

## Linfoma não Hodgkin primário da coluna vertebral

### Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vertebral column

Ronald F. Pinheiro<sup>1</sup>

Francisco D. Rocha Filho<sup>2</sup>

Francisco V. A. Ferreira<sup>2</sup>

Gabrielle G. Lima<sup>3</sup>

Jacqueline H. Souza<sup>4</sup>

Michelle G. Lima<sup>3</sup>

O linfoma primário do osso (LPO) é uma condição extremamente rara, habitualmente confundida com outras lesões ósseas primárias. É responsável por cerca de 3%-5% de todos os tumores malignos no osso e 4%-7% de todos os linfomas nãoHodgkin extranodais. Caracteriza-se pelo envolvimento de um ou vários locais ósseos, com ou sem comprometimento de linfonodos regionais e vísceras. Histopatologicamente, o linfoma non Hodgkin de grandes células B representa a maioria dos casos de LPO. Ossos longos são mais frequentemente comprometidos, e o fêmur é o sítio mais acometido. Osso ilíaco e da coluna vertebral também podem ser atingidos. Relatamos um caso raro de linfoma não Hodgkin da vértebra em mulher de 41 anos. A imuno-histoquímica revelou CD20 e CD45 positivos. Ela foi diagnosticada com linfoma primário difuso de grandes células B da coluna vertebral. O estudo histopatológico da medula óssea não detectou infiltração por hemopatia linfóide. A paciente foi tratada com quimioterapia CHOP juntamente com etoposide, seguida de radioterapia (dose total = 3600cGy) na região tóraco-lombar. Não houve evidência de recidiva em um período de vinte meses de acompanhamento. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*

**Palavras-chave:** Linfoma não Hodgkin B primário do osso; coluna vertebral; imuno-histoquímica.

### Introdução

O linfoma não-Hodgkin primário do osso (LPO) é uma doença rara que representa menos de 2% de todos os linfomas em adultos.<sup>1</sup> A maioria dos casos é do tipo histológico de células B, enquanto os de células T são extremamente raros e produzem principalmente hipercalcemia e lesões osteolíticas, aparentemente devido à produção anormal do fator ativador de osteoclasto.<sup>2,3</sup>

O LPO representa um tumor ósseo com morfologia e comportamento clínico relativamente homogêneos. Distingui-

lo de outras malignidades ósseas é importante, porque o LPO tem uma melhor resposta à terapia e um melhor prognóstico.<sup>4,5</sup> O envolvimento ósseo não é incomum em estágio avançado de linfomas originados de outros locais, mas o LPO constitui menos de 5% dos linfomas extranodais.<sup>6</sup> Os pacientes geralmente se apresentam com dor ou fraturas patológicas.<sup>5</sup> Qualquer localização do esqueleto pode ser envolvida, mas existe uma tendência para atingir ossos com persistência de medula óssea. Ossos longos são geralmente comprometidos, e o fêmur é o sítio mais comumente isolado (25%). Ossos pélvicos e da coluna vertebral também podem ser afetados.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hematologista, filiação ao Instituto do Câncer do Ceará – Fortaleza-CE.

<sup>2</sup>Patologista.

<sup>3</sup>Aluna do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará – Fortaleza-CE.

<sup>4</sup>Hematologista, filiação ao Instituto do Câncer do Ceará – Fortaleza-CE.

Instituto do Câncer do Ceará, Universidade Federal do Ceará – Fortaleza-CE.

**Correspondência:** Gabrielle Gurgel Lima

Universidade Federal do Ceará

Rua Monsenhor Furtado 1438/ 101-103 – Rodolfo Teófilo

60430-350 – Fortaleza-CE – Brasil

Fax: (55 85) 2423241

E-mail: gabi\_gurgel@yahoo.com.br

Doi:

Tumores primários na coluna vertebral são raros: representam aproximadamente 20% de todas as malignidades deste local. A distribuição por tipo de tumor mostra que os três primários mais frequentes da coluna vertebral considerados resistentes à radioterapia e quimioterapia são os cordoma, o condrossarcoma e o tumor de células gigantes. Um segundo grupo com radio e/ou quimiossensibilidade incluem o linfoma não Hodgkin primário (LNH), o sarcoma de Ewing e o plasmocitoma (5%).<sup>7</sup>

Coley *et al.*<sup>8</sup> relataram os seguintes critérios para LPO: clinicamente um foco primário em um único osso na admissão; metástases presentes na admissão somente se regionais, ou se o aparecimento dos sintomas do tumor primário precedeu ao surgimento das metástases pelo menos seis meses; e prova histológica da lesão óssea (não de metástase).

