

LINFOMA ÓSEO PRIMARIO DEL HUESO SACRO

Dres. Andrea Correa¹, Germán Gutiérrez², Francisco Garagorry³, Andrea Cristiani⁴, Eduardo Corchs⁵.

RESUMEN

Se presenta un caso de linfoma óseo primario en una paciente joven, de 19 años, en una localización rara como es el hueso sacro. Se estudió mediante tomografía computada y resonancia magnética, que mostraron una extensa lesión de sustitución ósea, agresiva, con masa de partes blandas. El diagnóstico anatomopatológico fue de linfoma difuso de grandes células B. El PET descartó compromiso a distancia. El linfoma óseo primario tiene un mejor pronóstico que otros tumores primarios, por lo que su detección temprana permite un apropiado tratamiento. Se contrasta el caso con la literatura especializada.

Palabras clave: Linfoma; Linfoma de Células B; Neoplasias Óseas; Imagen por Resonancia Magnética.

ABSTRACT

A case of primary bone lymphoma is presented in a young, 19-year-old patient, in a rare location such as the sacrum. It was studied by computed tomography and magnetic resonance imaging, which showed an extensive aggressive bone replacement lesion with a soft tissue mass. The pathological diagnosis was diffuse large B-cell lymphoma. PET ruled out distant involvement. Primary bone lymphoma has a better prognosis than other primary tumors, so its early detection allows appropriate treatment. The case is contrasted with the specialized literature.

Key words: Lymphoma; Lymphoma, B-Cell; Bone Neoplasms; Magnetic Resonance Imaging.

INTRODUCCIÓN

El linfoma óseo primario (LOP) es una forma rara de presentación tumoral, representando menos del 5% de los tumores óseos primarios y menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin. En efecto, es más frecuente el compromiso óseo secundario por un linfoma primitivo nodal (1). De acuerdo a la última clasificación de la OMS de los tumores de partes blandas y el hueso (2), los LOP no Hodgkin son neoplasias compuestas por células linfoides malignas que producen una o más lesiones dentro del hueso, sin compromiso ganglionar ni otras lesiones extra-nodales. La mayoría de los LOP corresponden a linfomas difusos de grandes células B (LDGCB) y más raramente a los tipos de la zona marginal, folicular, Hodgkin, de alto grado y linfomas T. (3)

El LOP se define como la presencia de linfoma en un solo hueso, con o sin metástasis ganglionar regional, y ausencia de lesiones distales dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico. El LOP multifocal constituye un subtipo menos común y de peor pronóstico, en el que hay enfermedad linfomatosa en dos o más huesos, pero sin metástasis distal o ganglionar en los seis meses posteriores al diagnóstico. (4)

Si bien tiene un amplio rango etario de presentación, el pico se da en la sexta y séptima década de vida, siendo raro en menores de 10 años. Hay mayor prevalencia en el sexo masculino, siendo 1,5:1 la relación con el sexo femenino. (5)

EL LOP se da más comúnmente en el esqueleto apendicular, típicamente en las metáfisis de huesos largos como el húmero, la tibia o el fémur. Puede trasladarse al hueso adyacente e invadir los espacios articulares; este hallazgo, de estar presente, ayuda a estrechar el diagnóstico diferencial con otros planteos como ser el cordoma, la infección o las metástasis. (6)

La presentación imagenológica del LOP es variable, pudiendo manifestarse mediante un amplio espectro de hallazgos, que oscilan desde la apariencia casi normal del hueso hasta extensos patrones infiltrativos difusos con destrucción cortical y afectación de partes blandas circundantes. A pesar de esta variabilidad, la presencia de una lesión solitaria, infiltrativa, localizada en la región metadiáfisis, con reacción perióstica discontinua, con componente de partes blandas, en un paciente mayor de 30 años, es altamente sugestiva de linfoma. (7)

En resonancia magnética, se destaca el papel de las secuencias potenciadas en T1 para demostrar cambios de la señal medular, mostrando áreas de baja señal. En las secuencias potenciadas en T2, estas áreas generalmente presentan una alta señal, así como el edema óseo reactivo y las alteraciones peritumorales. Las secuencias T1 tras la administración de gadolinio permiten diferenciar los focos intramedulares de origen neoplásico (captantes), de la frecuente fibrosis medular reactiva (no captante o con captación tardía). (7)

