete tejido óseo–, el LH de inicio óseo –y que en la evolución se extiende a otras localizaciones– y finalmente el LH de inicio nodal habitual con extensión ósea en la progresión de la enfermedad. Dada su baja frecuencia requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico. A continuación se describe el caso clínico de un paciente que debuta con un cuadro de compresión medular debida a un LH variante esclerosis nodular.

Caso clínico

Paciente de 37 años, sexo masculino, con antecedentes personales de ex tabaquista, diabético tipo 2, contacto con tuberculosis hace ocho años recibiendo quimioprofilaxis.

Comienza seis meses previos a la primera consulta con dolor óseo a nivel de columna vertebral lumbar que irradia a miembro inferior derecho, agregando en la evolución parestesias a dicho nivel. Concomitantemente fiebre a predominio vespertino, sudoración nocturna y adelgazamiento. Consulta en servicio de traumatología por aumento del dolor, notando tumoración a dicho nivel y paraparesia de miembros inferiores (MMII). La radiología de columna dorsolumbar muestra destrucción con aplastamiento de segunda vértebra lumbar (L2) y la tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (RM) de columna evidencian signos de destrucción y aplastamiento de L2 con estenosis relativa del canal y afectación del disco intervertebral con columna inestable (figura 1). Se interviene de urgencia realizándose fijación quirúrgica de columna dorsolumbar y colocación de corsé de yeso (figura 2). La biopsia ósea de pieza quirúrgica muestra proceso inflamatorio inespecífico crónico, no granulomatoso, sin especificidad nosológica y sin estigmas de neoplasia. Recibe durante un mes tratamiento antibiótico empírico con ciprofloxacina y clindamicina con planteo de osteomielitis.

Persiste febril, con anemia clínica y repercusión general, por lo que es enviado a nuestro centro para continuar estudios. Del examen físico se destaca regular estado general, desnutrición proteico calórica leve, sin elementos clínicos de inmunodepresión. No se palpan adenopatías en ningún territorio. Corsé de yeso en tórax y abdomen que impiden la exploración clínica de dichos sectores y de la columna con un examen neurológico normal. Con planteo clínico de espondilodiscitis tuberculosa (mal de Pott), inicia tratamiento empírico con triple plan. De la paraclínica se destaca: hemograma con anemia moderada macrocí-



Figura 1. Tomografía de columna que muestra el compromiso vertebral y la extensión a canal medular



Figura 2. Radiografía de columna de control poscirugía de estabilización de columna

tica hipocrómica, hiperplaquetosis, con recuento y fórmula de glóbulos blancos normal, velocidad de eritrosedimentación (VES) de 120 mm/h y proteína C reactiva (PCR) de 24 mg/l, proteinograma electroforético con hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia policlonal.

La radiografía de tórax no muestra elementos patológicos. Se realiza relevo bacteriológico no evidenciando foco infeccioso, con hemocultivos para bacilo de Koch (BK), baciloscopias y mielograma con mielocultivo estériles. HIV negativo.

Agrega en la evolución bajo tratamiento antituberculoso síndrome poliadenomegálico de características tumorales que forman conglomerados en cuello y axilas. Con planteo clínico de linfopatía tumoral o compromiso gan-

glionar tuberculoso se realiza tomografía de tórax, abdomen y pelvis que muestra conglomerados de adenomegalias axilares y mediastinales prevasculares, laterotraqueales altas y bajas, moderada esplenomegalia y múltiples lesiones de sustitución ósea, líticas, mal definidas, de tipo infiltrativo a nivel de omóplato, íliaco izquierdo, vértebras dorsales y lumbares, estas últimas con extensión a partes blandas paravertebrales anteriores, adenopatías perica-voaórticas (figuras 3 y 4). De la paraclínica humoral se destaca LDH 429 y beta 2 microglobulina (B2M) 2388 ug/l. Se realiza biopsia exéresis de ganglio axilar que muestra compromiso ganglionar por LH, variedad esclerosis nodular, con lo que se confirma el diagnóstico. Se realiza estudio inmunohistoquímico (HIQ) con el siguiente resultado: ACL negativo, CD 20 negativo, CD 30 positivo, CD 15 negativo, compatible con LH. La biopsia de médula ósea no muestra compromiso linfomatoso. Se revalora pieza ósea de vértebra estudiada al inicio de la enfermedad con estudio inmunohistoquímico que confirma compromiso óseo por LH clásico CD 30 positivo, CD 20 y ACL negativo, CD 15 negativo. Con diagnóstico confirmado de LH de inicio óseo, Bulky, estadio IV, se inicia tratamiento quimioterápico con seis ciclos de ABVD con respuesta parcial. La TAC de control postratamiento muestra persistencia de adenopatías cervicales (figura 5) e hiliomediastinales, por lo que recibe plan quimioterápico de segunda línea tipo ICE (ifosfamida, etoposido y carbaplatino). Completa dos series con buena respuesta clínica y paraclínica. Posteriormente se realiza autotrasplante de células pro-