Relatamos um raro caso de linfoma não Hodgkin de células B primário da coluna vertebral em uma mulher de 41 anos. Focalizamos a localização incomum, o tratamento quimioterápico e a importância do estudo imuno-histoquímico.

### Relato de Caso

Em junho de 2005, uma mulher de 41 anos foi admitida em nosso hospital devido a uma história de seis meses de lombalgia de moderada intensidade que se irradiava para um membro inferior. Ela teve perda de 12 kg durante três meses e de sensibilidade na parte baixa da perna esquerda. Ela negou ter outros sintomas associados. Ao exame físico, não foram detectadas adenomegalias. Em setembro do referido ano, ela relatou melhora da dor com a fisioterapia, mas, após algum tempo, as dores pioraram. A radiografia de coluna lombossacra mostrou envolvimento do osso com um processo destrutivo expansivo e fraturas patológicas no corpo vertebral L1. A tomografia computadorizada da coluna lombossacra mostrou aumento de partes moles em torno de T12 a L3 e fraturas na região de T12 a L1. A radiografia de tórax e a densitometria óssea foram normais. A ressonância magnética mostrou lesão de T11 a L2 e invasão de tecidos moles em torno das vértebras T11 a L2. O mielograma foi normal. Os aspectos microscópicos mostraram extrema esclerose reativa com uniforme infiltrado de células fusiformes e grandes. A imuno-histoquímica revelou CD20 e CD45 positivos (Figura 1). Outros imunomarcadores para células T (CD3, CD45RO) e NK (CD56) foram negativos. Ela foi diagnosticada em estágio IeA de linfoma não Hodgkin de células grandes B primário da coluna vertebral. Histologicamente, o estudo da medula óssea não mostrou desordens linfoproliferativas. Em janeiro de 2006, a paciente foi tratada com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) mais etoposide. Após seis ciclos de quimioterapia em oito meses, seu estado de saúde melhorou. Em junho, ela foi submetida a radioterapia com dose total

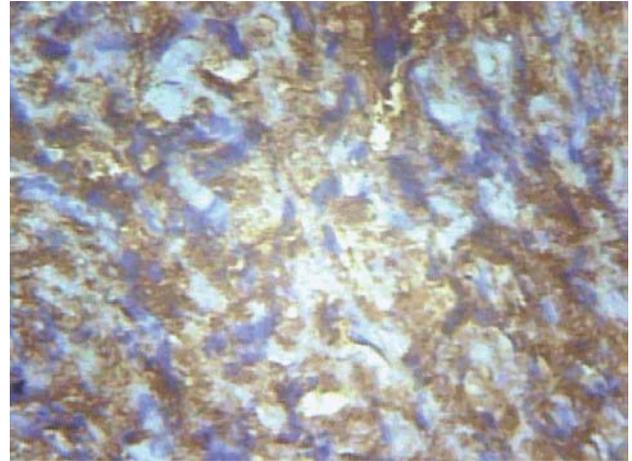


Figura 1. Imuno-histoquímica: CD 20 positivo (x400)