La tomografía por emisión de positrones (PET), además de localizar con gran sensibilidad las lesiones óseas, es

1. Residente de Imagenología
2. Asistente Departamento Clínico de Imagenología
3. Asistente Departamento y Cátedra de Anatomía Patológica
4. Profesora Adjunta Departamento y Cátedra de Anatomía Patológica
5. Profesor Adjunto Departamento Clínico de Imagenología

utilizada en el diagnóstico de extensión inicial del tumor, así como en la valoración de la respuesta al tratamiento (8). Presentamos el caso de una paciente joven con LOP, en una localización rara como es el hueso sacro. Consideramos de interés su comunicación dada la baja frecuencia del LOP, que se presentó en un grupo etario y una localización infrecuentes, destacando el papel de las diferentes herramientas de Anatomía Patológica para su diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 19 años de edad, sin antecedentes patológicos, que consultó por un síndrome doloroso lumbar interpretado inicialmente de origen mecánico. Al momento del ingreso, luego de cuatro meses de evolución, el dolor presentaba características de organicidad, con componente nocturno que no cedía con analgésicos comunes, episodios de incontinencia esfinteriana y tumoración palpable a nivel sacro de 6 cm

aproximadamente. Se acompañaba de adelgazamiento de 17 kg, astenia y adinamia, sin síntomas B.

El primer estudio imagenológico que se solicitó fue una tomografía computada (TC), realizada sin y con contraste intravenoso, en la que se observó una extensa lesión de sustitución ósea con epicentro en el lado derecho del hueso sacro, de densidad heterogénea, predominantemente lítica, con límites mal definidos y una zona de transición amplia. Asociaba destrucción cortical y una extensa masa de partes blandas con realce, extendida hacia el espacio presacro, que mantenía plano de separación con los órganos pélvicos vecinos; dicha masa tenía una extensión de 68 x 66 x 27 mm en sus diámetros L, T y AP respectivamente (figura 1). En el momento, para completar la valoración, se extendió el estudio al tórax, sin mostrar otros hallazgos patológicos.

Con el hallazgo de una lesión ósea de caracteres agresivos, centrada en el hueso sacro, en una paciente de 19 años, sin elementos infecciosos, se planteó en primer lugar un tumor óseo primario. Dadas las características mencionadas, sobre todo la edad, la localización y el aspecto imagenológico, el primer planteo diagnóstico fue el de un sarcoma de Ewing. Otros tumores primarios, como ser el cordoma y el linfoma óseo, fueron planteos alejados sobre todo por la

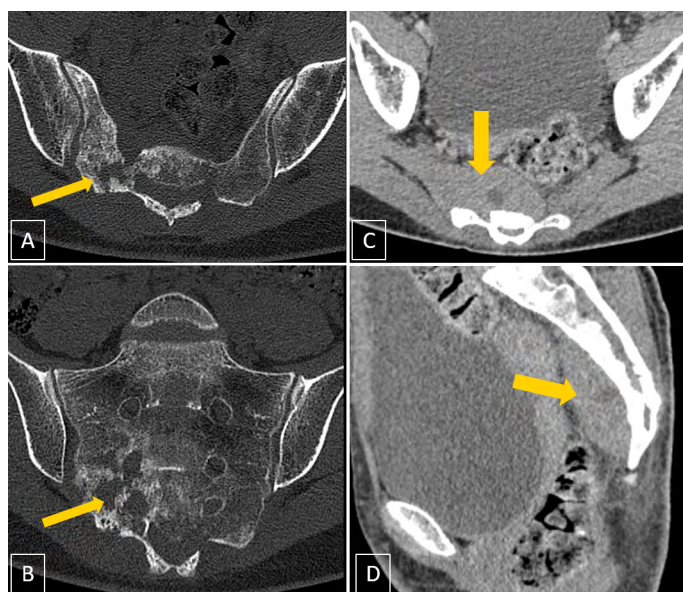


Figura 1
A y B) ventana ósea con cortes axial y coronal, mostrando la lesión ósea lítica en el hemisacro derecho, infiltrante, con disrupción de la cortical (flechas).
C y D) ventana de partes blandas con contraste intravenoso, con cortes axial y sagital, donde se muestra el componente de partes blandas que se extiende por el espacio presacro (flechas). Nótese el plano graso de separación con las estructuras adyacentes.