genitoras hematopoyéticas. Actualmente se encuentra asintomático, con buen estado general, sin anemia y sin adenopatías clínicas, recibiendo radioterapia en cuello y región parotidea izquierda. La última TAC de tórax, abdomen y pelvis evidencia persistencia de adenomegalias prevasculares anterolaterales de menor volumen, adenopatía de 1 cm axilar derecha, esplenomegalia de densidad homogénea, sin lesiones óseas.



Figura 3. Compromiso óseo a nivel escapular con lesiones líticas

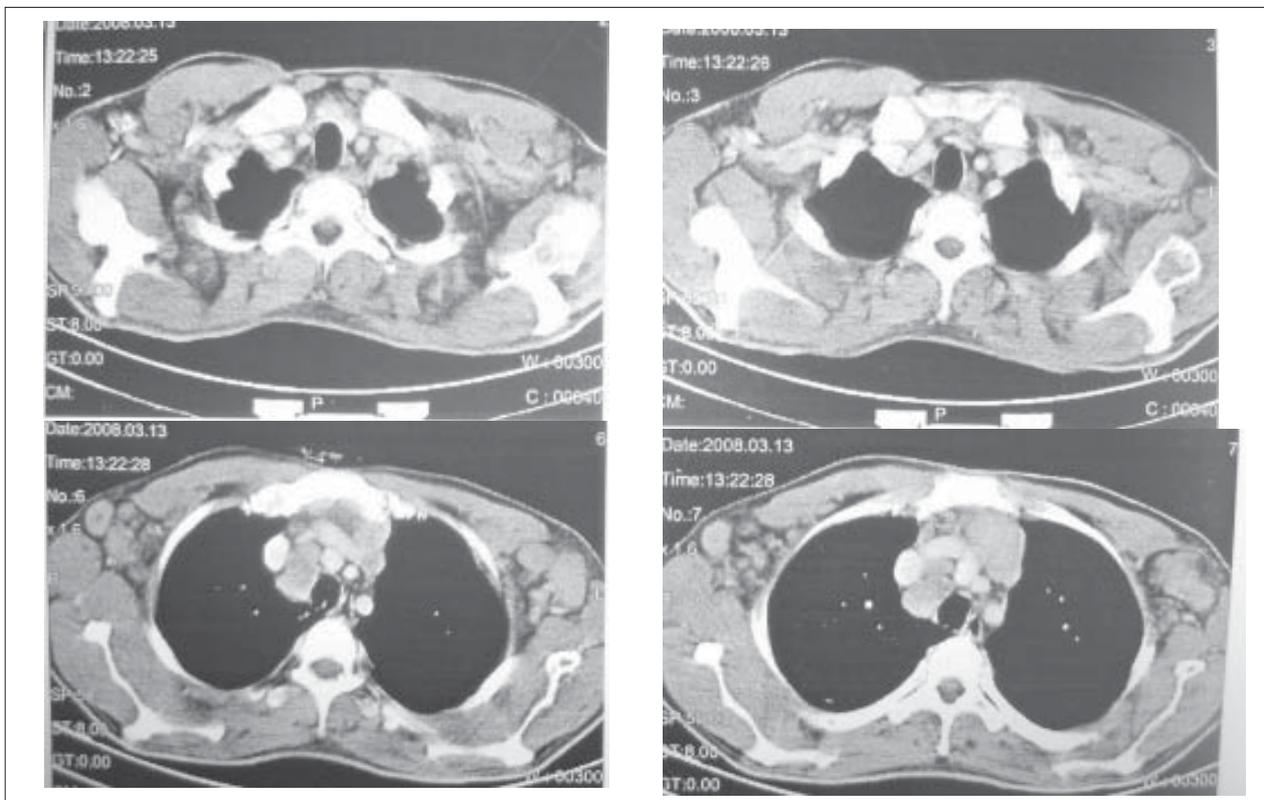


Figura 4. Tomografía que muestra el compromiso ganglionar mediastinal y axilar

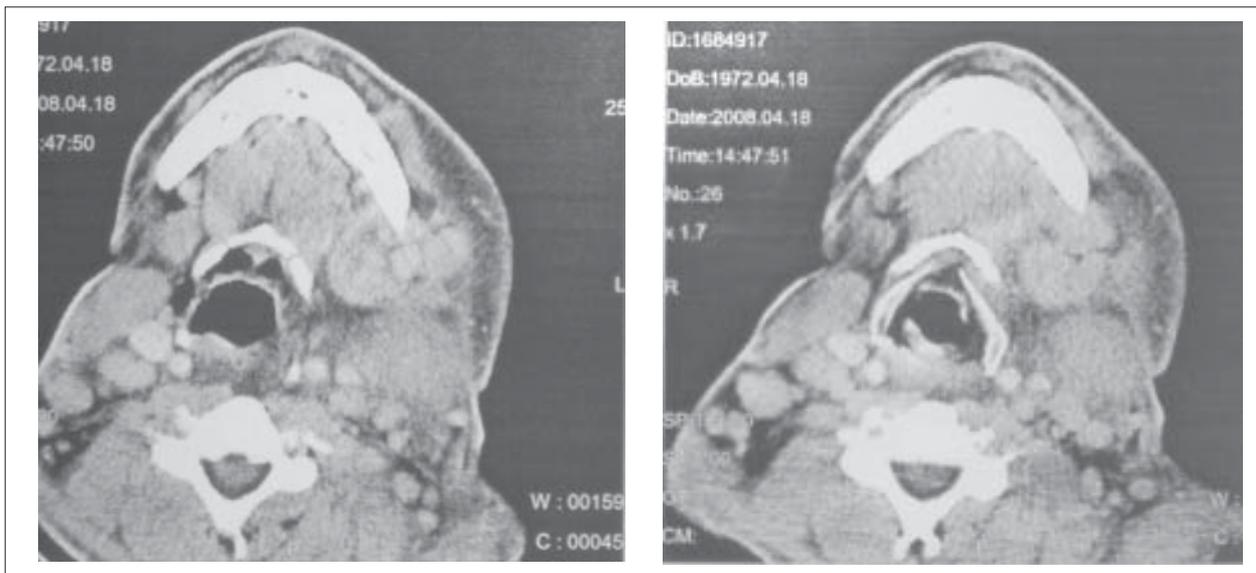


Figura 5. Tomografía de cuello que muestra la persistencia de adenopatías carotídeas y submaxilares y el compromiso parotideo

Discusión

Como se mencionó, es muy infrecuente el inicio óseo en el LH y aun más infrecuente el debut con la clínica de compresión medular. Felzl y colaboradores al analizar retrospectivamente a 198 pacientes con diagnóstico de LH durante los años 1997 a 2004 y encuentran un total de 14 casos de LH ósea (7%), todos ellos con enfermedad nodal concomitante⁽⁴⁾. El LH de inicio óseo se presenta entre la segunda y quinta década de la vida, con una relación hombre/mujer de 1,4/1 y constituye solamente 0,15% de los tumores malignos del hueso, por lo que su diagnóstico requiere evidentemente un alto índice de sospecha. En la revisión analizada se describen no más de 25 casos de LH con presentación ósea exclusiva inicial⁽⁴⁻⁶⁾. Del estudio de Felzl, con 14 pacientes con LH óseo, se destaca la mayor frecuencia de la variedad esclerosis nodular y del compromiso del esqueleto axial.

