



Compromiso óseo pseudo-mielomatoso en leucemia linfóide crónica

Octavio Martínez Betancur, Profesor Asociado, María Inés López de Goenaga, Profesora Asistente Unidad de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

SUMMARY

It was described a case of chronic lymphocytic leukemia in a 75 year old man, with pseudomyelomatous osteolytic lesions in the skull, excluding other potential causes of osteolytic lesions in the clinical context of malignant lymphoproliferative neoplasms. The real frequency of osseous compromise in chronic lymphocytic leukemia is 10%. Lesions are defined as generalized osteoporosis and osteolysis with lacunar aspect, similar to myeloma lesions. Because histopathology in lymphoproliferative neoplasms may be similar, it might be difficult to diagnose chronic lymphocytic leukemia certainly, if the clinical manifestations are not considered. Differential diagnosis with other lymphoproliferative neoplasms is based basically in absolute lymphocytosis greater than $10 \times 10^9/L$, with lymphocytes with mature appearance.

RESUMEN

Se describe un caso de leucemia linfóide crónica en un paciente hombre de 75 años de edad, con afección lítica ósea pseudo-mielomatoso en el cráneo, orientándose la discusión a excluir otras posibles causas de lesiones osteolíticas en el contexto clínico de la enfermedad linfoproliferativa maligna. La frecuencia real del compromiso óseo en la leucemia linfóide crónica es de cerca de 10%. Este compromiso va desde la

osteoporosis generalizada hasta la presencia de erosiones óseas que, por su aspecto geográfico lacunar, parecen lesiones mielomatosas. Dada la sobreposición histopatológica de las neoplasias linfoproliferativas, a veces es difícil hacer un diagnóstico preciso de leucemia linfóide crónica, teniendo-se que recurrir al aspecto clínico. El diagnóstico diferencial con otras neoplasias linfoproliferativas se fundamenta básicamente en la presencia de linfocitosis absoluta en sangre periférica de más de $10 \times 10^9/L$, con células linfoides de apariencia morfológica madura.

INTRODUCCION

El cálculo de la frecuencia de compromiso óseo en el curso de la leucemia linfóide crónica (LLC) es infructuoso, puesto que los criterios diagnósticos varían de un estudio a otro. Cuando se consideran los dolores óseos junto con cambios radiológicos o junto con estudios anatomopatológicos de autopsias, la frecuencia informada es de 7 a 17%. Autores que informan de manifestaciones dolorosas, ciertamente tumorales, sin certificación radiológica, dan porcentajes más bajos, del orden de 2%. Una estimación de 10% debe ser con-

siderada como la cercana a la frecuencia real (1).

En ausencia de estudios radiográficos o gammagráficos sistemáticos, es difícil situar el momento exacto de aparición de las lesiones óseas en el curso de la LLC, en razón del silencio clínico de tales lesiones. Habitualmente la poliadenopatía precede las lesiones óseas por meses y aún por años, aunque de vez en cuando se sucede lo contrario, siendo las artralgias la manifestación inicial (1, 2).

De las observaciones publicadas, los huesos más afectados son los del esqueleto hematopoyético, con afección de los huesos con médula roja activa (cráneo, omoplatos, esternón, costillas, vértebras), huesos en contacto con las principales raíces ganglionares (columna, primera costilla, ángulo del maxilar inferior) y los huesos largos en sus segmentos proximales (1).

La lesión más frecuente es la desmineralización vertebral y pélvica. El ataque óseo está raramente localizado en un segmento del eje raquídeo, extendiéndose generalmente al conjunto de la columna y cursando con complicaciones como fracturas con aplastamientos

y acúñamientos vertebrales. Puede también observarse desmineralización geográfica a manera de microlagunas que van erosionando la cortical, configurando erosiones cupuliformes; esta forma pseudomiomatosa más o menos extensa, tiene preferencia por la bóveda craneana, omoplatos, costillas, las epífisis esponjosas de los huesos largos, particularmente del húmero y del fémur (1). Las neoformaciones periósticas son muy raras y las lesiones esclerosas son la excepción, negándose aún su existencia, aunque varios autores informan de pocos casos de aspecto óseo marmóreo casi generalizado (1, 2).