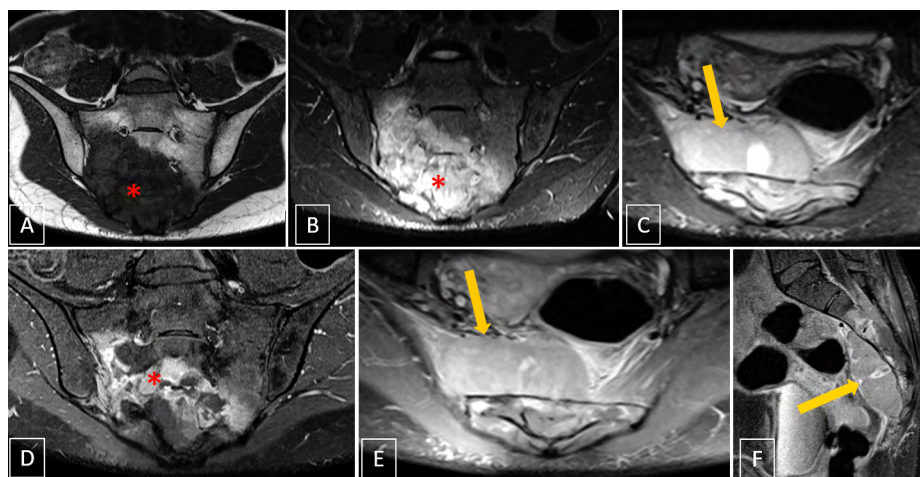


Figura 2
Resonancia magnética.
A) corte coronal T1.
B y C) STIR coronal y axial.
D, E, F) cortes axial, coronal y sagital con secuencias T1 con saturación grasa poscontraste. Se aprecia que la lesión ósea (*) presenta baja señal en T1, alta en STIR y captación heterogénea del contraste. El componente de partes blandas (flecha) tiene alta señal en STIR, con captación irregular y heterogénea del contraste. Nótese el componente de degeneración quístico-necrótica que es hiperintenso en STIR, sin captación del contraste.

edad, si bien la localización sería acorde con un cordoma. Por otro lado, si bien el grupo etario y las características imagenológicas podrían ser concordantes con un granuloma eosinófilo, la localización aleja el planteo por no ser de las más frecuentes.

Con estos planteos, se completó la valoración imagenológica con resonancia magnética (RM) de columna lumbar y sacro (figura 2). La lesión ósea se presenta con baja señal en las secuencias potenciadas en T1 y señal alta en STIR. Asocia edema óseo trabecular y disrupción cortical, con un componente intrarraquídeo que se extiende desde el nivel del cuerpo de S2 hasta el coxis, sin expansión significativa. En las secuencias T1 luego de la administración de gadolinio, la lesión ósea muestra captación intensa y heterogénea, mientras la masa de partes blandas capta de manera irregular, con sectores de degeneración quístico-necrótica.

Se realizó punción guiada por TC, cuya muestra fue enviada para estudio anatomopatológico. En el estudio

histológico se observó una proliferación celular atípica linfoide predominantemente de talla grande, con núcleos de aspecto centroblástico e inmunoblástico, con numerosas mitosis y frecuentes apoptosis. La inmunohistoquímica mostró positividad para CD20, Bcl-6 (90%), Bcl-2 (50%), MUM-1 (<5%) y c-myc (<25%), con negatividad para CD3, CD5, CD23 y Ki-67 del 95% (figura 3). Los estudios de FISH fueron negativos para las translocaciones de c-myc, Bcl-2 y Bcl-6. Dichos hallazgos fueron concluyentes con un LDGCB, NOS (nototherwise specified), perfil centro germinal.

Se inició tratamiento con quimioterapia (plan R-CHOP), con buena tolerancia y respuesta. Para valorar compromiso nodal y extensión extranodal, se realizó un PET-TC luego de la primera sesión de quimioterapia, que muestra alteración de la morfoestructura ósea sacra con escaso metabolismo, con una resolución casi total de la masa de partes blandas, sin lesiones hipermetabólicas en el resto de los territorios (figura 4).

