

NECROSIS Y FIBROSIS EN MEDULA OSEA. ESPECIAL REFERENCIA A LINFOMAS

Gilberto Vizcaíno

*Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.
Apartado Postal 1151. Servicio de Hematología. Hospital Central Dr. Urquinaona.
Maracaibo 4001-A Venezuela.*

RESUMEN

Se investiga la presencia de necrosis en biopsias de médula ósea en malignidades hematológicas. Se estudiaron 32 casos con síndrome linfoproliferativo, entre ellos 28 linfomas, 10 casos de síndrome mieloproliferativo y 13 casos con otras afecciones. La necrosis encontrada fué en todos los casos de tipo focal. El 50% de los casos de linfomas que no habían recibido terapia previa, presentó necrosis o fibrosis o ambos hallazgos, sin diferencia significativa entre linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. El 25% de los casos con linfoma y necrosis murieron antes de los 3 años, mientras que en el grupo sin necrosis no se registró ningún deceso. En biopsias seriadas de 5 pacientes, se observó que los casos de necrosis (3) evolucionaron a fibrosis, mientras que aquellos que inicialmente eran negativos (2), permanecieron igual. El 64% de los pacientes con afecciones diferentes a linfoma, también mostraron necrosis.

Los hallazgos sugieren una relación entre la presencia de necrosis de médula ósea y el pronóstico de maligni-

dades hematológicas; aparentemente el origen de la necrosis es inherente a la enfermedad neoplásica, ya que se encontró antes de iniciar la terapia. Sin embargo, es necesario una mayor casuística a fin de establecer fehacientemente su importancia clínico-patológica.

INTRODUCCION

El hallazgo de necrosis en médula ósea (MO) es considerado por algunos autores como un factor importante en el pronóstico de las enfermedades neoplásicas (4, 5, 8, 10); esta condición es encontrada también en otras entidades no neoplásicas, tales como: anemia drepanocítica, sepsis, coagulación intravascular diseminada, alcoholismo crónico y toxemia gravídica (5). A pesar de la variedad de enfermedades que pueden cursar con necrosis en médula ósea, su presencia es informada con poca frecuencia, bien sea porque es subestimada confundiéndola en ocasiones con artefactos (3) o porque existen datos considerados más relevantes en el estudio de la médula ósea.

Experimentalmente se ha demostrado que la necrosis en médula ósea precede siempre al desarrollo de fibrosis (1, 7). Esta conclusión está basada en la inducción de desórdenes mieloproliferativos y fibrosis en animales, mediante la utilización de diversas noxas, cuya finalidad es interrumpir la microcirculación en médula ósea, ocasionando isquemia, necrobiosis y necrosis (7). El desarrollo de fibrosis, en estos casos, está condicionado por la intensidad del agente injuriante, describiéndose en estos modelos experimentales, fibrosis que cursan con recuperación del tejido hematopoyético y fibrosis irreversibles que pueden avanzar hasta la mielofibrosis (1, 7).

El propósito del presente estudio es determinar la presencia de necrosis en una serie de casos hematológicos a los cuales se les practicó biopsia de médula ósea; en segundo lugar, relacionar su hallazgo con la existencia de fibrosis, y por último, observar si su prevalencia ejerce influencia en el pronóstico y evolución de los casos estudiados.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 61 biopsias correspondientes a 55 pacientes del Servicio de Hematología del Hospital Central de Maracaibo, durante el período comprendido entre enero de 1977 y marzo de 1980. El diagnóstico previo, realizado en base a clínica, aspiración de médula ósea, biopsia ganglionar y otros hallazgos de laboratorio, fué de: Síndrome Linfoproliferativo en 35 pacientes, 28 de los cuales eran linfomas (12 linfomas de Hodgkin y 16 no Hodgkin); Síndrome Mieloproliferativo en 10 pacientes y 13 pacien-