El caso clínico señalado constituye un LH que clínicamente se presenta como de inicio óseo a forma de compresión medular. Podemos afirmar que en su debut el paciente no presentaba compromiso ganglionar superficial que sí se manifestó en la evolución. Respecto al compromiso ganglionar profundo, la tomografía de columna inicial no informaba adenopatías, pero no contamos –dado que fue asistido como un paciente traumatológico– con tomografía toracoabdominal al debut que certificara la ausencia de adenopatías profundas. La presentación clínica como compresión medular en el linfoma es extremadamente infrecuente⁽⁶⁾; se describen menos de diez casos en la literatura internacional de LH con debut como compresión medular^(5,7,8). De 600 casos de LH analizados en el estudio de Yale University School of Medicine solamente un caso se

presenta con síntomas de compresión medular⁽⁸⁾. Con respecto a las manifestaciones clínicas se puede presentar con dolor óseo como único síntoma y las localizaciones más frecuentes son la pelvis, la columna vertebral dorso-lumbar y el fémur, pero puede comprometer esternón, clavícula, costillas y tibia. La presentación como un síndrome raquimedular se describe en menos de 1% de los casos y suele afectar con mayor frecuencia los segmentos torácicos. Es frecuente la presentación ósea asociando síntomas B, que se describe en 50% de los casos⁽³⁾.

El diagnóstico es habitualmente dificultoso y suelen plantearse otros diagnósticos iniciales como tuberculosis ósea o osteomielitis, o metástasis óseas de tumores sólidos.

Citow y colaboradores describen un caso clínico similar de un paciente con LH óseo que se presenta como compresión medular y en el cual el diagnóstico inicial fue tuberculosis y recibió –como en nuestro caso– tratamiento específico antituberculoso antes de llegar al diagnóstico definitivo⁽⁵⁾. La radiología convencional puede evidenciar lesiones líticas, blásticas o mixtas acompañadas de reacción perióstica⁽³⁾. Las lesiones óseas pueden ser tanto únicas como múltiples. La tomografía y resonancia constituyen estudios complementarios y fundamentales en el caso de compresión medular.

En los exámenes paraclínicos suelen encontrarse elevadas la lactatodeshidrogenasa (LDH), la beta 2 microglobulina y la VES.

El diagnóstico inicial puede realizarse a través de la biopsia ósea pero muchas veces resulta no concluyente mostrando –como en nuestro paciente– un infiltrado inflamatorio con linfocitos y células plasmáticas atípicas con fibrosis, necrosis y esclerosis fundamentalmente en la variante de LH esclerosis nodular. De los casos publica-

dos surge como fundamental destacar la importancia de tener presente el LH en el diagnóstico ante biopsias óseas con infiltrado inflamatorio no específico^(3,5,7).

Así la biopsia ganglionar es la que en general termina aportando el diagnóstico definitivo, pero para ello se requiere lamentablemente la progresión de la enfermedad. Con respecto a la histología se encuentran en igual frecuencia las variantes esclerosis nodular y celularidad mixta⁽³⁾.

El LH óseo se ubica en un estadio IV por el compromiso de un tejido u órgano extranodal de la clasificación de Ann Arbor. Puede también estadificarse al paciente conforme a la clasificación propuesta por Ostrowski y colaboradores específica para el linfoma óseo⁽²⁾.

Sin embargo, el pronóstico en el linfoma de inicio óseo exclusivo es generalmente favorable y se señala en la bibliografía consultada que el compromiso óseo para nada debe extrapolarse al compromiso de médula ósea, que sí implica un pronóstico desfavorable^(3,8). En el estudio de Feltl y colaboradores encontraron que los pacientes con LH con compromiso óseo presentan una probabilidad significativamente mayor de recaída⁽⁵⁾, pero no se vieron diferencias significativas en la sobrevida global. De este estudio y otros no surge la afectación ósea como un factor predictivo independiente de mal pronóstico^(3,8).

Respecto al tratamiento del LH óseo es importante señalar que dada su baja frecuencia no existen estudios científicos con los cuales protocolizar un único tratamiento. Cuando existe compresión medular se requiere un enfoque multidisciplinario incluyendo radioterapia local y eventual cirugía descompresiva o de estabilización^(3,8,9). El rol de la cirugía debe ser individualizado. Los planes de quimioterapia más utilizados incluyen el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y decarbacina). La secuencia del tratamiento combinado radio y quimioterápico y la dosis de radiación son, por lo señalado, desconocidas. Con el tratamiento la mayoría de los pacientes presentan una recuperación funcional neurológica y una respuesta clínica completa^(8,10). La sobrevida global es significativamente mayor en los pacientes que debutan con la compresión medular que en aquellos en quienes los síntomas óseos y neurológicos se desarrollan en la progresión de su enfermedad (sobrevida cinco años, 50% frente a 10% en el segundo caso⁽⁸⁾). De la revisión bibliográfica analizada se desprende que el pronóstico general en el LH con presentación como compresión medular es bueno, con sobrevida global documentada y muy buena recuperación funcional en contraposición a lo que ocurre en las otras causas de compresión medular neoplásica.