La documentación de lesiones osteolíticas con aspecto pseudomiomatoso en cráneo, acompañadas de dolores óseos generalizados en el curso de una LLC en un hombre de 75 años de edad, nos ha parecido suficientemente excepcional para justificar su comunicación, orientando la discusión a excluir otras posibles causas de lesiones osteolíticas en el contexto clínico de la enfermedad linfoproliferativa maligna.

DESCRIPCION DEL CASO

Paciente hombre de 75 años de edad, quien consulta por manifestaciones constitucionales, dolores osteoarticulares más intensos en espinas ilíacas anterosuperiores, acusando además astenia, adinamia y palidez progresiva. Al examen físico, se documenta palidez mucocutánea, caquexia, hepatoesplenomegalia, sin adenomegalias periféricas; la percusión de estructuras óseas no despierta dolor. El diagnóstico de leucemia linfoide crónica se establece por la linfocitosis absoluta en sangre periférica de $15.3 \times 10^9/L$, con menos del 10% de prolinfocitos y una infiltración de medula ósea por linfocitos de apariencia madura en proporción del 75% y de prolinfocitos en proporción del 10%; la biopsia de medula ósea informa infiltración difusa de linfocitos pequeños, de escaso citoplasma, con nucléolo poco evidente y aún

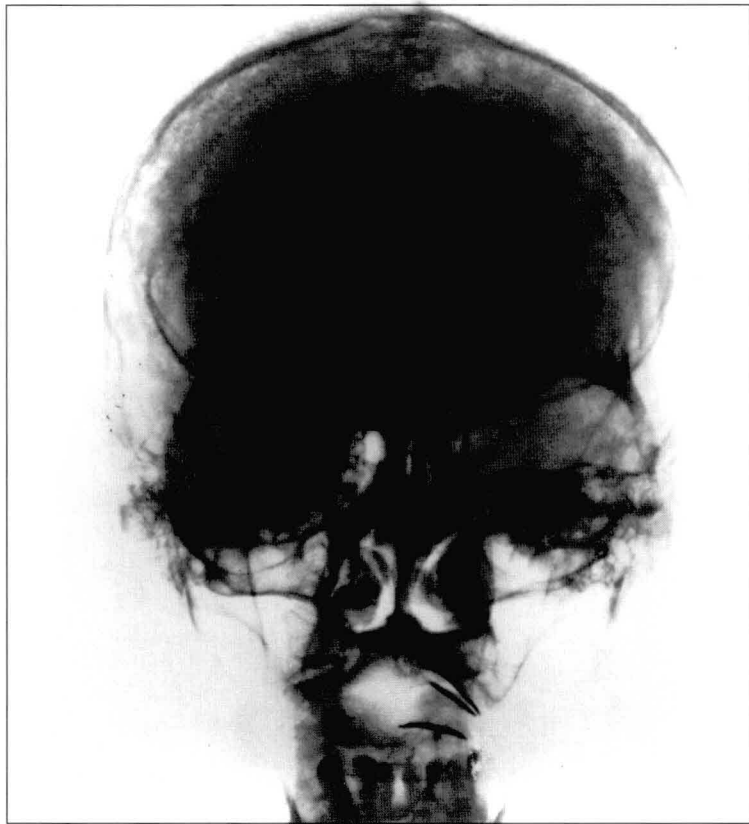


Figura 1. Radiografía de cráneo que muestra erosión cortical de la bóveda craneana.

