

Linfoma de Hodgkin con afectación ósea: comunicación de un caso y revisión de la literatura

D. Márquez Medina*, B. Márquez Lobo**, M. C. Talavera Hernández***, I. Blancas López-Barajas*,
I. Sáez Medina****, J. L. García Puche***

Resumen

Existen pocas comunicaciones en la literatura acerca de la afectación ósea primaria por linfoma de Hodgkin. El linfoma de Hodgkin representa menos del 0'15% de los tumores malignos primarios del hueso, aunque por radiología es frecuente detectar lesiones óseas en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Comunicamos el caso de un paciente inicialmente diagnosticado de linfoma de Hodgkin en fémur izquierdo, tratado con un régimen combinado de quimioradioterapia secuencial, que permanece libre de recaída a cuatro años después, aprovechando para revisar la literatura respecto a su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave:

Afectación ósea. Linfoma de Hodgkin. Quimioterapia. Radioterapia. Tratamiento.

Oncología, 2004; 27 (3):135-139

* F.E.A. de Oncología Médica

** M.I.R. de Anatomía Patológica

*** F.E.A. de Oncología Médica y Radioterápica. Jefes de Sección de Oncología Médica y RT

**** M.I.R. de Oncología Médica

Summary

There are few literature reports about bone primary Hodgkin's lymphoma. Hodgkin's lymphoma represents less than 0.15 % of the primary malignant bone tumors, although radiology studies frequently detect bone lesions in patients with Hodgkin's disease. We report the case of a patient that was initially diagnosed of bone Hodgkin's lymphoma with left femur involvement. The patient was treated by a combined regime of sequential chemo-radiotherapy in our Oncology Unit. He remains relapse-free three years after diagnosis. Taking advantage of our report we reviewed the literature looking for diagnostic and treatment strategies for the process.

Key words: Hodgkin's lymphoma. Osseous involvement. Chemotherapy. Radiotherapy.

Introducción

Los linfomas óseos son infrecuentes¹ (del 3 al 8% de los cánceres primarios del hueso) y principalmente linfomas no Hodgkin (LNH) de células B². El linfoma de Hodgkin (LH) sólo representa un 3% de los linfomas óseos, lo cual explica la escasez de casos comunicados en la literatura.

Los LH generalmente se presentan como linfadenopatías que se extienden ordenadamente, siendo frecuente la afectación de la médula ósea, sin destrucción del hueso, en las etapas avanzadas de la enfermedad (5-15%). A diferencia de ella, la afectación ósea sintomática por LH destruye el tejido y es una forma inusual de debut en esta población, aunque por radiología se puedan detectar lesiones óseas en el 10-20% de los pacientes con LH³.

Se debe distinguir entre a) *LH primario óseo* (12-15%) donde el hueso es la única localización afectada; b) *Afectación ósea inicial por LH (AOLH)*, la más común, donde es frecuente encontrar adenopatías simultáneas, y c) *Lesiones óseas en el curso de un LH*.

La AOLH generalmente se presenta entre la segunda y quinta década de la vida, aunque ha sido descrita a cualquier edad, con mayor riesgo de padecerla pacientes varones (1'4: 1) con un máxima incidencia hacia los 31 años (rango de 5 a 83 años).

A excepción de aquellas lesiones óseas que aparecen en la evolución de un LH, el diagnóstico de la AOLH es siempre difícil. La AOLH suele presentarse con dolor como único síntoma y se confunde otras entidades⁴ (osteomielitis, artritis o granuloma eosinófilo), con lo que su diagnóstico definitivo se retrasa durante meses⁵ incluso en aquellos casos asociados a adenopatías, donde los síntomas B aparecen en más del 50% de los pacientes.

No existen diferencias radiológicas entre la AOLH inicial y las lesiones recurrentes. Ambas incluyen osteolisis, esclerosis y lesiones mixtas que pueden mostrar re-

acción perióstica y muy diversa distribución. Ostrowski¹ comunica un 26% de lesiones líticas, 26% escleróticas y 43% mixtas, Newcomer³ 24%, 20% y 15% y Granger⁶ 75%, 15% y 5% respectivamente. Reacciones periósticas, destrucción cortical y masas de tejidos blandos pueden observarse en más del 50%, pero las fracturas patológicas son raras. Esto contrasta con la imagen típicamente permeativa de la afectación ósea por LNH.