tes con afecciones varias. La tabla I muestra la distribución de los casos según el diagnóstico específico. Las biopsias de médula ósea fueron practicadas en la cresta ilíaca postero-superior, utilizando la aguja de Jamshidi. La muestra obtenida fué fijada en formol al 10% y posteriormente teñida con hematoxilina-eosina. Conjuntamente a la toma de la biopsia se realizó un extendido de la aspiración de médula ósea, el cual se tiñó con los colorantes de Wright-Giemsa. Las indicaciones de la biopsia fueron: comprobar o descartar infiltración neoplásica en médula ósea, cuando el aspirado de médula ósea resultó vacío, o cuando el diagnóstico no estaba claro. Cuarenta y dos pacientes no recibían tratamiento, 24 de los cuales correspondían a linfomas, 4 tenían diagnóstico de síndrome mieloproliferativo, 1 de LLC y 13 con otras afecciones. En 5 pacientes con diagnóstico de linfoma, se tomó biopsia de MO en más de una oportunidad. El hallazgo de necrosis fué informado según los criterios de Norgard y cols. (10).

TABLA I

DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGUN EL DIAGNOSTICO

Diagnóstico clínico	Número de casos
S. Linfoproliferativo	32
Linfomas (28)*	
L.L.A. (3)	
L.L.C. (1)	
S. Mieloproliferativo	10
L.M.C. (5)	
Mielofibrosis (2)	
Policitemia vera (3)	
Otros	13
Hipoplasia medular (2)	
Mieloma múltiple (2)	
Anemia refractaria (2)	
Osteosarcoma (1)	
Ca metastásico (5)	
Síndrome febril prolongado (1)	
TOTAL	55

* () Número de casos

RESULTADOS

La necrosis observada en todos los casos fué de tipo focal y nunca fué mayor del 25% de la preparación (Fig. 1). La fibrosis fué focal en la mayoría de los casos (Fig. 2). Se encontró presencia de necrosis y/o fibrosis de MO en el 59% de las biopsias estudiadas, correspondiendo la mayor



Fig. 1.— Foco de necrosis en médula ósea de un caso de linfoma de Hodgkin. Puede observarse tejido normal en la periferia.

parte al hallazgo conjunto de necrosis y fibrosis (Tabla II). Treinta y cuatro de las biopsias pertenecían a pacientes con diagnóstico de linfoma,

TABLA II

FRECUENCIA DE NECROSIS Y FIBROSIS EN MUESTRAS DE BIOPSIA

Diagnóstico	Necrosis	Fibrosis	Necrosis y Fibrosis	Negativos
S. Linfoproliferativo				
Linfomas (28)*	7	5	5	17
L.L.A. (3)	—	—	3	—
L.L.C. (1)	—	—	1	—
S. Mieloproliferativo				
L.M.C. (5)	—	2	3	—
Mielofibrosis (2)	—	1	1	—
Policitemia vera (3)	—	—	1	2
Otros				
Hipoplasia medular (2)	—	—	—	2
Mieloma múltiple (2)	—	—	1	1
Osteosarcoma (1)	—	—	1	—
Ca metastásico (5)	1	—	2	2
Síndrome febril prolongado (1)	—	—	—	1
Total casos: 55	8	9	19	25
Total biopsias: 61				

* A 5 pacientes con diagnóstico de linfoma se les practicó biopsia de médula ósea en más de una oportunidad (a uno 3 veces, a cuatro 2 veces).

