



Artigo Original

Transformação maligna na osteomielite crônica[☆]



Diogo Lino Moura^{*}, Rui Ferreira e António Garruço

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 6 de janeiro de 2016

Aceito em 6 de abril de 2016

On-line em 4 de outubro de 2016

Palavras-chave:

Osteomielite

Tumores malignos

Carcinoma de células escamosas

Transformação celular neoplásica

R E S U M O

Introdução: Degeneração carcinomatosa é uma complicação rara e tardia que se desenvolve décadas após o diagnóstico de osteomielite crônica.

Objetivos: Apresentar os resultados de um estudo retrospectivo de seis casos de carcinoma espino-celular em um contexto de osteomielite crônica.

Métodos: Identificamos seis casos de carcinoma espino-celular relacionados à osteomielite crônica. A causa e as características da osteomielite foram analisadas, bem como o tempo decorrido até transformação maligna, os sinais de suspeita de malignização, a localização e o tipo histológico do câncer e o tipo e os resultados do tratamento.

Resultados: O tempo médio entre a causa da osteomielite e o diagnóstico da transformação maligna foi de 49,17 anos (intervalo: 32 a 65). O câncer teve origem em osteomielites da tíbia em cinco casos e em uma osteomielite do fêmur em um caso. A análise histológica demonstrou carcinoma espinocelular cutâneo em todos os casos. Todos os pacientes foram estadiados como NOM0, com exceção de um que apresentava atingimento dos gânglios linfáticos lomboaórticos. O tratamento foi a amputação proximal ao tumor em todos os pacientes. Nenhum dos pacientes apresentou sinais de recidiva local e apenas um desenvolveu metastização do carcinoma espinocelular.

Conclusão: O diagnóstico precoce e a amputação proximal ao tumor são fundamentais para o prognóstico e os resultados finais na transformação maligna secundária a osteomielite crônica.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Malignant transformation in chronic osteomyelitis

A B S T R A C T

Introduction: Carcinomatous degeneration is a rare and late complication developing decades after the diagnosis of chronic osteomyelitis.

Objectives: To present the results from a retrospective study of six cases of squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis.

Keywords:

Osteomyelitis

Malignant tumors

Squamous cell carcinoma

Neoplastic cell transformation

[☆] Trabalho desenvolvido no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: dfilmoura@gmail.com (D.L. Moura).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2016.04.007>

0102-3616/© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Methods: Six cases of chronic osteomyelitis related to cutaneous squamous cell carcinoma were identified. The cause and characteristics of the osteomyelitis were analyzed, as well as time up to malignancy, the suspicion signs for malignancy, the localization and histological type of the cancer, and the type and result of the treatment.

Results: The mean time between osteomyelitis onset and the diagnosis of malignant degeneration was 49.17 years (range: 32 to 65). The carcinoma resulted from tibia osteomyelitis in five cases and from femur osteomyelitis in one. The pathological examination indicated cutaneous squamous cell carcinoma in all cases. All the patients were staged as NOM0, except for one, whose lomboarctic lymph nodes were affected. The treatment consisted of amputation proximal to the tumor in all patients. No patient presented signs of local recurrence and only one had carcinoma metastasis.

Conclusion: Early diagnosis and proximal amputation are essential for prognosis and final results in carcinomatous degeneration secondary to chronic osteomyelitis.

© 2016 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A osteomielite crônica é uma infecção óssea duradoura e persistente provocada por complexas colônias de microrganismos envolvidos numa matriz de proteínas e polissacarídeos, o biofilme, que as protege tanto do sistema imunitário do organismo como da ação dos antibióticos.^{1,2} A osteomielite pode ter origem hematogênica, por contiguidade de um foco de infecção ou por inoculação direta.¹ Ao contrário da osteomielite hematogênica, a incidência da osteomielite por contiguidade de um foco de infecção com origem em traumatismo, cirurgia ou implantes tem aumentado.³

