

## Caso Clínico

# Linfoma no Hodgkin óseo primario multifocal en preadolescente: A propósito de un caso

A. RESTREPO RINCÓN<sup>1</sup>, M.M. SUÁREZ GALVIS<sup>2</sup>, C. ESTRADA RÍOS<sup>3</sup>, J.H. DONADO GÓMEZ<sup>4</sup>, L.M. QUIROZ DUQUE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncóloga pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe. <sup>2</sup>Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe. <sup>3</sup>Pediatra CES. <sup>4</sup>Epidemiólogo Clínico, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Titular Universidad Pontificia Bolivariana.

### RESUMEN

Los linfomas óseos primarios son tumores poco frecuentes en la edad pediátrica. Su presentación clínica es inespecífica, requiriéndose un alto nivel de sospecha clínica y el apoyo con diferentes pruebas complementarias para poder establecer el diagnóstico adecuado y así brindar un manejo integral. Se expone el caso de una paciente de 9 años, a quien a las 6,5 semanas de inicio de síntomas se diagnosticó un linfoma no Hodgkin Linfoblástico de células B óseo primario multifocal. Recibió tratamiento combinado según protocolo BFM (Berlín-Frankfurt-Munster), presentando una respuesta clínica satisfactoria y encontrándose en remisión completa (RC) a los 24 meses de seguimiento.

**Palabras clave:** Linfoma no Hodgkin; Neoplasias óseas; Pediatría; Quimioterapia.

### ABSTRACT

Primary lymphoma of bone is rare in children and its non-specific clinical presentation requires a high clinical suspicion and paraclinical support to establish the diagnosis and provide a comprehensive approach. We report the case of 9 years-old patient who was diagnosed of multifocal primary B cell non-Hodgkin lymphoma of bone 6.5 weeks from symptoms onset. She received combined treatment based on BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) protocol with a good

medical response. She remains in complete remission (CR) after 24 months of follow-up.

**Keywords:** No Hodgkin's lymphoma; Bone neoplasms; Pediatrics; Chemotherapy.

### INTRODUCCIÓN

Los linfomas óseos primarios son tumores raros, representando entre el 3-5% de todos los tumores óseos primarios<sup>(1,2)</sup>. Se presenta el caso de una paciente de 9 años quien consulto por dolor coxofemoral inicialmente con diagnóstico de sacroileitis con evolución tórpida de su cuadro, que posterior a imágenes y a biopsia de medula ósea se confirma linfoma no Hodgkin linfoblástico de células B, se maneja con protocolo BFM 96 (Berlín-Frankfurt-Munster 96) para leucemia linfocítica aguda de alto riesgo, alcanzando remisión sostenida hasta la fecha durante 24 meses de seguimiento. Se decide hacer el reporte de caso y revisión de la literatura, ya que esta patología por su baja incidencia y presentación inespecífica, requiere un alto índice de sospecha y manejo interdisciplinario.

### CASO CLÍNICO

Paciente 9 años, sexo femenino, escolarizada, que consulta por cuadro de tres semanas de evolución de dolor coxofemoral izquierdo, que se presentó con cojera y fiebre, tra-

Correspondencia: Margarita M. Suarez G. Calle 78B No 69 -240 Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín – Colombia  
Correo electrónico: margaralema@hotmail.com

© 2012 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.



**Figura 1.** Imágenes sagitales T1 (A), T1+Gd (B), T2 (C) y STIR (D). Lesiones multifocales circunscritas, uniformemente hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y STIR, con realce postcontraste en forma intensa y ligeramente heterogénea, comprometiendo la cavidad medular de las vértebras dorsales visualizadas, lumbares y sacras, sin evidencia de masa de tejido blando de localización paravertebral ni epidural. Incidentalmente se aprecia nódulo de Schmorl en la placa terminal superior de L1.

tada con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) sin mejoría. Antecedentes personales: producto de embarazo a término, parto por cesárea por presentación anómala, sin antecedentes perinatales de interés, vacunación completa, sin alergias conocidas. Antecedente familiares: tías maternas, retinoblastoma y leiomiomas en vena cava.