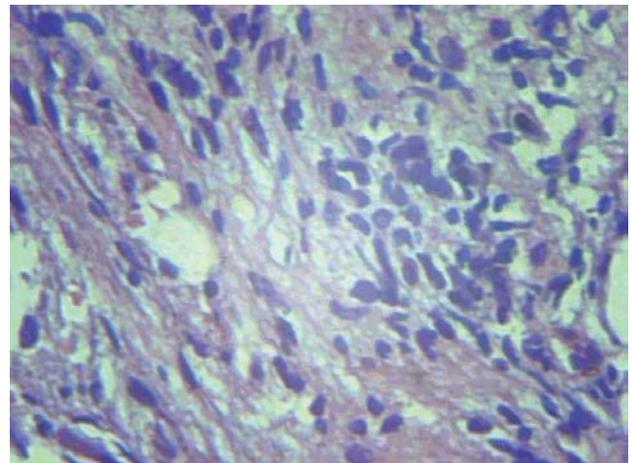


Figura 2. Linfoma ósseo - HE (400x)

de 3600c na região tóraco-lombar (T11-L2). Não houve evidência de recidiva em vinte meses de acompanhamento.

### Discussão

O LPO tem sido descrito como uma malignidade de células linfóides que infiltra o osso com ou sem invasão cortical ou extensão dos tecidos moles e sem envolvimento concomitante de linfonodos regionais ou vísceras. A definição de LPO varia em toda a literatura.<sup>9</sup> O linfoma de grandes células B representa a maioria dos casos de LPO.<sup>5</sup> Nossa paciente foi diagnosticada em estágio IV A deste tipo histológico mais comum, sendo considerado de melhor prognóstico do que o de fenótipo T.<sup>10</sup>

Linfomas primários da coluna vertebral são tumores raros, relatados em apenas poucos casos na literatura.<sup>7</sup> Mulligan *et al.*<sup>11</sup> enfatizaram predomínio de envolvimento de ossos longos, porém, em nosso estudo, a paciente tinha envolvimento de corpo vertebral. Recentemente, Ramadan

et al.<sup>12</sup> estudaram 131 casos de LPO, no qual aproximadamente um terço dos pacientes (42/131) apresentava doença na coluna vertebral e um terço (42/131) nos ossos longos.

O LPO é normalmente caracterizado por lesões líticas localizadas na metáfise dos ossos longos ou no esqueleto axial. Embora a aparência radiográfica da doença seja variável e não específica, um padrão típico de LPO é uma lesão lítica solitária expansiva perto da extremidade do osso longo.<sup>3</sup>

Ao longo das duas últimas décadas, a combinação de quimioterapia e radioterapia tornou-se o tratamento padrão. LPO é um tumor maligno que é altamente curável com essa terapia combinada. O esquema CHOP é utilizado para muitos tipos comuns de cânceres agressivos, incluindo linfomas não Hodgkin difuso de grandes células B.<sup>13</sup>

Um estudo retrospectivo do Memorial Sloan Kettering Center (Beal et al.)<sup>14</sup> avaliando diferentes estratégias terapêuticas (radioterapia isolada, quimioterapia isolada ou modalidade terapêutica combinada), mostrou um grande benefício para a terapia combinada. Este tratamento foi associado com uma sobrevida de cinco anos de 95% versus 78% dos doentes tratados com uma única modalidade terapêutica (p = 0,013).

Mais recentemente, Ramadan et al.<sup>12</sup> relataram o uso de rituximab em 28 casos de LPO. Apesar do curto período de seguimento, eles demonstraram que o rituximab melhorou a sobrevida livre de progressão (PFS). A PFS de três anos para os pacientes que receberam rituximab e CHOP foi de 88% em comparação com 52% para aqueles que receberam o tratamento padrão com CHOP (p = 0,025).<sup>12</sup> Os recentes resultados demonstraram benefícios na associação do protocolo CHOP e anticorpos monoclonais anti-CD20 (rituximab).<sup>15</sup>

No nosso caso, o tratamento consistiu de quimioterapia CHOP e etoposide (CHOEP), além de irradiação do tumor primário. Nós adicionamos etoposide ao tradicional esquema quimioterápico CHOP, tendo o paciente evoluído com remissão completa (RC). De acordo com o estudo de Pfreundschuh M et al.,<sup>16</sup> CHOEP atingiu melhor remissão completa (87,6% versus 79,4%, P = 0,003) e cinco anos de sobrevida livre de evento (69,2% versus 57,6%, P = 0,004) que o tradicional esquema CHOP, enquanto a redução do intervalo melhorou a sobrevida global (P = 0,05 ; P = 0,044 na análise multivariada). Embora o regime CHOEP tenha induzido a maior porcentagem de mielossupressão, todos os regimes feitos no estudo foram bem tolerados. Este esquema quimioterápico deve ser preferido em pacientes jovens com bom prognóstico (nível normal LDH) de LNH agressivo.