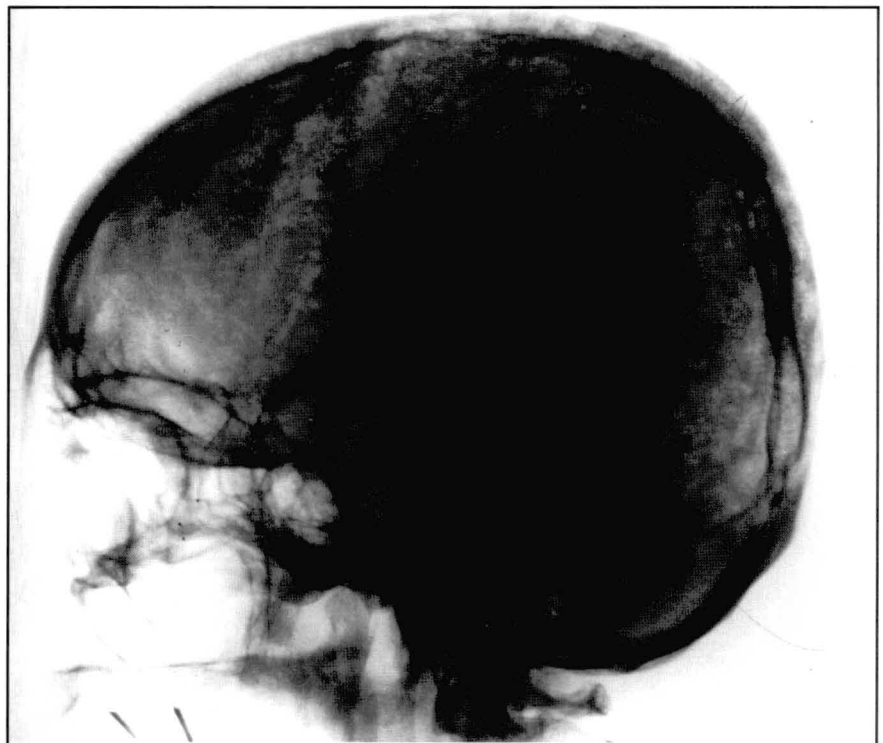


Figura 2. Radiografía lateral de cráneo que muestra rarefacción con aspecto osteolítico de la bóveda craneana.

ausente, con ocasional diferenciación plasmocitoide y reemplazo medular por la infiltración. El estado clínico de la enfermedad, por la presencia de hemoglobina de 88 g/L, sin otra explicación que la infiltración medular, se consideró estado C de la clasificación de Binet (3, 4). La electroforesis de proteínas séricas informa hipogamaglobulinemia de 0.24 g/dL (2.4 g/L. V.N 6-16 g/L), sin evidencia de componente monoclonal, calcio sérico de 9.3 mg/dl (2.3 mmol/L. V.N 2.2-2.58 mmol/L), proteína de Bence-Jones en orina negativa, pruebas de función renal normales. En las radiografías de cráneo (Figuras 1 y 2), se evidencian lesiones osteolíticas.

DISCUSION

La LLC es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos de apariencia morfológica madura; en la mayoría de casos un clon único de linfocitos B sufre transformación maligna. La LLC típicamente ocurre en personas mayores de 50 años de edad, afectando en mayor proporción hombres que mujeres con una relación 2 a 1. El linfocito B maligno de la LLC es una célula intermedia entre el estado pre-B y B maduro, con algunas pero no todas las características morfológicas de las células B maduras y no progresa normalmente a los estados finales de desarrollo de las células B. Los hallazgos clínicos están generalmente limitados a la linfocitosis absoluta en sangre periférica, con o sin linfadenopatía periférica y/o hepatoesplenomegalia y, aunque el compromiso de cualquier otro órgano es posible, éste es raro (5, 6).

Los requerimientos mínimos para el diagnóstico incluyen una linfocitosis sostenida mayor de $10 \times 10^9/L$ en sangre periférica con linfocitos de apariencia madura y linfocitosis en la medula ósea de al menos 30% en aspiradomedular. En pacientes con linfocitosis de 5 a $10 \times 10^9/L$, debe documentarse la naturaleza permanente de la linfocitosis y establecerse la monoclonalidad de la enfermedad me-

dianste estudios de marcadores celulares, como la expresión de antígenos pan B CD19, CD20 y CD24 o la expresión de un antígeno pan T por las células B, el CD5 y/o exceso clonal de cadenas kappa y lambda de membrana (6).

La desmineralización difusa del esqueleto es el hallazgo óseo más común, aunque puede ser debida a la osteoporosis que acompaña a la edad avanzada en estos pacientes. Los estudios son contradictorios al respecto de la patogénesis de la desmineralización difusa y de la osteolisis. No hay evidencia que los linfocitos de la LLC secreten sustancias que induzcan resorción ósea como prostaglandinas (E1 o E2). La presencia de gran número de osteoclastos vistos alrededor de la masa tumoral, sustenta la existencia de un factor activador de osteoclastos, liberado por las células neoplásicas de la masa tumoral (7). Cuando está presente la hipercalcemia, la causa probable es la destrucción ósea por infiltración leucémica (8), o ser secundaria a un incremento en hormona paratiroidea, con marcada actividad osteoclástica adyacente a la infiltración linfocítica extensa (9, 10). En cuanto a la osteogénesis perióstica, parece puramente reaccional, consecutiva a la irritación y al desprendimiento del periostio por la infiltración leucémica subyacente.