Aunque las modernas técnicas de imagen como la TAC, la resonancia nuclear magnética o la gammagrafía con galio^{6,7} complementan a la radiología convencional⁷, todas las lesiones deberían ser confirmadas con biopsia ósea y ganglionar simultáneas.

Las áreas más comúnmente afectadas en AOLH son pelvis, columna y fémur, pero también se han descrito en esternón, escápula, clavícula, costillas, cráneo y tibia¹. Las lesiones solitarias son tan frecuentes como las múltiples³.

El diagnóstico anatomopatológico de AOLH es tan complicado como el clínico. Antes del desarrollo de las modernas técnicas de inmunohistoquímica, los errores diagnósticos eran frecuentes, especialmente con linfomas anaplásicos y de células T. Por tanto, la confirmación inmunohistoquímica debe ser obligada en el diagnóstico del LH extranodal. Una biopsia de linfadenopatías que aparezcan sincrónicamente puede ser de utilidad, dada la escasa rentabilidad de la citología e histología ósea.

Las láminas de hueso son preparadas generalmente en formalina al 10% o parafina teñida con hematoxilina-eosina y la AOLH generalmente se presenta como un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, histiocitos y células mononucleares atípicas entre trabéculas intactas¹. Estas imágenes son demasiado similares a las de los LNH óseos, donde células similares a las de Reed-Stenberg pueden aparecer. También puede aparecer necrosis, fibrosis e inflamación y, ocasionalmente, áreas reactivas de osteoformación en los casos con es-

clerosis y reacción periosteal radiológica. La fibrosis y la esclerosis pueden ser una forma predominante en la afectación ósea por LH tipo esclerosis nodular.

Para inmunohistología, usualmente se utilizan anticuerpos contra queratinas, CAM5.2, S-100, vimentina, desmina, CD-1, 3, 15, 22, 30, 43, 45, 45Ro y L-26. Suele existir positividad a CD-15 y 30, sin reactividad a marcadores B o T. Positividad a CD-45 y reagrupamientos en los genes de las inmunoglobulinas o receptores TcR no son muy usuales. De cualquier modo, los distintos subtipos de LH podrían mostrar diferentes inmunofenotipos²: La esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica expresan CD-15 y 30, sin CD-45 o marcadores B, que pueden aparecer en la variante de predominio linfocítico. La esclerosis nodular y la celularidad mixta son los tipos más frecuentes de AOLH³. Las otras variantes son excepcionales.

Distintas estrategias que combinan quimioterapia (QT), radioterapia (RT) y cirugía han sido empleadas en el tratamiento de la AOLH. Los escasos casos de LH óseo primario han sido tratados con RT o resección, consiguiendo largas supervivencias incluso en aquellos con afectación multifocal¹. La QT obtiene buenas tasas de respuesta en LH óseo primario y AOLH presente simultáneamente en hueso y fuera de él.

Pueden utilizarse pautas de QT para LH y LNH. Esquemas comprobados y eficaces son MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona), ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) y EVA (etoposido, vincristina, doxorubicina). La combinación MOPP/ABVD por 6-8 ciclos alternados con consolidación RT sobre el hueso afecto ha sido descrito en casos clínicos publicados como una terapia eficaz en seguimientos de 1-16 años. Se emplean dosis de radiación de 30 a 40 Gy, con fotones de 6 MeV de aceleradores lineales o fotones de 1'25 MeV de telecobaltoterapia⁸.

La modalidad de tratamiento combinado QT y RT ha demostrado una gran tasa de respuesta y de control a largo tiempo, con supervivencias del 60 al 84% en nueve años. Se han descrito fallos en la inducción de la respuesta, pero escasas recaídas tras la terapia combinada. En las recurrencias, RT o combinaciones de QT y RT obtienen supervivencias de meses a años, incluso la curación del proceso.

La demora en el diagnóstico, la refractariedad al tratamiento o la recaída implican un peor pronóstico pero, al contrario de los pacientes con afectación de la médula ósea (estadio IV), la AOLH (estadio IE-IIIIE) no parece conllevar un peor pronóstico o respuesta que los casos con exclusiva afectación ganglionar e igual estadio (estadio I-III)². Ambos presentan la misma evolución al tratamiento⁵.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 50 años con crisis de sudoración profusa, pérdida del 10% del peso corporal y dolor en rodilla izquierda, sin fiebre, de seis meses de evolución, que consulta por dolor y aumento de tamaño en el muslo izquierdo. En su analítica (incluyendo LDH) no se apreciaron valores anormales y, clínicamente, fue diagnosticado de osteomielitis del trocánter izquierdo. La radiología de pelvis mostró una única lesión lítica en la cabeza femoral izquierda confirmada por TAC, ⁹⁹Tc y ⁶⁷Ga gammagrafía. La biopsia ósea fue informada como afectación linfoproliferativa ósea con posibilidad de tratarse de un LH.