() Número de casos

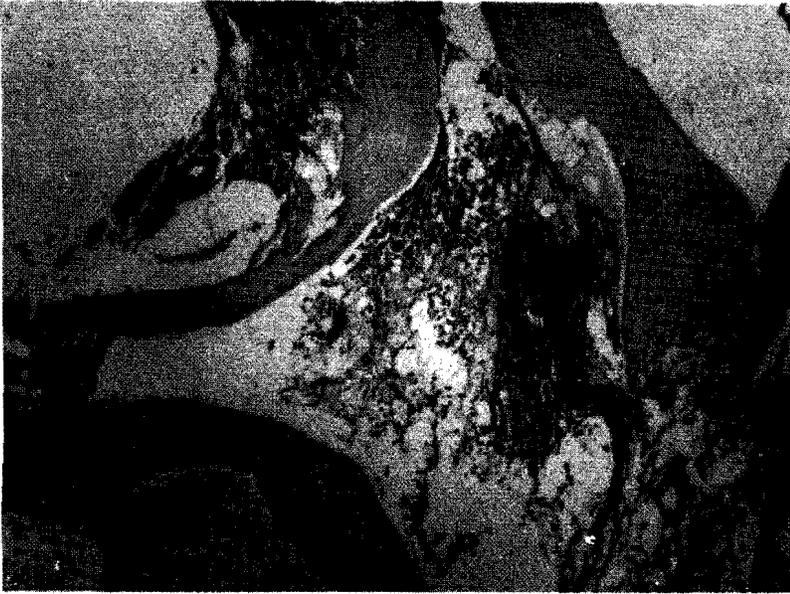


Fig. 2a.— Fibrosis focal en un paciente con diagnóstico de linfoma linfocítico pobremente diferenciado infiltrando médula ósea. Puede observarse en el centro un vaso sanguíneo rodeado por fibrosis.

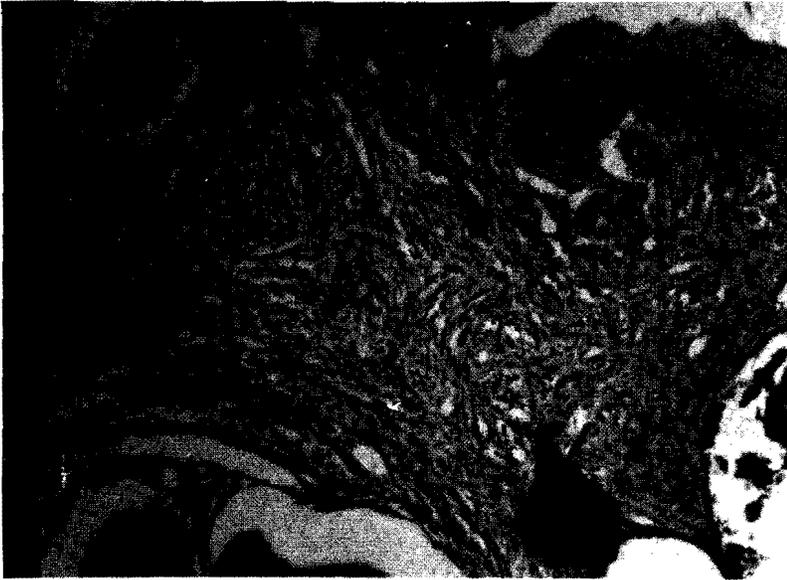


Fig. 2b.— Fibrosis generalizada en caso de leucemia mieloide crónica.

de ellos 7 mostraron necrosis, 5 necrosis y fibrosis, y 5 fibrosis (Fig. 3)