Conclusión

Los linfomas óseos son infrecuentes pero la enfermedad puede debutar con el compromiso óseo y manifestarse como compresión medular. La biopsia ósea, si no se sos-

pecha la enfermedad, muchas veces es informada como infiltrado inflamatorio inespecífico con elementos de fibrosis y es en esa situación en la cual debemos elevar la sospecha de linfoma óseo. El tratamiento es habitualmente combinado de radioterapia y quimioterapia con buen pronóstico funcional y vital, dado que el compromiso óseo no constituye un factor predictivo independiente de mal pronóstico.

Summary

Introduction: Hodgkin lymphoma of bone is unusual and the compression of the bone marrow is exceptional, requiring a high degree of suspicion in order to be detected.

Method: a clinical case of a 37-year-old male patient is presented. After months of back pain with constitutional symptoms, lower extremities paraparesis is installed. Upon assessment with X-rays, ultrasound scan and magnetic resonance imaging, which reveal destruction and flattening of the lumbar vertebrae bodies, the patient undergoes surgery in order to have his back stabilized. Bone biopsy reveals inflammatory infiltration with non-specific fibrosis and the patient is treated with antibiotics, subsequently receiving antituberculosis treatment. During evolution, superficial and deep adenopathic conglomerates are evidenced, resulting in the diagnosis of Hodgkin lymphoma through axillary node biopsy. We conducted a bibliographic review of Hodgkin lymphoma of the bone, and its presentation as the compression of the bone marrow.

Results: the patient received combined radiotherapy and chemotherapy treatment, showing a good clinical evolution. The bone lesions are not seen in the X-rays, although the parathyroid tumors persist. Therefore he receives radiotherapy. Bone involvement in Hodgkin lymphoma might not be associated to a bad prognosis by itself, so involvement of the bone marrow in advanced stages of the disease must not be extrapolated.

Conclusion: bone lymphomas are unusual, although the disease's debut may imply bone involvement and evidence compression of the bone marrow.

Bone biopsy, if there is no suspicion of the disease, is informed as a non-specific inflammatory infiltration with traces of fibrosis, and it is in such case when we have to increase our suspicion of bone lymphoma. Treatment usually consists of combined radiotherapy and chemotherapy and has a good life and functional prognosis, since bone involvement does not constitute an independent predictive factor for a bad prognosis.

Résumé

Introduction: les lymphomes osseux ne sont pas fréquents et le début du lymphome de Hodgkin comme compression médullaire reste exceptionnel et son diagnostic requiert

un fort soupçon. Moins de dix cas en sont décrits à la littérature.

Matériel et méthode: on présente un patient homme de 37 ans qui, après des mois de souffrance à la colonne lombaire à symptômes constitutionnels, installe une paraplégie des membres inférieurs; des études radiographiques, une tomographie et une résonance de colonne révèlent une destruction et un aplatissement vertébral lombaire à engagement médullaire, de sorte qu'il subit une opération chirurgicale pour stabiliser la colonne. La biopsie osseuse montrant une inflammation avec fibrose pas spécifique, il reçoit un traitement antibiotique, puis un traitement antituberculeux. À l'évolution, il installe des conglomerés adénopathiques superficiels et profonds, ce qui aboutit au diagnostic du lymphome de Hodgkin, après une biopsie du ganglion axillaire. On fait une révision bibliographique du lymphome osseux de Hodgkin et sa présentation comme compression médullaire.

Résultats: le patient reçoit un traitement combiné de radiothérapie et chimiothérapie à bonne évolution clinique, avec résolution radiologique des lésions osseuses et persistance de tumeur parotidienne. L'engagement osseux au lymphome de Hodgkin n'étant pas un facteur indépendant de mauvais pronostic, il ne doit pas être dissocié de l'engagement de la moelle osseuse lorsque la maladie est avancée.

