

Necrosis de médula ósea: signo de malignidad

Bone marrow necrosis: sign of malignity.

José Antonio Aguilar-Hidalgo,¹ Jesús Duarte-Mote,² María Eugenia Ezeta-Monroy,³ Ruth Serdán-Gutiérrez,^{4,6} Lizeth Gómez-Hernández,¹ Dafne Anaid Gutiérrez-Alvarado,⁵ Julio César Ulloa-García,⁵ Kenia Grissel Gutiérrez-Juárez⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La necrosis de médula ósea se distingue por necrosis del tejido mieloide y estroma medular, con alteración de la morfología normal y preservación de hueso cortical. La incidencia de esta enfermedad es extremadamente rara, se manifiesta en un 0.3 al 37% según si el diagnóstico es pre o *postmortem*. Fue descrita en 1942 en un paciente con anemia de células falciformes *postmortem*. Se ha descrito una importante relación con el origen neoplásico, ya que las causas hematológicas malignas, además de tumores sólidos metastásicos, comprenden hasta el 90% de todas las causas. Las neoplasias sólidas comprenden el 40%, la más frecuente es el adenocarcinoma gástrico. Las principales manifestaciones clínicas son: dolor óseo usualmente localizado en la región lumbar, que es causa frecuente de hospitalización; fiebre, síndrome anémico y hemorragiparo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 55 años de edad que acudió a consulta por padecer lumbalgia crónica y síndrome hemorragiparo, en quien se diagnosticó necrosis de médula ósea.

CONCLUSIONES: El diagnóstico de la necrosis de médula ósea se basa en el estudio patológico y en datos característicos en la resonancia magnética. Una complicación importante son los fenómenos embólicos, cuyo manejo definitivo se basa en tratar la enfermedad de base.

PALABRAS CLAVE: necrosis de médula ósea; malignidad hematológica; neoplasia.

Abstract

BACKGROUND: Bone marrow necrosis is characterized by necrosis of myeloid tissue and medullary stroma, with alteration of normal morphology and preservation of cortical bone. The incidence of this disease is extremely rare, occurring in 0.3% to 37% depending on whether the diagnosis is *premortem* or *postmortem*. It was first described in 1942 in a patient with sickle cell anemia, *postmortem*. Due to its important relationship with neoplastic origin, hematologic malignancies and metastatic solid tumors comprise up to 90% of all causes. Solid neoplasms are presented in 40% of cases, being the most frequent gastric adenocarcinoma. The main clinical manifestations are bone pain usually located in the lumbar region, being a frequent cause of hospitalization; fever, anemic syndrome, and hemorrhage.

CLINICAL CASE: A 55-year-old male patient who attend to the clinic for chronic low back pain and hemorrhagic syndrome, in whom bone marrow necrosis was diagnosed.

CONCLUSIONS: Diagnosis is based on pathological study and characteristic data on magnetic resonance image. An important complication is embolic phenomena. Definitive treatment is based on managing the underlying disease.

KEYWORDS: Bone marrow necrosis; Hematologic malignancies; Neoplasms.

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

³ Residente de segundo año de Medicina Interna.

⁴ Asistente de la Dirección.

⁵ Residente de primer año de Medicina Interna.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

⁶ Hematólogo, Centro Hemato-Oncológico, ISSEMYM, Toluca, Estado de México.

Recibido: 14 de agosto 2019

Aceptado: 8 de octubre 2019

Correspondencia

Jesús Duarte Mote
jesusduarte358@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Aguilar-Hidalgo JA, Duarte-Mote J, Ezeta-Monroy ME, Serdán-Gutiérrez R, et al. Necrosis de médula ósea: signo de malignidad. Med Int Méx. 2021; 37 (3): 430-437.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i3.3444>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 55 años de edad que acudió a consulta por padecer lumbalgia crónica y síndrome hemorrágico; como antecedente de importancia, era agricultor con exposición durante tres años a insecticida.