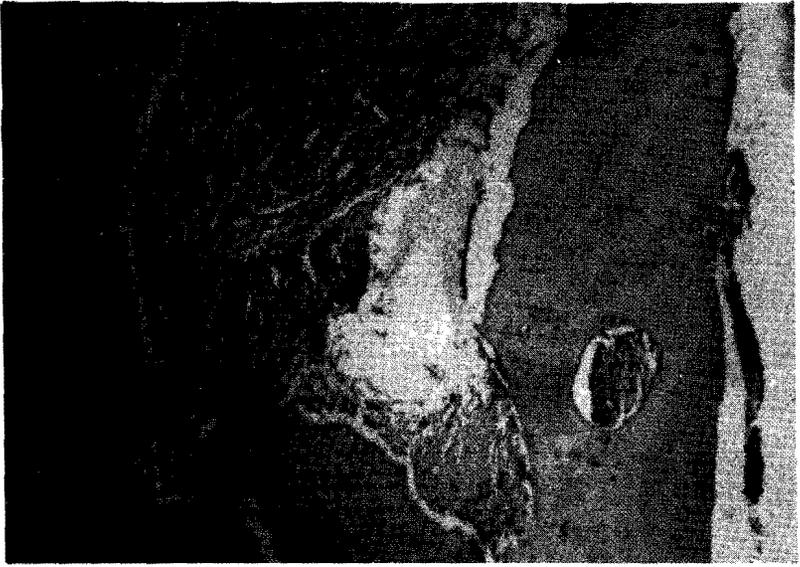


Fig. 3a.— Necrosis y fibrosis en un caso de leucemia mieloide crónica.



Fig. 3b.— Necrosis y fibrosis en un caso de leucemia linfoide aguda.

(Tabla II). De los 24 casos con linfoma, donde no había comenzado el tratamiento, 5 revelaron necrosis, 3 necrosis y fibrosis, y 4 fibrosis (Tabla III). En 10 casos había infiltración en MO, 50% de ellos mostraron ne-

TABLA III

**FRECUENCIA DE NECROSIS Y FIBROSIS MEDULAR
ANTES DE TERAPIA SUPRESIVA**

Diagnóstico	Necrosis	Fibrosis	Necrosis y Fibrosis
Linfomas (24)*	5	4	3
L.L.A. (0)	--	--	--
L.L.C. (1)	--	--	1
L.M.C. (1)	--	--	1
Mielofibrosis (2)	--	1	1
Policitemia vera (2)	--	--	1
Mieloma múltiple (2)	--	--	1
Osteosarcoma (1)	--	--	1
Ca metastásico (5)	1	--	2
TOTAL (38)	6	5	11

* () Número de casos con biopsia de M.O. antes de iniciar terapia citotóxica

crisis inicial. La tabla IV muestra la evolución de los casos una vez instalada la terapia. De los 12 casos de necrosis y/o fibrosis, 2 han permanecido

TABLA IV

**EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON LINFOMA EN RELACION
CON LA PRESENCIA DE NECROSIS Y/O FIBROSIS
EN MEDULA OSEA**

Diagnóstico	Nº de casos*	Evolución de la enfermedad			
		Estable	Progresó	Muerte	Remisión
L. Hodgkin					
a) con necrosis y/o fibrosis	5	1	1	2	1
b) sin necrosis ni fibrosis	4	3	--	--	1
L. no Hodgkin					
a) con necrosis y/o fibrosis	7	1	--	2	4
b) sin necrosis ni fibrosis	6	3	--	--	3
TOTAL	22	8	1	4	9

* Casos con biopsia antes de iniciar terapia. 2 casos con linfoma no Hodgkin abandonaron el tratamiento y no se incluyen.

estables, 1 progresó a otro estado clínico en el lapso de un año, y 4 murieron entre 6 meses a un año después del diagnóstico, y 5 pacientes se han mantenido en remisión completa.

De los 10 casos sin necrosis ni fibrosis, en 6 la enfermedad permanece estable, y 4 pacientes están en remisión completa. Todos los pacientes que murieron tenían cambios necrofibróticos en médula ósea antes de comenzar el tratamiento ($p = 0,05$), sin mostrar diferencia entre los linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

En aquellos pacientes a quienes se les practicó en más de una oportunidad, se observó que la necrosis inicial antes del tratamiento persistía o se asociaba a fibrosis en biopsias posteriores; en cambio, en aquellos donde no había necrosis inicial, tampoco se demostró cuando se practicó nueva biopsia después de recibir tratamiento supresivo (Tabla V).