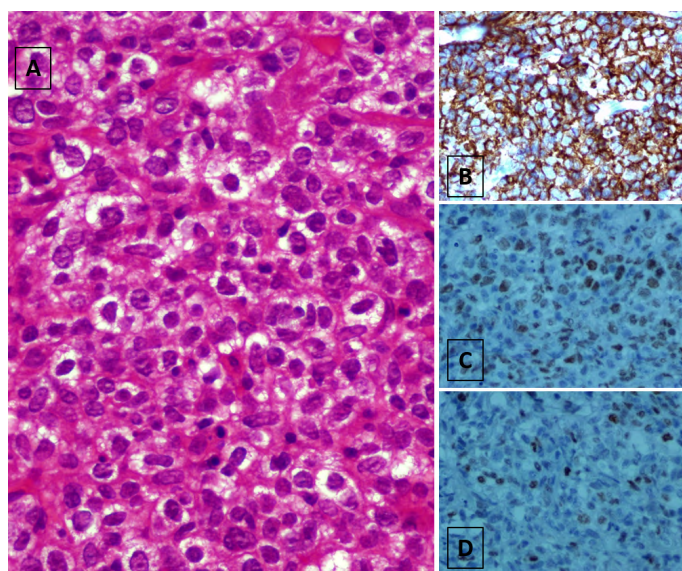


Figura 3

Anatomía patológica.

A) Tinción hematoxilina-eosina, que evidencia la proliferación linfoide, compuesta por células predominantemente de gran talla, con núcleos de aspecto centroblástico e inmunoblástico.
B) CD20 positivo, difuso de membrana.
C) Bcl-6 positivo nuclear en más de 60% de las células.
D) c-myc con marcación de aislados núcleos.

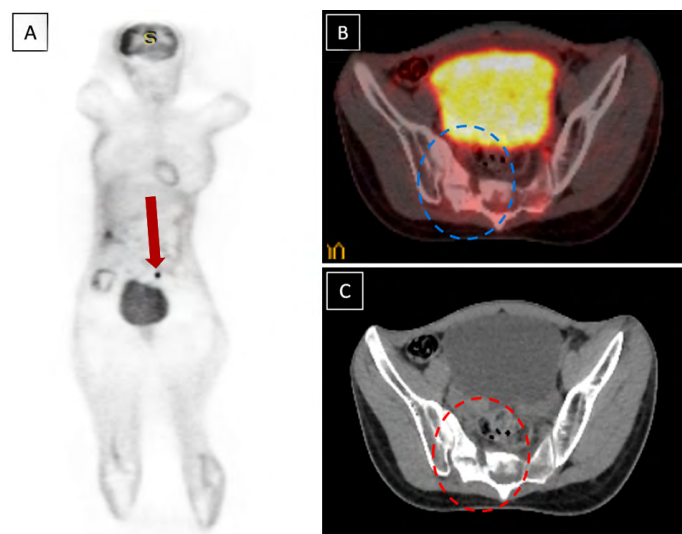


Figura 4

PET-TC realizado luego de la primera sesión de quimioterapia.

A) imagen coronal MIP de cuerpo entero.
B) fusión PET/TC corte axial. Se muestra la lesión con escaso metabolismo (flecha y círculo), sin lesiones hipermetabólicas en el resto del estudio.
C) tomografía corte axial, en el que se aprecia resolución casi total de la masa de partes blandas (círculo).

DISCUSIÓN

El caso reportado de linfoma óseo se presentó en un grupo etario infrecuente, a una edad muy por debajo de la media. A su vez, la localización fue excepcional, ya que el LOP predomina en los huesos largos (9). Estos elementos determinaron que en los estudios imagenológicos se realizaran otros planteos diagnósticos.

Profundizando sobre la localización anatómica, la afectación de huesos del esqueleto axial y de las cinturas, como los coxales, el sacro, la escápula y las costillas, se da más comúnmente en el linfoma secundario. (10)

La presencia de una única lesión ósea, sin evidencia de otros compromisos mediante un estudio exhaustivo con TC, RMN y PET, permitió certificar la naturaleza primaria de nuestro caso. Por sí mismo el linfoma óseo es un tumor infrecuente, siendo la forma primaria aún más infrecuente, ya que predomina la forma secundaria. (1,3)