O não tratamento ou insucesso no tratamento da osteomielite aguda, associado a fatores como lesões importantes dos tecidos moles envolventes, pobre vascularização óssea, compromisso sistêmico e microrganismos múltiplos e resistentes, conduz a um estado de infecção óssea crônica e refratária, cuja atividade inflamatória constante tem como consequências a destruição óssea e pode favorecer o desenvolvimento de neoplasias.^{1,3} A incidência de transformação maligna em osteomielites crônicas é muito reduzida nos países desenvolvidos, no entanto permanece um problema importante nos países com cuidados de saúde mais precários.¹

As infecções por parasitas e o seu efeito na sinalização das células estaminais são uma das teorias mais antigas da origem do cancro.^{4,5} Aceita-se atualmente que podemos estar a subestimar a associação entre infecção crônica e o desenvolvimento de neoplasias malignas.⁵ Alguns autores admitem que mais de 25% das neoplasias malignas podem ter origem na inflamação crônica e em agentes infecciosos, há evidência elevada de algumas dessas associações, tais como entre *Salmonella Typhi* e o carcinoma hepatobiliar; *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis* e o colangiocarcinoma; *Schistosoma hematobium* e o cancro da bexiga; a hidradenite supurativa e carcinoma cutâneo espinocelular, entre outros.^{5,6}

O mecanismo exato de transformação maligna permanece desconhecido. Admite-se que, de forma multifatorial, o estado inflamatório crônico comporta-se como um agente promotor no complexo processo da carcinogênese.^{1,6} A transformação maligna inicia-se na pele ou no epitélio da fístula e infiltra os tecidos adjacentes, incluindo o osso.^{7,8} A prevalência de

transformação maligna na osteomielite crônica varia entre 1,6 e 23%, os ossos mais atingidos são a tibia e o fêmur. A transformação maligna mais frequentemente encontrada é o carcinoma espinocelular da pele.^{1,5,9,10} O aumento da drenagem fistulosa, a persistência, o crescimento ou exofitose de uma úlcera ou massa podem ser sinais de alerta de transformação maligna.^{1,11} Todos os pacientes com úlceras e fístulas associadas a osteomielite crônica devem ter seguimento frequente e atento e qualquer alteração característica numa ferida crônica deve levantar a suspeita de transformação maligna.^{8,12} O diagnóstico é confirmado com base em biópsias, devem essas ser efetuadas precocemente em múltiplos locais e profundidades, incluindo úlcera, fístula e osso, de modo a aumentar a precisão diagnóstica e reduzir o número de falso-negativos.^{10,12,13} Após diagnóstico de transformação maligna é fundamental estadiar a doença neoplásica e avaliar a presença de metástases a distância, por meio de estudos por tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e tomografia de emissão de pósitrons.¹²

O tratamento cirúrgico definitivo e o mais frequentemente usado nessas situações, na medida em que a maior parte dos pacientes têm doença avançada, é a amputação proximal à neoplasia.^{7,10} Está indicada quimiorradioterapia adjuvante na doença metastática e em tumores de alto grau.¹⁴ Em pacientes selecionados sem doença metastática pode-se optar por excisão tumoral alargada com conservação do membro.¹

O principal fator prognóstico é o estadiamento da doença neoplásica.^{8,10} Na maioria dos casos, os carcinomas espinocelulares em osteomielite crônica são agressivos, têm altos níveis de recidiva local e de metastização. A metastização é precoce, ocorre a maioria nos primeiros 18 meses após transformação maligna e localiza-se principalmente nos gânglios linfáticos.¹⁵ No entanto, se o paciente não apresentar doença metastática durante os primeiros três anos e a lesão tumoral tiver sido corretamente excisada, o prognóstico é favorável.¹⁵ O diagnóstico precoce e o tratamento agressivo das transformações malignas das osteomielites crônicas são fundamentais para o prognóstico e os resultados finais.¹ O método mais eficaz de prevenção do aparecimento dessas lesões malignas é o tratamento adequado e definitivo da osteomielite crônica, a limpeza cirúrgica e a antibioticoterapia.