Todos los casos de leucemia linfoide aguda que habrían recibido quimioterapia, mostraron necrosis y fibrosis y ninguno sobrevivió más de un año.

TABLA V

EVOLUCION DE NECROSIS EN PACIENTES CON LINFOMA

Nombre	1a. Biopsia	2a. Biopsia	3a. Biopsia
C.N. (L.H.)	Necrosis	Necrosis	Necrosis y Fibrosis
E.O. (L.H.)	Necrosis	Necrosis y Fibrosis	
M.R. (L.H.)	Negativa	Negativa	
R.T. (L.H.)	Negativa	Negativa	
G.G. (L. no H.)	Necrosis y Fibrosis	Fibrosis	

(L.H.): Linfoma de Hodgkin

(L. no H.): Linfoma no Hodgkin

NOTA: Las biopsias fueron tomadas con intervalos de 1 año.

El caso de LLC mostró necrosis y fibrosis ligera, a pesar de no haber recibido tratamiento supresivo.

En los 10 casos de síndrome mieloproliferativo, como es de suponer, el hallazgo más manifiesto fué fibrosis (6/10), la cual estaba asociada a necrosis en la mitad de los casos. Cinco de los pacientes estaban recibiendo quimioterapia al momento de la biopsia, 4 de ellos con LMC y fallecieron poco tiempo después.

En el grupo de otras afecciones hematológicas y no hematológicas ningún individuo estaba recibiendo quimioterapia y se encontró necrosis y/o fibrosis en el 42% de los casos, perteneciendo la mayoría a carcinoma metastásico, 2 de ellos con infiltración a médula ósea. De 6 pacientes que murieron en este grupo, 5 presentaron necrosis y/o fibrosis.

En ninguno de los aspirados de médula ósea realizados, encontramos evidencia de necrosis.

DISCUSION

La alta incidencia de necrosis encontrada en nuestro estudio, gran parte de ella asociada a fibrosis, revela que su hallazgo es frecuente en enfermedades neoplásicas, siendo a menudo soslayado, motivo por el cual su importancia clínico-patológica no ha sido bien determinada.

El papel que juega la necrosis de médula ósea en enfermedades neoplásicas y no neoplásicas no está bien esclarecido; algunos autores mencionan asociación con cambios en el curso clínico de la enfermedad y el pronóstico (8, 10), y otros le atribuyen su aparición a efectos de la quimioterapia o radioterapia (9, 10). En nuestros casos no encontramos una relación definida entre el hallazgo de necrosis o fibrosis y el aspecto clínico de la enfermedad; sin embargo es de hacer notar, que todos los pacientes que evolucionaron a la muerte, presentaron necrosis y fibrosis. La importancia pronóstica que este hallazgo pueda tener no se puede aseverar, dada la reducida casuística. El hecho de encontrar que la mayoría de los pacientes no había recibido terapia previa a la biopsia, sugiere que la necrosis sea inherente a la enfermedad neoplásica y que la terapéutica sea un factor coadyuvante en su persistencia y evolución a la fibrosis. Este razonamiento se ve apoyado por lo observado en los casos en quienes se realizó biopsia seriada; en ellos la necrosis inicial progresó a fibrosis después del tratamiento, en cambio, los casos negativos permanecieron iguales, a pesar de haber recibido el mismo esquema quimioterapéutico.

La necrosis experimental se ha logrado mediante injurias que conllevan una obstrucción de la microcirculación en médula ósea (1, 7); este mecanismo podría ser también invocado para explicar su presencia en enfermedades neoplásicas, quizás debida a la invasión de los pequeños vasos por células tumorales. Si a la situación anterior se le añade el aumento de destrucción celular causada por la terapia administrada (2, 9), es fácil explicar la presencia, progresión y evolución a fibrosis de los focos de necrosis. Otro mecanismo pudiera estar constituido por la liberación de sustancias tromboplásticas en la microcirculación, dando origen a pequeños coágulos

obstructores con la consecuente isquemia y necrosis; de allí que algunos autores preconicen el uso de anticoagulantes en estos casos (5, 6).