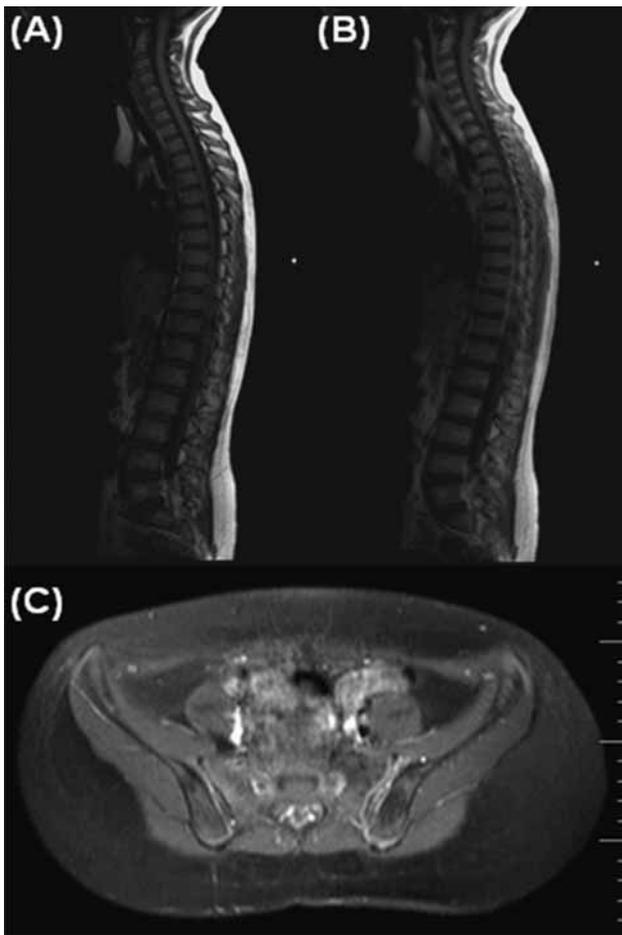
Al examen físico, paciente en buenas condiciones generales, temperatura 38,5°C, sin palidez, adenopatías u organomegalias, arcos de movimiento de cadera libres, no dolor, no signos de sinovitis. Se le solicitan pruebas complementarias:

1. Hemograma normal, velocidad de sedimentación: 71mm/h (valor referencia (VR) 0-15 mm/h)
2. Bioquímica: ácido úrico: 1,9 mg/dl (VR 3,5-7mg/dl), LDH: 363U/l (VR 105- 333U/l), Ferritina: 221 ng/dl (VR 7- 142 ng/dl), pruebas de función renal, hepáticas e ionograma sin alteraciones.
3. Orina elemental: normal.
4. Inmunología: proteína C reactiva (PCR): 4,5 mg/dl (VR <1), C3:263mg/dl (VR 80-120) C4:55.8mg/dl (VR 10-40)
5. Serologías: *Brucella*, *S. typhi*, *Paratyphi*, *IgM Dengue*, *IgM Micoplasma*: negativos. Monotest: positivo.
6. Gammagrafía ósea: hipercaptación en articulación sacroilíaca y columna lumbar.
7. Resonancia magnética (RM): múltiples imágenes hipointensas en todos los cuerpos vertebrales lumbares y sacros, cabezas femorales y trocánteres. En la secuencia T2, hiperintensidad periférica e hipointensidad central, sin alteración cortical, ni masas paraespinales. Médula espinal y canal medular normal. Se sugiere como primera posibilidad diagnóstica lesión infecciosa o metastásica (Fig. 1).