Material e métodos

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos pacientes diagnosticados com transformação maligna em contexto de osteomielite crônica. A avaliação foi feita com base em consulta de processos clínicos e consistiu na análise da etiologia da osteomielite crônica e das suas características, tempo decorrido até diagnóstico da transformação maligna e motivos que conduziram ao seu diagnóstico, localização e tipo histológico do cancro, tratamento cirúrgico efetuado e seus resultados.

Resultados

Apresenta-se uma série de seis pacientes diagnosticados com transformação maligna de osteomielite crônica (tabela 1). Todos os pacientes são do sexo masculino. Verifica-se que em dois terços da amostra a osteomielite crônica teve origem em traumatismos ocorridos numa idade precoce, enquanto o outro terço esteve associado a origem hematogênica decorrente de infecções não especificadas ocorridas na infância. Todas as causas traumáticas das osteomielites corresponderam a fraturas expostas do membro inferior, com exceção de um paciente cujo traumatismo não foi possível apurar as suas características. A perna foi o segmento anatômico atingido em todos os pacientes e a tibia corresponde ao osso mais atingido. Em um dos pacientes, apesar de a osteomielite atingir os ossos da perna, essa teve origem numa fratura exposta do fêmur, desenvolveu tardiamente uma úlcera crônica na perna que viria a malignizar. Em 83,33% dos pacientes a origem da osteomielite ocorreu na infância, enquanto um paciente teve o traumatismo inicial aos 39 anos. Em todos os pacientes foram necessárias décadas de evolução da osteomielite até a malignização, com valor médio de 49,17 anos (mínimo de 32 e máximo de 65).

A presença persistente de uma úlcera crônica foi o sinal de alarme presente em todos os pacientes dessa série. Foram também identificados outros sinais de suspeita de transformação maligna: em um dos pacientes verificou-se também o aumento da intensidade da drenagem purulenta fistulosa e em outro o aumento recente das dimensões da úlcera (figs. 1-4). O *Stafilococcus aureus* foi detectado em todas as análises microbiológicas, a *Pseudomonas aeruginosa* esteve presente em dois pacientes e o *Proteus mirabilis* em um paciente. Em dois pacientes verificou-se também fratura patológica da tibia, que é também uma das complicações da osteomielite crônica (fig. 4).

O tipo de neoplasia encontrado foi o carcinoma espinocelular cutâneo, que se verificou em todos os pacientes da amostra. Em 83,33% dos pacientes não foram detectados sinais de metastização, enquanto um paciente apresentava dados imagiológicos que sugeriam atingimento dos gânglios linfáticos lomboaórticos. Apesar de o estadiamento inicial corresponder a NOM0, foi detectada após cinco meses em um dos pacientes uma lesão lítica na porção proximal do fêmur contralateral, que veio a se confirmar tratar-se de uma metástase com origem no carcinoma espinocelular.

A escolha terapêutica em todos os pacientes foi a cirurgia mutiladora, notadamente a amputação pelo terço distal da coxa. No paciente com osteomielite crônica do fêmur e invasão dos gânglios linfáticos lomboaórticos, a desarticulação da anca e a linfadenectomia necessárias obrigariam a uma hemipelvectomia. No entanto, devido aos riscos inerentes a essa cirurgia e à dificuldade de cobertura cutânea, optou-se por não a fazer e procedeu-se a uma amputação paliativa pelo terço distal da coxa. Nenhum dos pacientes desenvolveu recidiva local.

À exceção de um, todos os pacientes da amostra não estão vivos. No entanto, só em um único paciente é que a causa de morte esteve relacionada com a malignização da osteomielite, enquanto em todos os outros a morte foi provocada por outras doenças associadas. O tempo de vida após diagnóstico



Figura 1 – Paciente LMM. A, radiografia com sinais de osteomielite crônica da tibia; B, transformação maligna da úlcera em carcinoma espinho-celular.