A nivel clínico, la mayoría de los pacientes se presentan con dolor en la zona afectada y en menor medida como fractura o masa palpable. Comparado con las presentaciones sistémicas, los LDGCB no suelen presentar síntomas sistémicos o síntomas B (4). En nuestra paciente dominó el dolor, agregando en la evolución elementos de síndrome de repercusión general. Tanto la presentación clínica como la localización de la lesión resultan similares con respecto a su principal diferencial que fue el sarcoma de Ewing (7). El diagnóstico por anatomía patológica es indispensable para certificar la naturaleza de la lesión. Los LDGCB, NOS

suelen expresar marcadores de linaje B como CD20, PAX5 y CD79a, mientras que en base a la expresión de CD10, Bcl-6 y MUM-1 pueden ser subdivididos en perfiles centrogerminal (CG) y no-CG según el algoritmo de Hans (11). Esta división es importante, dado que usualmente el segundo grupo tiene una menor respuesta al tratamiento y peor pronóstico (12). La expresión de c-myc puede utilizarse como un subrogante costo-efectivo para la evaluación de la presencia de translocaciones para este gen, en vistas a despistar un linfoma de alto grado y juzgar la necesidad de estudios de biología molecular para translocaciones (13). En nuestra paciente, la expresión de marcadores linfoides certificó su naturaleza y descartó entidades de morfología similar como lo es el sarcoma de Ewing. La expresión intensa y difusa para Bcl-6 y mínima para MUM-1 permitió catalogarlo dentro del subgrupo CG. La expresión de c-myc no sugería que se estuviera frente a un linfoma de alto grado (doble o triple hit). Sin embargo, dada la agresividad de este tumor, se estudiaron las translocaciones para c-myc, Bcl-2 y Bcl-6 resultando negativas, descartando la posibilidad de un linfoma de alto grado y certificando se estaba frente a un LDGCB, NOS.

Tal como en el caso presentado, el tratamiento de elección de estos tumores es la quimioterapia con plan R-CHOP, con un buen pronóstico a corto plazo y respuesta favorable en un 50 al 70% (14), destacando que en los casos de recaída o falta de respuesta las opciones terapéuticas son limitadas. (15)

CONCLUSIÓN

El caso reportado y su forma de presentación infrecuente demuestran que el abordaje diagnóstico de un tumor óseo debe ser multidisciplinario, basándose en pilares clínicos, imagenológicos y de Anatomía Patológica. La presentación imagenológica del linfoma óseo primario es variable, destacando el papel de la resonancia magnética en el estudio de la extensión locorregional del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jain A, Alam K, Maheshwari V, Khan R, Nobin H, Narula V. Primary bone lymphomas-clinical cases and review of literature. *J Bone Oncol* 2013; 2(3):132-136.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020.
3. Novosad O, Kriachok I, Kadnikova T. Primary bone lymphoma. *LikSprava* 2013; 133(2):24-31.
4. Lim CY, Ong KO. Imaging of musculoskeletal lymphoma. *Cancer Imaging* 2013; 13(4):448-57.
5. Huebner-Chan D, Fernandes B, Yang G, Lim MS. An immunophenotypic and molecular study of primary large B-cell lymphoma of bone. *Mod Pathol* 2001; 14:1000-1007.
6. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1691-1697.
7. Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh J, Armin AR, Irwin, R, Les K. Primary Bone Lymphoma: Radiographic-MR Imaging Correlation. *RadioGraphics* 2003; 23(6):1371-1383.
8. Behzadi, AH, Raza SI, Carrino JA, Kosmas C, Gholamrezaezhad A, Basques K et al. Applications of PET/CT and PET/MR Imaging in Primary Bone Malignancies. *PET Clinics* 2018; 13:623-634.
9. Jain A, Alam K, Maheshwari V, Khan R, Nobin H, Narula V. Primary bone lymphomas-clinical cases and review of literature. *J Bone Oncol* 2013; 2(3):132-136.
10. O'Neill J, Finlay K, Friedman L. Radiological manifestations of skeletal lymphoma. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38:228-236.
11. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris J, Banham A, Delabie J et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(17):5494-502.
12. Cho MC, Chung Y, Jang S, Park CJ, Chi HS, Huh J et al. Prognostic impact of germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Medicine* 2018; 97(45):1-6.
13. Nwanze J, Siddiqui MT, Stevens KA, Saxe D, Cohen C. MYC immunohistochemistry predicts MYC rearrangements by FISH. *Front Oncol* 2017; 7:1-5.
14. Lyon-sud CH, Lyon HC. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure. What to do? *Hematology* 2016; 366-378.
15. Mondello P, Mian M, Arrigo C, Pitini V. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the bone: Bendamustine and rituximab are able to overcome resistant disease. *Springerplus* 2014; 3(1):1-5.