Conclusion: les lymphomes osseux ne sont pas fréquents, cependant la maladie peut débuter avec engagement osseux et se manifester comme compression médullaire. La biopsie osseuse, sans soupçon de la maladie, est fréquemment rapportée comme infiltré inflammatoire pas spécifique avec des éléments de fibrose. C'est là qu'on doit penser au lymphome osseux. Le traitement est généralement combiné de radiothérapie et de chimiothérapie à bon pronostic fonctionnel et vital, étant donné que l'engagement osseux ne constitue pas un facteur de prédiction indépendant de pronostic erroné.

Resumo

Introdução: os linfomas ósseos são pouco frequentes e o início de um linfoma de Hodgkin com compressão medular é raro e para seu diagnóstico é necessário contar com um alto índice de suspeita. Na literatura estão descritos menos de dez casos com essas características.

Material e método: apresenta-se o caso clínico de um paciente de sexo masculino de 37 anos que, depois de meses com dor na coluna lombar com sintomas constitucionais apresenta paraparesia de membros inferiores; a avaliação com radiografia tomografia e ressonância da coluna mostrou destruição e compressão de vértebras lombares com comprometimento medular realizando-se cirurgia para estabilização da coluna. A biopsia óssea mostrou infiltrado inflamatório com fibrose não específi-

ca; o paciente foi tratado com antibióticos e posteriormente recebeu tratamento antituberculoso. Na evolução observou-se o aparecimento de conglomerados adenopáticos superficiais e profundos; a biopsia de gânglio axilar levou ao diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Realizou-se uma revisão bibliográfica de linfoma de Hodgkin ósseo e sua apresentação com compressão de medula.

Resultados: o paciente foi tratado com radioterapia e quimioterapia com evolução clínica boa, com resolução radiológica das lesões ósseas e persistência da tumoração parotídea, razão pela qual recebeu radioterapia. O comprometimento ósseo no linfoma de Hodgkin não é um fator independente de mal prognóstico e não se deve extrapolar ao comprometimento da medula óssea na doença avançada.

Conclusão: os linfomas ósseos são pouco frequentes, porém podem começar com comprometimento ósseo e com compressão medular. Muitas vezes, se não há suspeita da doença, o diagnóstico da biopsia óssea pode ser infiltrado inflamatório inespecífico com elementos de fibrose e nessa situação devemos suspeitar de linfoma ósseo. O tratamento habitual é a combinação de radioterapia e quimioterapia com bom prognóstico funcional e vital, pois o comprometimento ósseo não é um fator de predição independente de mal prognóstico.

Bibliografía

1. **Montserrat Costa E, Díaz-Mediavilla J, Moraleda Jiménez Ma, Campo Guerri E, Bosch Albareda E.** Enfermedades ganglionares. In: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, eds. Hematología clínica. Madrid: Elsevier, 2006: 1738-44.
2. **Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, Shives TC, Evans RG, O'Connell MJ, et al.** Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986; 58(12): 2646-55.
3. **Biswas A, Puri T, Goyal S, Haresh KP, Gupta R, Julka PK, et al.** Osseous Hodgkin's lymphoma-review of literature and report of an unusual case presenting as a large ulcerofungating sternal mass. *Bone* 2008; 43(3): 636-40.
4. **Feltl D, Markova J, Mocikova H, Dedekova K, Kozak T.** Prognostic impact of bone involvement in Hodgkin lymphoma. *Neoplasma* 2008; 55(2): 96-100.
5. **Citow JS, Rini B, Wollmann R, Macdonald RL.** Isolated, primary extranodal Hodgkin's disease of the spine: case report. *Neurosurgery* 2001; 49(2): 453-6.
6. **Uttmann JE, De Vita V.** Hodgkin's disease and other lymphomas. In: Petersdorf, RG, Martin JB, Braunwald E, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 1983: 811-25.
7. **Vicente Baz D, Fernández Delgado C, Casas A, et al.** Linfoma Hodgkin ósseo: dos casos y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 2005; 205(4): 196-9.
8. **Higgins SA, Peschel RE.** Hodgkin's disease with spinal cord compression: a case report and review of the literature. *Cancer* 1995; 1(75): 94-8.
9. **Cađavi F, Kalayci M, Tekin IO, Numanöllu G, Cađavi Z, Gül S, et al.** Primary spinal extranodal Hodgkin's disease at two levels. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(2): 168-73.
10. **Kar R, Dutta S, Tyagi S.** Clinically unsuspected Hodgkin's lymphoma diagnosed primarily from bone marrow trephine biopsy: report of six cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51(2): 186-9