Con diagnóstico de sacroileítis se inicia oxacilina (200 mg/kg/día), presentando adecuada evolución clínica, quedando afebril a las 48 horas de tratamiento y presentando

disminución significativa de reactantes de fase aguda. Al cuarto día se cambia antibiótico por clindamicina intravenosa (IV) de forma ambulatoria durante 4 semanas para cubrir *Estafilococo aureus meticilín resistente* (MRSA). A las 24 horas del alta hospitalaria reingresa febril, presentando astenia, adinamia, palidez mucocutánea y dolor sacroilíaco. Se reinicia manejo con oxacilina IV y se solicita valoración por Oncología Pediátrica, solicitándose nueva batería de pruebas complementarias:

1. Serie ósea: Rx de huesos largos, cráneo, tórax y pelvis: normales.
2. Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen: normal.
3. RM corporal total: alteración en esqueleto axial descrito previamente, sin otros hallazgos patológicos.
4. Ecocardiografía: normal.
5. Hemocultivos: negativos.
6. LCR: negativo para malignidad.
7. Médula ósea: mielograma normal. Cultivo de MO: negativo. Cariotipo: normal.
8. Biopsia médula ósea: células compatibles con blastos leucémicos. Por la discrepancia de hallazgos entre el mielograma y la biopsia se decide repetir procedimiento, objetivándose médula ósea con una celularidad del 70% con precursores normales de las tres líneas celulares. Se aprecia un infiltrado intersticial constituido por células de tamaño pequeño a intermedio con cromatina fina en el 20% de la celularidad de la médula ósea de cresta ilíaca izquierda y en el 5% de la celularidad de la médula ósea de cresta ilíaca derecha. Se solicitó citometría de flujo, pero la muestra fue insuficiente, por lo que se realizó inmunohistoquímica, siendo el infiltrado neoplásico positivo para CD45, CD20 y CD10, CD79a débil y



**Figura 2.** A y B) Imágenes sagitales T1 de la columna vertebral total, sin lesión ósea expansiva ni destructiva. C) Imagen axial T1 supresión grasa postgadolinio. Lesiones focales con contenido graso en regiones posteriores de los ilíacos.

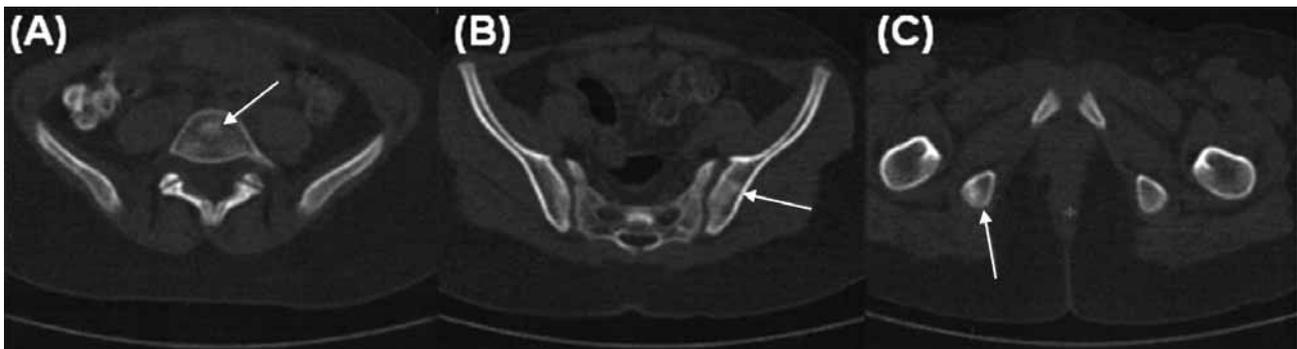
muy focalmente para TdT. El CD117, MPO, CD56, mio-genina y CD3 fueron negativos.

Analizando en conjunto los hallazgos se diagnostica de Linfoma no Hodgkin Linfoblástico de células B con compromiso óseo multifocal (estadio III según clasificación Murphy) y se inicia tratamiento de inducción según protocolo BFM 96 (Berlin-Frankfurt-Munster 96), ya que para este tipo de tumores la terapia estandar de manejo es tratarlos como Leucemia Linfoide aguda de alto riesgo o de células T.