Tabela 1 – Série de pacientes

Paciente	Causa da osteomielite	Osso atingido	Idade do paciente na origem da osteomielite (anos)	Tempo decorrido até diagnóstico neoplásico (anos)	Sinal de suspeita de lesão neoplásica	Agentes infecciosos	Tipo de neoplasia	Grau de metastização no estadiamento inicial	Tratamento	Tempo de vida após diagnóstico de neoplasia (anos)	Idade (anos) à data da morte e causa
JMB, ♂	Fratura exposta do fêmur	Fêmur + Tíbia, Fíbula	7	65	Úlcera sem resposta a tratamento e aumento da drenagem fistulosa	<i>Stafilococos aureus e Proteus mirabilis</i>	Carcinoma espinocelular cutâneo	Gânglios linfáticos lombo-aórticos (N1M0)	Amputação pelo terço distal da coxa	8	80 (acidente vascular cerebral)
LMM, ♂	Hematogênica após infecção não especificada	Tíbia	6	57	Úlcera sem resposta a tratamento	<i>Stafilococos aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	Carcinoma espinocelular cutâneo	Não (NOM0)	Amputação pelo terço distal da coxa	Vivo atualmente	-
JLF, ♂	Hematogênica após infecção não especificada	Tíbia	7	62	Úlcera sem resposta a tratamento e crescimento recente	<i>Stafilococos aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	Carcinoma espinocelular cutâneo	Não (NOM0)	Amputação pelo terço distal da coxa	2	71 (acidente vascular cerebral)
AJS, ♂	Fratura exposta e esfacelo da perna	Tíbia	6	43	Úlcera sem resposta a tratamento	<i>Stafilococos aureus</i>	Carcinoma espinocelular cutâneo	Não (NOM0)	Amputação pelo terço distal da coxa	7	56 (enfarte agudo do miocárdio)
SCL, ♂	Traumatismo local não especificado	Tíbia	10	32	Úlcera sem resposta a tratamento	<i>Stafilococos aureus</i>	Carcinoma espinocelular cutâneo	Não (NOM0)	Amputação pelo terço distal da coxa	1	43 (Doença renal crônica)
AVS, ♂	Fratura exposta da tíbia	Tíbia	39	36	Úlcera sem resposta a tratamento	<i>Stafilococos aureus</i>	Carcinoma espinocelular cutâneo	Não (NOM0) Desenvolveu metastização posteriormente.	Amputação pelo terço distal da coxa	0,5	75 (Disseminação metastática de carcinoma espinocelular)

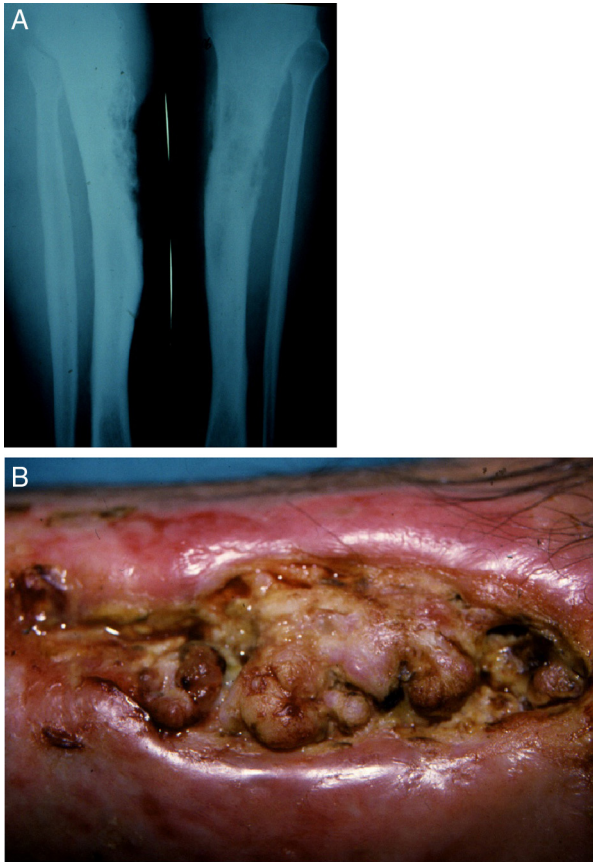


Figura 2 – Paciente JLF. A, radiografia com sinais de osteomielite crônica da tíbia; B, transformação maligna da úlcera em carcinoma espinho-celular.

de neoplasia foi de 3,8 anos, com um valor mínimo de seis meses e valor máximo de oito anos. O paciente que apresentava osteomielite crônica concomitante do fêmur teve como complicação a infecção do coto de amputação, com necessidade de limpeza cirúrgica do fêmur (fig. 5).