Un mes después, remitido a nuestra Unidad de Oncología, el examen físico reveló una masa adenopática de 7 cms de diámetro en la axila izquierda y adenopatías bilaterales inguinales de meses de evolución. La sintomatología previa fue interpretada como síntomas B y nuevos datos de laboratorio mostraban una β_2 globulina de 5 mg/l, LDH 670 y serología de VIH y hepatovirus negativa.

Se realizó biopsia de la masa axilar, informada como LH tipo esclerosis nodular. La arquitectura del ganglio estaba distorsionada por tractos fibrosos entre nódulos de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, histiocitos y células CD-30 +, con citoplasma claro y núcleos lobulados. Existía una positividad focal para CD-15 y EMA y casi todas las células tumorales eran Ki-67 +. La biopsia de médula ósea fue informada como fibrosis asociada a infiltración por LH. La TAC mostraba adenopatías en la axila izquierda, supraclaviculares, mediastino, retroperitoneo, pelvis e ingles.

Del 24-2-2000 al 29-9-2000, el paciente recibió siete ciclos de QT en régimen ABVD. Al segundo ciclo, los síntomas B y las adenopatías periféricas habían desaparecido. Al cuarto, los valores de β_2 globulina (1'7 mg/l) y LDH (398) eran normales, y, al sexto, la TAC sólo mostraba esclerosis de la pala iliaca izquierda, la biopsia de médula ósea no presentaba infiltración por LH y la gammagrafía con ⁶⁷Galio fue negativa. El 15-1-2001, se consolidó la respuesta con 3 ciclos de QT en régimen MOPP y con RT (36 Gy) sobre el fémur izquierdo. Hasta el día de hoy el paciente se encuentra libre de recaída.

Regímenes de QT empleados en el tratamiento

ABVD (cada 2 semanas): Doxorubicina 25 mg/m² + Bleomicina 10 mg/m² + Vinblastina 6 mg/m² + Dacarbazina 375 mg/m².

COPP (cada 4 semanas): Día 1: Ciclofosfamida 650 mg/m² + Vincristina 1'4 mg/m² + Procarbazona 100