En la LLC, el compromiso óseo no representa un elemento de gravedad inmediata. No existe ninguna correlación entre las lesiones óseas y la duración de la sobrevida en LLC. Los factores pronósticos en LLC siguen siendo, el estado clínico de la enfermedad, el tiempo de duplicación del recuento linfocitario, el patrón de infiltración medular y las anormalidades del cariotipo (11 - 13).

Prácticamente la ausencia de formas osteoescleróticas de la enfermedad, limita la discusión del diagnóstico diferencial de la osteolisis pseudomielomatosa del caso presentado, a las siguientes entidades: 1, Macroglobulinemia de Waldenstrom con lesiones óseas líticas;

2, Linfoma no Hodgkin linfocítico bien diferenciado de células B, el cual sobre el plano puramente histológico, puede ser imposible de diferenciar de la LLC; 3, Mieloma múltiple sin componente M y 4, una reacción linfoide paraneoplásica, de una metástasis osteolítica (14, 15).

La biopsia medular directa de la lesión revelará la verdadera naturaleza de la osteolisis relacionada con carcinoma metastásico y tumores primarios del hueso. Se ha descrito gamopatía monoclonal en cáncer metastásico. El componente M en carcinoma metastásico no es producido por la neoplasia sino, se piensa sea la respuesta del hospedero a la neoplasia o, en algunos casos, una segunda neoplasia incipiente (16).

El linfoma linfocítico bien diferenciado, el linfoma linfoplasmocitario con gamopatía monoclonal y la LLC son manifestaciones clínicas diferentes de un proceso fundamentalmente similar, principalmente una proliferación de linfocitos B pequeños de apariencia madura. En algunos aspectos clínicos, estas enfermedades linfoproliferativas son similares, como en que afectan principalmente individuos después de la quinta década de vida y son lentamente progresivas, pero difieren primariamente por la presencia o ausencia de linfocitosis periférica y de inmunoglobulinas monoclonales demostrables en el suero o en la orina. Los linfocitos de ambas entidades son citológica e inmunológicamente indistinguibles. La LLC y el linfoma linfocítico bien diferenciado son considerados expresiones tisulares diferentes de un mismo proceso de enfermedad, aunque clínicamente son entidades nosológicas separadas (17, 18). Leucemia linfoide crónica es el término utilizado en presencia de linfocitosis significativa en sangre periférica (19).

El diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) se basa en el componente monoclonal de inmunoglobulina (Ig) M sérica y en la evidencia histológica de inmunocitoma. Se puede encontrar

una linfocitosis relativa (>40% de linfocitos) en el 35% de los casos y un cuadro definitivamente leucémico en el 8% de casos. La proteína de Bence Jones se encuentra en el 13% de los casos y únicamente en el 5%, Igs séricas disminuidas (20, 21). Los estudios óseos en pacientes con MW, en general, muestran osteoporosis leve a moderada, con informes escasos que muestran lesiones osteolíticas; tales lesiones son indistinguibles de las vistas en mieloma

múltiple y su presencia no tiene valor en la diferenciación entre mieloma múltiple y MW (22, 23).

La frecuencia de mieloma múltiple sin componente M, es baja, siendo de 1 a 5%. Los hallazgos clínicos, radiológicos y hematológicos en mieloma múltiple sin componente M no parecen diferir significativamente de aquellos con enfermedad secretoria; en todos los casos, es