Es importante señalar el hecho que la necrosis fué un hallazgo de biopsia y nunca del aspirado de médula ósea, por lo que éste último no tiene valor en el momento de descartar la existencia de esta condición, a pesar de publicaciones donde mencionan haber encontrado necrosis en el aspirado (3, 4).

En conclusión, podemos afirmar que la necrosis de médula ósea es un aspecto común en las malignidades hematológicas y en otras neoplasias y que existe una asociación directa con fibrosis. Su presencia aparentemente es independiente de la terapia y pudiera estar relacionada el pronóstico de la enfermedad. El estudio de una mayor casuística tendería a aclarar la importancia clínico-patológica que este hallazgo reviste.

Agradecimientos

Al Dr. Enio Ferreira por su valiosa colaboración en el sentido de aportar el material anatomopatológico.

ABSTRACT

Bone marrow necrosis and fibrosis with special reference to lymphoma. Vizcaino G. (*Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Apartado Postal 1151. Maracaibo 4001-A, Venezuela*). *Invest Clín* 21(3): 199-209, 1980.— The frequency of bone marrow necrosis and fibrosis in hematological malignancies was investigated. The study comprised 32 cases of lymphoproliferative syndrome (28 cases of lymphoma), 10 cases of myeloproliferative syndrome and 13 cases with other diseases. Fifty percent of the patients with lymphoma, who had not received specific therapy before bone marrow biopsy was performed, had necrosis, fibrosis or both. The pattern of necrosis was focal in all instances and the frequency of necrosis was similar in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. All patients without necrosis or fibrosis were alive three years after the diagnosis, while 25% of those with necrosis died before this period. In five patients with serial biopsies, it was observed that three cases progressed from necrosis to fibrosis and that the other two cases who showed no necrosis remained negative. The frequency of necrosis in hematological malignancies other than lymphoma was 64%. The findings suggest a relationship between the presence of necrosis in bone marrow and the prognosis of the disease. According to our results, necrosis is an inherent part of the neoplastic disease, more than an adverse effect of the therapy. However, a more extensive study is necessary in

order to establish the clinical-pathological implications of bone marrow necrosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ARGANO SAP, TOBIN MS, SPAIN DM: Experimental induction of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 33: 851-858, 1969.
 - 2- BOUSSEE J, CHRISTOL D: Nécrose aigue quasi généralisée de la moelle osseuse, d'origine métastatique. *Nouv Rev Fr d'Hematol* 1: 363-364, 1961.
 - 3- BRITTIN GM, BRECHER G: Appearance of bone marrow smears with necrotic tumor cells. *Blood* 38: 229-231, 1971.
 - 4- BROWN CH: Bone marrow necrosis, A study of seventy cases. *John Hopkins Med J* 131: 189-203, 1972.
 - 5- CONRAD ME, CARPENTER JT: Bone marrow necrosis. *Amer J Hematol* 7: 181-189, 1979.
 - 6- HARIGAYA K, WATANABE S, WATANABE Y, KAGEYAMA K, NAKAZAWA K: Multiple bone marrow necrosis and disseminated intravascular coagulation. *Arch Pathol Lab Med* 101: 652-654, 1977.
 - 7- HUNSTEIN W: Experimental myelofibrosis. *Clinics in Hematology* 4: 457-478, 1975.
 - 8- KIRALY JE, WHELBY MS: Bone marrow necrosis. *Amer J Med* 60: 361-368, 1976.
 - 9- MASON BA, KLUG PP, COHEN P: Bone marrow necrosis during chemotherapy for lymphoma. *JAMA* 239: 1158, 1978.
 - 10- NORGARD MJ, CARPENTER JT, CONRAD ME: Bone marrow necrosis and degeration. *Arch Intern Med* 139: 905-911, 1979.
-