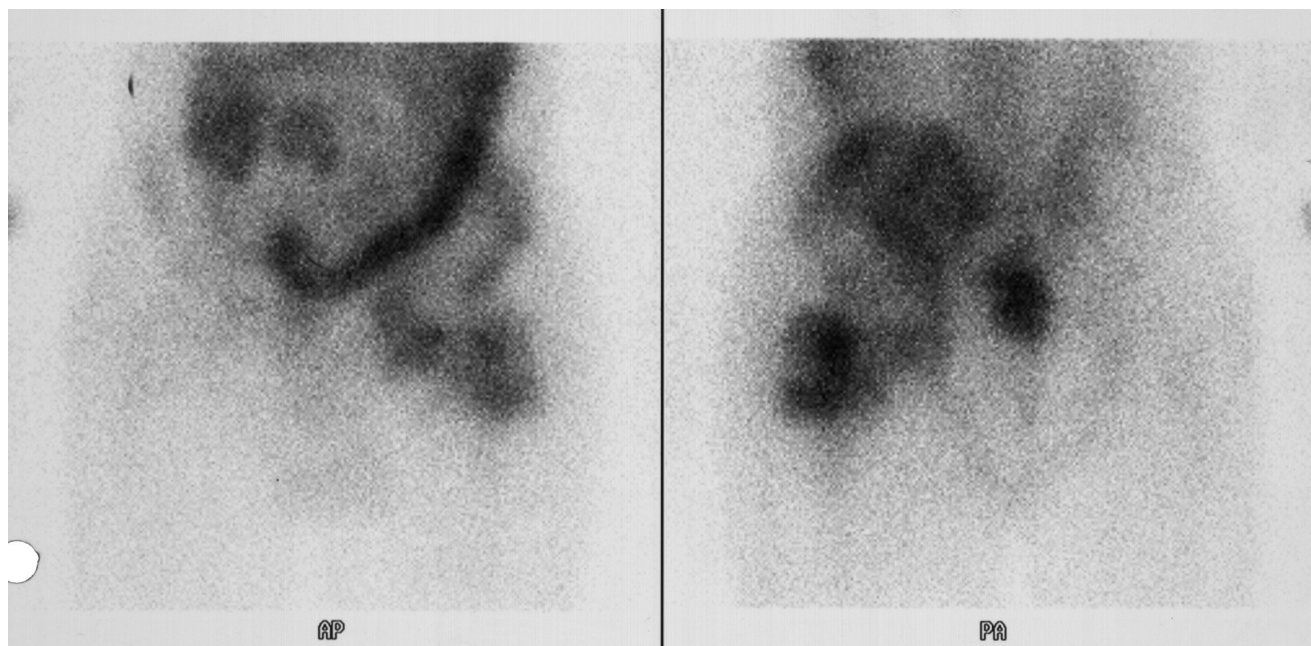


Fig. 1. Gammagrafía con Galio⁶⁷ inicial del paciente, apreciándose captación patológica en cabeza femoral izquierda.

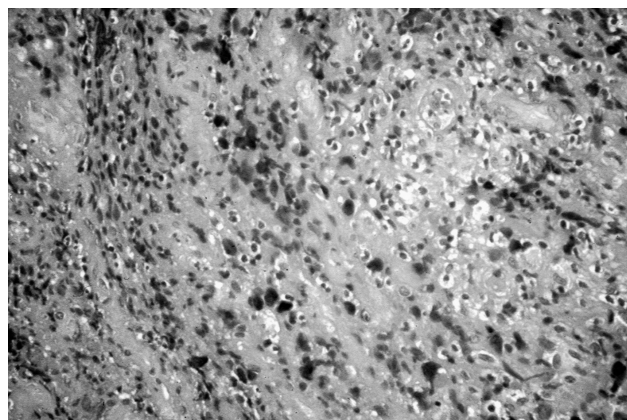


Fig. 2. Biopsia de hueso mostrando células atípicas mononucleares de escaso citoplasma, fuertemente eosinófilas, sueltas y en acúmulos, en un estroma de tejido fibroso, acompañadas por una población de células reactivas compuestas por neutrófilos, eosinófilos, linfocitos e histiocitos. Las células tumorales expresan cd30 y cd15.

mg/m². Día 8: Ciclofosfamida 650 mg/m² + Vincristina 1'4 mg/m². Días 1-14: Prednisona 40 mg/m².

Discusión

Dos motivos nos han inducido a comunicar este caso. La escasa incidencia de LH óseos. La afectación de

médula ósea puede ser un hallazgo usual en etapas avanzadas de la enfermedad, pero la AOLH representa sólo un 0'15% de los tumores malignos del hueso. Existen únicamente unos 30 casos publicados en la literatura, y éste es el primero diagnosticado y tratado en nuestro centro en los últimos 20 años.

El segundo motivo es pensar que un mayor conocimiento de la clínica, diagnóstico y terapéutica de la AOLH puede contribuir a un mejor manejo de la enfermedad. La escasa incidencia de linfomas en el hueso y la aún menor incidencia de la AOLH explica gran parte de las demoras y confusiones en su diagnóstico. La ausencia de síntomas o hallazgos radiológicos específicos hace el resto. Por tanto, recordar la posibilidad de que exista esta dolencia en una primera evaluación del paciente ayudará al especialista a reducir la dificultad y retraso de su diagnóstico.

La realización de una historia clínica completa con una exploración física sistemática también es importante. La forma de presentación más frecuente de la AOLH va acompañada de adenopatías simultáneas. Nuestro paciente refería dolor, síntomas B evidentes y múltiples masas adenopáticas meses antes de ser diagnosticado de osteomielitis. Afortunadamente, su biopsia de hueso condujo directamente al diagnóstico de AOLH, pero ampliar la exploración o el interrogatorio podrían simplificar bastante el diagnóstico en otros muchos casos. De hecho, la precocidad de éste es especialmente importante si consideramos que la AOLH

no empeora inicialmente el pronóstico de la enfermedad más de la afectación ganglionar pero, por el contrario, la progresión a un estadio superior del proceso (generalmente asociado a evoluciones más prolongadas) se acompaña de menores tasas de curación y de recaídas más frecuentes. Así la AOLH debe tratarse lo antes posible para promover la supervivencia del paciente.