Discussão

Os estudos na literatura anglo-saxônica sobre transformação maligna em osteomielite crônica são escassos, consistem sobretudo em casos clínicos isolados.¹ Apenas dois artigos apresentam séries, um deles com seis casos e outro com sete casos.^{1,7,10} Este artigo representa, portanto, uma das primeiras análises de uma série de pacientes diagnosticados com transformação maligna em contexto de osteomielite crônica.

O atingimento predominante do sexo masculino está de acordo com a literatura.¹ Na nossa série, a maioria das osteomielites crônicas teve origem num traumatismo. O traumatismo continua a ser a causa mais frequente de osteomielite, as fraturas expostas dos ossos longos estão associadas a índices de infecção de 4 a 64% e taxa de recidiva da infecção entre 20 e 30%.^{9,10,16,17} A tíbia é o osso mais atingido, segue-se o fêmur, o que está de acordo com o relatado nas outras séries.^{1,5,9,10}

Os estudos nessa área demonstram que a presença de osteomielite crônica com anos ou décadas de evolução é o fator mais importante para a sua malignização, varia entre 18 e 72 anos desde o diagnóstico da osteomielite até ao diagnóstico de malignização.^{1,10,12} Em todos os pacientes desta amostra verifica-se que foram necessárias décadas de evolução da osteomielite até se diagnosticar a osteomielite. O principal sinal de suspeita de transformação maligna encontrado foi a persistência de uma úlcera átona, que não responde ao



Figura 3 – Paciente AJS. A, radiografia com sinais de osteomielite crônica da tíbia e sinais de resquícios de chumbo de bala causadora do esfacelo inicial; B, transformação maligna da úlcera em carcinoma espinho-celular.

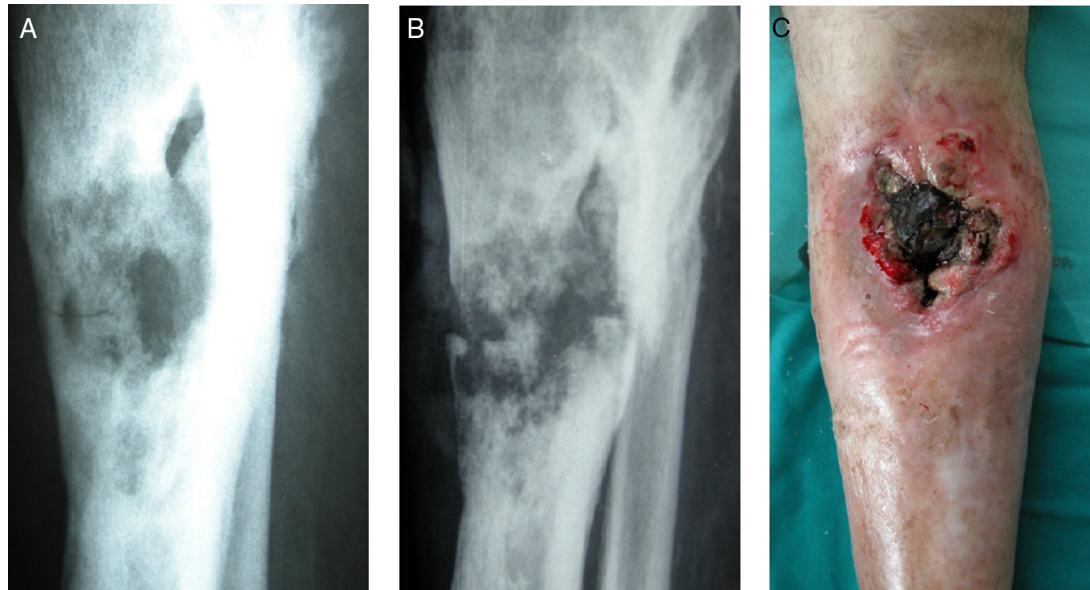


Figura 4 – Paciente AVS. Radiografia com sinais de osteomielite crônica da tíbia, fratura patológica (A) e não consolidação após seis semanas (B). Transformação maligna da úlcera em carcinoma espinho-celular (C).