notoria la infiltración medular densa, con morfología de atipia: cromatina laxa, binuclearidad o multinuclearidad, presencia de nucleolo y disposición en nidos de células. La falta de gamopatía monoclonal sérica o urinaria hace difícil el diagnóstico de mieloma sin componente M, aunque la evaluación con inmunoperoxidasa de las células plasmáticas generalmente revela la monoclonalidad inequívoca (24, 25).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Cayla J, Rondier J, Bonvarlet JP, Auriol M.** Ostéolyse Pseudo-tumorale du Fémur au Cours d'une Leucémie Lymphoïde Chronique. *Rev du Rhumatisme* 1981; 48(3): 243-248.
2. **Gardais J, Gardais B.** Localizations Osseuses des Leucémies Chroniques (A propos de 8 observations). *Rev du Rhumatisme* 1974; 41(3): 185-197.
3. **Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al.** A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
4. **Binet JL, Catovsky D, Chandra P, et al.** Chronic Lymphocytic Leukemia: Proposal for a Revised Prognostic Staging System. *Br J Haematol* 1981; 48: 365-367.
5. **Gale RP, Foon KA.** Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Sem Hematol* 1987; 24: 209-229.
6. **Dighiero G, Travade P, Chevret S, et al.** B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Present Status and Future Directions. *Blood* 1991; 78: 1901-1914.
7. **McMillan P, Mundy G, Mayer P.** Hypercalcaemia and Osteolytic Bone Lesions in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Br Med J* 1980; 281: 1107.
8. **Sweet DL, Golomb HM, Ultmann JE.** The Clinical Features of Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Clin Haematol* 1977; 6: 185-202.
9. **Redmond III JR, Stites DP, Beckstead JH, et al.** Chronic Lymphocytic Leukemia with Osteolytic Bone Lesions, Hypercalcemia, and Monoclonal Protein. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 616-620.
10. **Fain O, El M'selmi A, Dosquet C, et al.** Hypercalcaemia in B Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Br J Haematol* 1994; 87: 856-858.
11. **Rai KR, Montserrat E.** Prognostic Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Sem Hematol* 1987; 24: 252-256.
12. **Han T, Henderson ES, Emrich LJ, Sandber AA.** Prognostic Significance of Karyotypic Abnormalities in B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Update. *Sem Hematol* 1987; 24: 257-263.
13. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Sem Hematol* 1987; 24: 24: 275-290.
14. **Rossi JF, Bataille R, Chappard D, Alexandre C, Janbon C.** B Cell Malignancies Presenting With Unusual Bone Involvement and Mimicking Multiple Myeloma. Study of Nine Cases. *Am J Med* 1987; 83: 10-16.
15. **Abboud SL, Gordeuk V, Schacter LP, Crum ED, Spitzer TR.** Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma With Peripheral Blood Involvement, Osteolytic Bone Lesions, and Hypercalcemia. A Case Report and Review of the Literature. *Cancer* 1985; 56: 2508-2511.
16. **Grogan TM, Spier CM.** The B Cell Immunoproliferative Disorders, Including Multiple Myeloma and Amyloidosis. In: KNOWLES DM. *Neoplastic Hematopathology*. Williams & Wilkins Edts. NY 1992: 1235-1265.
17. **Pangalis GA, Boussiotis VA, Kittas C.** Malignant Disorders of Small Lymphocytes. *Small Lymphocytic Lymphoma, Lymphoplasmacytic Lymphoma, and Chronic Lymphocytic Leukemia: Their Clinical and Laboratory Relationship*. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 402-408.
18. **Batata A, Shen B.** Relationship Between Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. A Comparative Study of Membrane Phenotypes in 270 Cases. *Cancer* 1992; 70: 625-632.
19. **Pangalis GA, Nathwaini BH, rappaport H.** Malignant Lymphoma, Well Differentiated Lymphocytic. Its Relationship with Chronic Leukemia and Macroglobulinemia of Waldstrom. *Cancer* 1977; 39: 999-1010.
20. **Ries ca.** Waldenstrom's Macroglobulinemia. *West J Med* 1988; 148: 320-323.
21. **Bartl R, Frisch B, Mahl G, et al.** Bone Marrow Histology in Waldenstrom's Macroglobulinaemia. Clinical Relevance of Subtypes Recognition. *Scand J Haematol* 1983; 31: 359-375.
22. **Mac Kenzie MR, Fudenberg HH.** Macroglobulinemia: An Analysis for Forty Patients. *Blood* 1972; 39: 874-889.
23. **Berman HH.** Waldenstrom's Macroglobulinemia with Lytic Osseous Lesions and Plasma-cell Morphology. Report of a Case. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 397-402.
24. **Rubio-Felix D, Giralto M, Giraldo P, et al.** Nonsecretory Multiple Myeloma. *Cancer* 1987; 59: 1847-1852.
25. **Doster DR, Folds J, Gabriel DA.** Nonsecretory Multiple Myeloma. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 147-150.