La clínica y presentación de nuestro caso fue similar a las descritas en la literatura: Afectación ósea y ganglionar sincrónica en un paciente varón adulto. La lesión ósea era única (que son tan comunes como las múltiples) y lítica (24 al 75% de los casos) en la cabeza femoral izquierda (una de la localizaciones más frecuentes de la AOLH).

Diversos autores han relacionados los hallazgos clínicos y radiológicos de la AOLH con las diferentes formas de diseminación del LH⁹, considerando que las lesiones líticas se deben a una diseminación hematogénea y que una extensión directa al hueso desde ganglios adyacentes origina las escleróticas. Para otros autores, es la afectación ósea multifocal la que sostiene la hipótesis de una diseminación hematogénea y la común afectación del esqueleto axial la de una extensión directa desde los ganglios vecinos⁵. También se ha descrito una mayor incidencia de AOLH multifocal en pacientes con afectación ósea inicial y LH de la variedad celularidad mixta³, pero este aspecto no ha sido confirmado.

Otro hecho a discutir es la dificultad del diagnóstico histológico. La AOLH puede confundirse fácilmente con otras entidades y la biopsia suele rendir poca información. Por tanto, conviene realizar un análisis de adenopatías simultáneas y confirmar los hallazgos con técnicas de inmunohistoquímica.

Se pueden emplear diferentes estrategias terapéuticas en la AOLH pero, como hemos descrito, la afectación ósea no empeora el pronóstico del LH y puede responder a QT y RT. Por tanto, la cirugía debería reservarse para la obtención de muestras, resolver complicaciones (usualmente escasas) y para aquellos casos sin respuesta al tratamiento.

Nuestro paciente fue tratado con un esquema de QT similar a los descritos en la bibliografía. Ciclos combinados y alternantes de MOPP y ABVD se reemplazaron por un esquema secuencial de ABVD (7 ciclos), consolidado con COPP (3 ciclos) y RT, dada la extensión de la enfermedad (estadio-IV). Preferimos relegar la consolidación de la afectación del hueso hasta haber conseguido una completa respuesta en médula ósea, que era la que realmente definía el pronóstico del paciente. Las dosis y cronología de la QT y de la RT fueron similares a las que aparecen en la literatura.

Tras casi cuatro años, el paciente permanece sin evidencia de enfermedad y concluimos que la AOLH es una entidad poco frecuente que responde al tratamiento, cuyo diagnóstico precoz debe buscarse para mejorar el pronóstico de los enfermos.

Bibliografía

1. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, Witzig TE, Wenger DE, Unni KK. Osseous Hodgkin disease. *Cancer* 1999; 85: 1166-78.
2. Ozdemirli M, Mankin HJ, Aisenberg AC, Harris NL. Hodgkin's disease presenting as a solitary bone tumor. A report of four cases and review of the literature. *Cancer* 1996; 77: 79-88.
3. Newcomer LN, Silverstein MB, Cadman EC, Farber LR, Bertino JR, Prosnitz LR. Bony involvement in Hodgkin's disease. *Cancer* 1982; 49: 338-42.
4. Cowie F, Benghiat A, Holgate C. Primary Hodgkin's disease of bone. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991; 3: 233-5.
5. Jaubert D, Eghbali H, Fuzibet JG, Pesce A, Hovette P, Delmarre B, Hauteville D, Hoerni B. [Bone localizations disclosing Hodgkin's disease. Apropos of 11 cases]. *Rev Med Interne* 1992; 13: 21-6.
6. Granger W, Whitaker R. Hodgkin's disease in bone, with special reference to periosteal reaction. *Br J Radiol* 1967; 40: 939-48.
7. Ferrant A, Rodhain J, Michaux JL, Piret L, Maldague B, Sokal G. Detection of skeletal involvement in Hodgkin's disease: a comparison of radiography, bone scanning and bone marrow biopsy in 38 patients. *Cancer* 1975; 35: 1346-53.
8. Borg MF, Chowdhury AD, Bhoopal S, Benjamin CS. Bony involvement in Hodgkin's disease. *Australas Radiol* 1993; 37: 63-6.
9. Edeiken-Monroe B, Edeiken J, Kim EE. Radiologic concepts of lymphoma of the bone. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 841-64.

Correspondencia:

Dr. D. Márquez Medina
Secretaría de Servicio de Oncología Médica y Radioterápica
Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada
Avda. Doctor Olóriz, 16
E-18012 Granada
E-mail: dmarmed@hotmail.com