Evolución estable, descenso de reactantes de fase aguda, sin nuevos picos febriles a los 7 días de antibioterapia intravenosa. La paciente es dada de alta por Infectología con antibióticos orales hasta completar 21 días y recibe tratamiento quimioterápico sin presentar mayores toxicidades.

#### Reevaluación post-tratamiento

1. Aspirado bilateral de médula ósea: sin evidencia de enfermedad residual. Médula ósea de fin de tratamiento: izquierda sin evidencia de enfermedad residual, al lado derecho pequeño agregado de células mononucleares, confirmando con inmunohistoquímica identificando linfocitos T, CD3 positivo con lo que se descartó linfoblastos B.
2. RM: resolución de lesiones en columna y sacroilíaca izquierda con captación en rama isquiopúbica e iliopúbica derecha (Fig. 2). Para descartar enfermedad activa se solicita PET SCAN, que resultó negativo (Fig. 3). Se pautó radioterapia profiláctica holoencefálica de acuerdo al el protocolo de manejo adoptado y se inició quimioterapia oral de mantenimiento durante un año, tras la cual se encontraba clínicamente asintomática, con pruebas complementarias sin alteraciones e imágenes por RMN (Fig. 4) y PET sin lesiones activas. Actualmente la paciente continúa en seguimiento clínico sin recaídas, tras 24 meses de seguimiento.



**Figura 3.** PET SCAN. A, B y C) PET tomado previo al inicio de quimioterapia de manenimiento siendo negativo para enfermedad activa.



**Figura 4.** RNM de fin de tratamiento. A) T1 saturación grasa coronal, angulado al sacro, sin gadolinio y B) con gadolinio: se evidencia lesión residual hipotensa sin captación de contraste, sugiriendo resolución de lesión activa. C) T1 saturación grasa sagital, post gadolinio: sin áreas de captación anormal del contraste.

## DISCUSIÓN

El linfoma óseo primario fue descrito por primera vez en 1928 por Oberling. Se trata de un tumor infrecuente, más aún en edad infantil, con mayor incidencia en la adolescencia temprana y leve predilección por el sexo masculino<sup>(3)</sup>.

Representa el 3% de todos los tumores óseos primarios<sup>(1,2)</sup>, menos del 2% de todos los linfomas en adultos, entre el 3 y el 9% de los linfomas no-Hodgkin en los niños y entre el 3 y el 5% de todos los linfomas no-Hodgkin extraganglionares.

La mayoría de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 30 años (92%), siendo el 56% mayores de 60 años. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, siendo el dolor óseo que no mejora con el descanso el síntoma clínico más frecuente; forma en que debutó nuestra paciente. Otros signos y síntomas que pueden presentarse en el momento del diagnóstico son: masa palpable en el 50% de los casos, sudoración, fracturas patológicas, compresión medular y sínto-

mas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, etc.)<sup>(1-4)</sup>. La poca especificidad de los síntomas puede conllevar un retraso significativo en el diagnóstico, con una media de 6,2 meses desde el inicio de los síntomas<sup>(2,4)</sup>. En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico se realizó a las 6,5 semanas del inicio del cuadro.

La afectación puede ser uni o multifocal con predilección por el esqueleto axial. Los huesos afectados con más frecuencia son fémur, tibia, pelvis y columna vertebral<sup>(2-4)</sup>. En una serie de 15 casos pediátricos de linfoma óseo primario, se evidenció compromiso unifocal en 8 pacientes y multifocal en 7, comprometiendo principalmente la pelvis (11 pacientes), el fémur (9 pacientes) y la columna vertebral (8 pacientes). La media de huesos afectados por paciente fue de 3,1 (rango: 1-12)<sup>(2)</sup>.