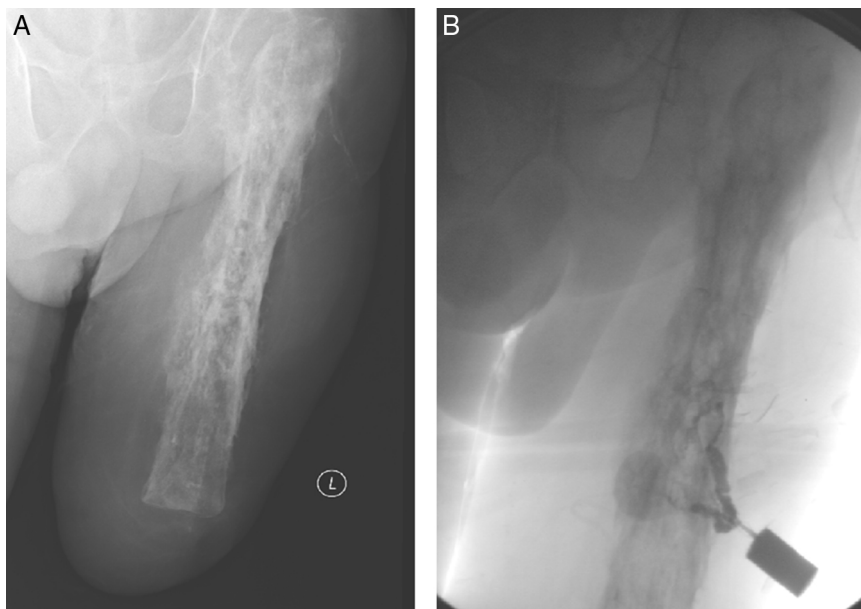


Figura 5 – A, radiografia do paciente JMB aos seis anos de pós-operatório da amputação da coxa, com sinais radiográficos de osteomielite do fêmur; B, fistulografia que demonstra trajeto fistuloso de orientação posterior e ascendente, numa extensão de cerca de 6,5 cm, em comunicação com o canal medular do fêmur.

tratamento, seguido do aumento recente das dimensões da úlcera e aumento da drenagem. Os sintomas mais frequentes de suspeita de transformação maligna são a drenagem acentuada, a não melhoria da lesão após três meses de tratamento, seguem-se lesão aumentada ou exofítica, eritema, hemorragia, linfadenopatia e, menos frequentemente, hipercalemia, perda de peso, anorexia e hiperpigmentação da pele circundante.¹ O *Stafilococcus aureus*, tal como em outros trabalhos, foi o microorganismo mais frequentemente detectado.¹ A transformação maligna mais frequente na osteomielite crônica é o carcinoma espinocelular cutâneo, que corresponde

ao único tipo histológico neoplásico encontrado na série em estudo.^{1,5,9,10}

Na maioria dos casos, como referido na introdução, os carcinomas espinocelulares em contexto de osteomielite crônica são agressivos e têm altos níveis de recidiva local e de metastização precoce.¹⁵ Apesar desses dados, no estudo atual verificou-se que as neoplasias não apresentavam quando do seu diagnóstico sinais de doença metastática em 83,3% (n=5) dos casos. Alami et al.⁷ identificaram também estádios NOMO em todos os seis pacientes do seu trabalho, enquanto Altay et al.¹⁰ verificaram na sua série de sete pacientes que três

apresentavam estágio NOM0, dois apresentavam estágio N1M0, um apresentava estágio N1M1 e o outro faleceu sem ter feito estadiamento. Um dos pacientes dessa série, estadiado como NOM0, veio a desenvolver metástases ósseas em cinco meses. Esses dados apontam para uma necessidade de vigilância e monitoração assídua destes casos, incluindo os estadiados como NOM0, o que se deve à precocidade e rapidez da disseminação metastática.