Este caso demonstra a importância da imuno-histoquímica no diagnóstico desta patologia. Além disso, a baixa toxicidade apresentada por nossa paciente com a utilização de etoposide associado ao tradicional esquema CHOP pode ser vista como mais uma opção terapêutica em pacientes com linfoma difuso de grandes células B.

### Abstract

*Primary bone lymphoma (PBL) is an extremely rare condition, commonly confused with other primary bone injuries. It accounts for approximately 3-5% of all malignant bone tumors and 4-7% of all extranodal non-Hodgkin's lymphomas. It is characterized by the involvement of one or multiple bone locations, with or without the involvement of regional lymph nodes and viscera. Histopathologically, diffuse large-B-cell lymphomas account for the majority of cases of PBL. Long bones are usually involved, with the femur being the most commonly affected site. Pelvic bones and the vertebral column can also be involved. We report on a rare case of PLB of the vertebra in a 41-year-old woman. Immunohistochemistry examinations revealed CD20 and CD45 positive cells. She was diagnosed with primary diffuse large B-cell lymphoma presenting as a vertebral column tumor. The histopathologic analysis of the bone marrow did not show lymphoproliferative disorders. The patient was treated with a CHOP plus etoposide regimen. Systemic chemotherapy was followed by radiotherapy (total dose = 3600 cGy) in the thoracolumbar region. There was no evidence of recurrence in the 20-month follow up. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*

**Key words:** Primary bone B-cell non-Hodgkin's lymphoma; vertebral column; immunohistochemistry.

### Referências Bibliográficas

- Dubey P, Ha CS, Besa PC, Fuller L, Cabanillas F, Murray J, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1087-93.
- Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Figueroa S. Hypercalcemia and osteolytic lesions associated with pre-B-cell primary lymphoma of the bone marrow. A case report. *Rev Invest Clin.* 1990;42(3):226-30.
- Gianelli U, Patriarca C, Moro A, Ponzoni M, Giardini R, Massimo M, et al. Lymphomas of the bone: a pathological and clinical study of 54 cases. *Int J Surg Pathol.* 2002;10(4): 257-66.
- Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh J, Armin AR, Irwin R, Les K. Primary bone lymphoma: radiographic-MR imaging correlation. *Radiographics.* 2003;23(6):1371-83.
- Heyning FH, Hogendoorn PC, Kramer MH, Hermans J, Kluin-Nelemans JC, Noordijk EM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathological investigation of 60 cases. *Leukemia.* 1999;13(12):2094-8.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972;29(1):252-60.
- Touboul E, Khelif A, Guérin RA. Primary tumors of the spine. Initial oncologic aspects: epidemiology, anatomic-prognostic and therapeutic classification. *Neurochirurgie.* 1989;35(5):312-6, 351-2.
- Coley BL, Higinbotham NL, Groesbeck HP. Primary reticulum-cell sarcoma of bone; summary of 37 cases. *Radiology.* 1950; 55(5):641-58.
- Bacci G, Ferraro A, Casadei R, Barbieri E, Avella M, Ferrari S, et al. Primary lymphoma of bone: long term results in patients treated with vincristine--adriamycin--cyclophosphamide and local radiation. *J Chemother.* 1991;3(3):189-93.

10. Hsieh PP, Tseng HH, Chang ST, Fu TY, Lu CL, Chuang SS. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a rare disorder with high frequency of T-cell phenotype in southern Taiwan. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(1):65-70.
11. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1691-7.
12. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol*. 2007;18(1):129-35.
13. Toličius V, Pamerneckas A, Petrulis A, Tamulaitis G, Pilipavicius G, Pijadin A. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(4):379-85.
14. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer*. 2006;106(12):2652-6.
15. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, *et al*. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
16. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, *et al*. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):626-33.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 30/11/2008

Aceito após modificações: 23/02/2009