Anatomopatológicamente, la gran mayoría de los casos son linfomas difusos de célula grande B, de forma infrecuente puede presentarse como linfomas indolentes y sub-

tipos muy agresivos como el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico. La inmunohistoquímica es de gran apoyo diagnóstico, incluyendo un amplio panel de marcadores que deben ser examinados cuidadosamente<sup>(1,2)</sup>. Otro método para apoyar el diagnóstico es realizar estudios de citogenética convencional, que pueden identificar translocaciones específicas de los diferentes tumores<sup>(5)</sup>. Maitra y col.<sup>(1)</sup> estudiaron 9 casos, revisaron la literatura de 105 pacientes con diagnóstico de linfoma linfoblástico de precursores B y encontraron localización ósea sólo en 20 de los mismos (19%)<sup>(1,5)</sup>.

El diagnóstico del linfoma óseo primario requiere un alto grado de sospecha clínica. La evaluación de un paciente en el que se sospeche esta patología debe incluir una historia clínica completa y una exploración física minuciosa, haciendo hincapié en la identificación de todas las localizaciones afectas y la presencia de síntomas constitucionales.

Las pruebas complementarias pueden revelar anemia, trombocitosis, hipercalcemia, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y velocidad de sedimentación<sup>(2)</sup>, apareciendo estas dos últimas alteraciones en los exámenes iniciales de nuestro caso.

Las pruebas de imagen deben incluir radiografías simples, tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). Las radiografías simples muestran lesiones óseas mal definidas de predominio metafisiario, con patrón lítico, que se expanden y comprometen la cortical. Pueden aparecer calcificaciones e ir acompañadas de reacción perióstica de tipo esclerótico<sup>(2-4)</sup>. La TAC permite definir mejor la lesión de forma global, así como establecer el compromiso cortical, medular, vascular y nervioso<sup>(1)</sup>. La RMN caracteriza adecuadamente las lesiones con imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Otras pruebas de imagen de utilidad en el estudio de extensión de la enfermedad son la gammagrafía ósea<sup>(2)</sup> y la tomografía por emisión de positrones (PET) con Fluorodeoxiglucosa (FDG), siendo ésta una modalidad cada vez más utilizada para la estadificación y evaluación de la respuesta terapéutica de los linfomas primarios<sup>(6)</sup>.

Los pacientes afectados de linfoma óseo primario deben ser estadificados de la misma forma que los linfomas no-Hodgkin. El sistema de estadiaje más usado en esta patología en la infancia es la clasificación de Murphy modificada para niños, la cual se basa en la clasificación de Ann Arbor y es aplicable tanto a los linfomas linfoblásticos como a los de tipo Burkitt<sup>(1)</sup>.

Clasificación de Murphy modificada para linfomas óseos<sup>(2)</sup>:

- Estadio I: Afectación ósea única = enfermedad localizada.

- Estadio II: Afectación ósea única con compromiso de los ganglios linfáticos regionales.
- Estadio III: Afectación ósea múltiple sin compromiso de médula ósea ni ganglios linfáticos.
- Estadio IV: Enfermedad metastática con afectación de médula ósea.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el sarcoma de Ewing, linfomas con afectación ósea, histiocitosis de células de Langerhans, neuroepiteliomas, neuroblastomas, sarcomas de tejidos blandos y osteomielitis<sup>(1-3)</sup>. En todos estos tumores, la presentación clínica y radiológica pueden ser indistinguibles, teniendo un papel determinante la inmunohistoquímica<sup>(1)</sup>.

El linfoma no-Hodgkin óseo primario es una enfermedad sistémica, por lo que el tratamiento local no es suficiente aunque se trate de una enfermedad localizada. La utilización de regímenes de poliquimioterapia en estos pacientes ha mejorado sustancialmente el pronóstico. Varias series han demostrado una excelente supervivencia en los pacientes tratados con poliquimioterapia sola o quimioterapia combinada con radioterapia local<sup>(4)</sup>. A pesar de no contar con un protocolo de manejo específico, debido a la agresividad del Linfoma no Hodgkin Linfoblástico de células B es manejado como una leucemia linfocítica aguda de alto riesgo o de células T<sup>(5)</sup>, según la literatura y la recomendación de expertos, se utiliza el protocolo alemán BFM 96 en el cual se incluye radioterapia holoencefálica profiláctica la cual fue recibida por la paciente reportada.