A amputação proximal à lesão é um tratamento cirúrgico que permite resolver não só a lesão neoplásica como também a osteomielite crônica, é o tratamento padrão-ouro nas transformações malignas das osteomielites. Em todos os pacientes desta amostra foi efetuada uma amputação pelo terço distal da coxa e em nenhum dos casos se desenvolveu recidiva local. A média de tempo de sobrevivência após diagnóstico da neoplasia foi de apenas 3, 8 anos. Isso pode-se explicar por o falecimento de quatro dos cinco pacientes ter sido devido a outras doenças associadas, e não devido à malignização da osteomielite ou ao procedimento cirúrgico efetuado (tabela 1). Curiosamente, o paciente com valor máximo de sobrevivência (oito anos) foi aquele em que se procedeu à amputação paliativa pela coxa e que apresentava osteomielite crônica concomitante do fêmur e suspeita de atingimento dos gânglios linfáticos lomboaórticos. A questão da necessidade de linfadenectomia regional permanece controversa, na medida em que muitas vezes o aumento das dimensões ganglionares é apenas reativo à inflamação.¹⁰ No entanto, admite-se atualmente que se os sinais de linfadenopatia persistirem seis a 12 semanas após a amputação, é necessária a sua excisão cirúrgica.^{10,11} No caso anterior, provavelmente as adenopatias lomboaórticas seriam reativas, e não por doença metastática, o que permitiu ao paciente sobreviver por oito anos após o diagnóstico do carcinoma espinocelular.

Conclusão

A transformação maligna é uma complicação rara e tardia da osteomielite crônica, cujos sinais clínicos de suspeita são necessários reconhecer precocemente. O diagnóstico precoce por meio de biópsias e o tratamento agressivo dessas lesões são fundamentais para o prognóstico e os resultados finais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Panteli M, Puttaswamaiah R, Lowenberg DW, Giannoudis PV. Malignant transformation in chronic osteomyelitis: recognition and principles of management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(9):586-94.
2. Forsberg JA, Potter BK, Cierny G 3rd, Webb L. Diagnosis and management of chronic infection. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19 Suppl 1:S8-19.
3. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004;364(9431):369-79.
4. Sell S. Infection, stem cells, and cancer signals. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(2):182-8.
5. Samaras V, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Peppas G, Falagas ME. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(5):267-81.
6. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol.* 2012;2:98.
7. Alami M, Mahfoud M, El Bardouni A, Berrada MS, El Yaacoubi M. Squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2011;45(3):144-8.
8. Wolf H, Platzer P, Vécsei V. Verrucous carcinoma of the tibia arising after chronic osteomyelitis: a case report. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(1-2):53-6.
9. McGroary JE, Pritchard DJ, Unni KK, Ilstrup D, Rowland CM. Malignant lesions arising in chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(362):181-9.
10. Altay M, Arikan M, Yildiz Y, Saglik Y. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis in foot and ankle. *Foot Ankle Int.* 2004;25(11):805-9.
11. Trent JT, Kirsner RS. Wounds and malignancy. *Adv Skin Wound Care.* 2003;16(1):31-4.
12. Ogawa B, Chen M, Margolis J, Schiller FJ, Schnall SB. Marjolin's ulcer arising at the elbow: a case report and literature review. *Hand (NY).* 2006;1(2):89-93.
13. Pandey M, Kumar P, Khanna AK. Marjolin's ulcer associated with chronic osteomyelitis. *J Wound Care.* 2009;18(12):504-6.
14. Puri A, Parasnis AS, Udupa KV, Duggal A, Agarwal MG. Fibroblastic osteosarcoma arising in chronic osteomyelitis. *Clin Radiol.* 2003;58(2):170-2.
15. Rauh MA, Duquin TR, McGrath BE, Mindell ER. Spread of squamous cell carcinoma from the thumb to the small finger via the flexor tendon sheaths. *J Hand Surg Am.* 2009;34(9):1709-13.
16. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(10):2305-18.
17. Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH, Agarwal JP, Rockwell WB. Marjolin's ulcer: modern analysis of an ancient problem. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):184-91.