Un estudio realizado por Glotzbecker et al, de 15 pacientes describía riesgo aumentado de recaídas en pacientes con infiltración de médula ósea, anatomía patológica diferente a linfoma difuso de células grandes, hipercalcemia, elevación de LDH, edad inferior a 9 años y sexo femenino. Los factores que no tuvieron impacto fueron: tipo de tratamiento (quimioterapia sola vs combinada), necesidad de cambio de tratamiento por toxicidad, compromiso óseo múltiple y tipo de hueso afecto, trombocitosis, anemia, evidencia radiológica de extensión a tejidos blandos, fractura patológica, síntomas constitucionales, dolor a la palpación, edema o masa local<sup>(2)</sup>.

Para evaluar la respuesta al tratamiento ha de tenerse en cuenta la limitación de las técnicas convencionales a la hora de diferenciar entre cicatriz/tejido necrótico y tumor activo residual post-tratamiento. La utilización de la PET solventa este problema, pues la ausencia de captación de FDG en una lesión residual es indicativa de no actividad metabólica tumoral<sup>(6)</sup>, como se pudo evidenciar en el tamizaje de fin de tratamiento de la paciente índice.

Se han descrito altas tasas de curación, incluso en casos diseminados, lo cual depende en gran medida del trata-

miento seleccionado<sup>(1)</sup>. Varios estudios han descrito tasas de supervivencia libre de enfermedad del 40-100%, 75-100% en enfermedad localizada y 25-71% en enfermedad avanzada<sup>(2,7)</sup>.

En resumen, los linfomas óseos primarios son tumores poco frecuentes, aun más en la edad pediátrica. Su diagnóstico requiere una alta sospecha clínica, la realización de pruebas complementarias y de imagen y el diagnóstico histológico de la lesión obtenido por punción aspiración con aguja fina (PAFF) o biopsia abierta. Al tratarse de una enfermedad sistémica el manejo incluye quimioterapia sola o en combinación con radioterapia local. Por ser una enfermedad infrecuente, los casos descritos en la literatura son escasos, por lo que es necesaria la realización de estudios adicionales, para conocer más sobre la historia natural de la enfermedad, sus características clínicas, factores pronósticos y tratamiento.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

En el presente artículo no se presentan conflictos de interés.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Fox J, López J, Suárez A, Terselich G, Vizcaíno M, et al. Presentación inusual de un linfoma que simulaba un sarcoma de ewing: diagnóstico diferencial clínico, radiológico y patológico. *Rev Col Cancerol*. 2003; 7(1): 46-55.
2. Glotzbecker MP, Kersun LS, Choi JK et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88: 583-594.
3. Sato TS, Ferguson PJ, Khanna G. Primary multifocal osseous lymphoma in a child. *Pediatr Radiol*. 2008; 38(12): 1338-41.
4. Vaughan JJ, Winter RB, Lonstein JE, Johnson JR, Dunnington JE. Non-Hodgkin lymphoma of the spine: a report of three cases with a minimum ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 1998; 80(1): 104-10
5. Link MP, Weinstein HJ. Malignant non Hodgkin lymphomas in children. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practices of Pediatric Oncology*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. p. 722-747.
6. Shankar A, Fiumara F, Pinkerton R. Role of FDG PET in the management of childhood lymphomas – case proven or is the jury still out? *Eur J Cancer*. 2008; 44(5): 663-73.
7. Lones MA, Perkins SL, Sposto R, Tedeschi N, Kadin ME, Kjeldsberg CR, et al. Non-Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2293-301.