Inició su padecimiento aproximadamente hacía cuatro años con lumbalgia, de tipo mecánico, sin tratamiento médico específico, posteriormente, recibió tratamiento con AINEs a los dos años de evolución de los síntomas. En los últimos dos meses aumentó la lumbalgia limitando la deambulación. Desde hacía un mes aparecieron hematomas en los miembros inferiores, la región abdominal y torácica anterior, no dolorosos, de aparición espontánea. Acudió con un médico particular hacía una semana quien solicitó estudios de gabinete y paraclínicos. **Cuadro 1**

En la resonancia magnética nuclear de columna lumbosacra se observaron cuerpos vertebrales con lesiones ovaladas bien delimitadas que eran heterogéneas de predominio hiperintenso en T2 y STIR con captación de medio de contraste. Los trayectos radiculares se mostraron libres. **Figura 1**

Posteriormente el paciente continuó con plaquetopenia y progresión de la lumbalgia que limitaba la deambulación. Se transfundieron cinco aféresis plaquetarias. **Figuras 2 a 4**

Signos vitales: presión arterial: 97/55 mmHg, frecuencia cardíaca: 78 lpm, frecuencia respiratoria: 20 rpm, temperatura 36°C, glucemia capilar 199 mg/dL.

A la exploración física se observó palidez mucocutánea ++, cuello sin adenomegalias, cardiopulmonar sin afectación, abdomen blando y depresible, no doloroso, sin visceromegalias a la palpación, normoperistalsis y hematomas no dolorosos. Extremidades con llenado capilar

Cuadro 1. Estudios de laboratorio del paciente con necrosis de médula ósea

Estudio paraclínico/fecha	13/7/17	17/7/17	21/7/17
Hemoglobina	9.9	10.5	9.6
Hematócrito	29.9	31.8	28.4
Plaquetas	39,000	12,000	24,000
Leucocitos	9000	6950	5530
Neutrófilos	5910	4600	5530
Glucosa	162	110	161
BUN	27.5	27	22
Urea	58.8	57	47.1
Creatinina	1.1	1	1.3
Na ⁺		129	131
K ⁺		4.1	4.7
Ca		8.5	9.2
P ⁺		3.7	4.3
TGO		142	248
TGP		54	107
BT		1	
BI		0.7	
BD		0.3	
TP	20.1		14.9
TPT	28		30.6
INR			
Albúmina		3	
Proteínas		6.4	
DHL		1208	1715
CPK-MB	584	1060	
PSA	2.3		
Grupo	A		
Rh	+		

inmediato y hematomas en la región del muslo, sin edema, fuerza muscular 5/5 de Daniels, sensibilidad en ambos miembros L2-S1: ++/++, ROTs conservados, maniobras de Laségue, Laségue modificado, Bragard, Patrick y Neri negativas de forma bilateral.

El paciente tenía lumbalgia crónica no mecánica, bicitopenia y lesiones osteolíticas en



Figura 1. Resonancia magnética con gadolinio, lesiones ovaladas bien delimitadas, a nivel de cuerpos de L2-L5, que son heterogéneas con predominio hiperintenso en T2.

estudios de imagen, por lo que se sospechó neoplasia de células plasmáticas y se solicitó valoración al servicio de Hematología; se realiza aspirado y biopsia de médula ósea con el siguiente reporte: necrosis de médula ósea e infiltración por células de carcinoma; se refirió a un hospital de tercer nivel para continuar el protocolo diagnóstico.

El paciente, después de 18 días de inicio del estudio clínico y cinco días después del diagnóstico nosológico, tuvo complicaciones con insuficiencia orgánica múltiple en hospital de tercer nivel y falleció.

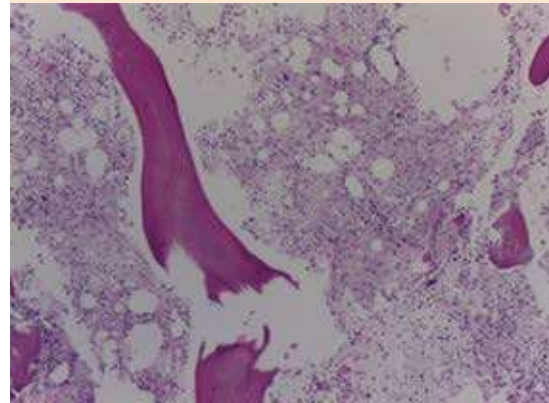


Figura 2. Trabécula ósea que muestra despooblación de elementos hematopoyéticos con algunas formas identificables, trabécula ósea íntegra (10x).

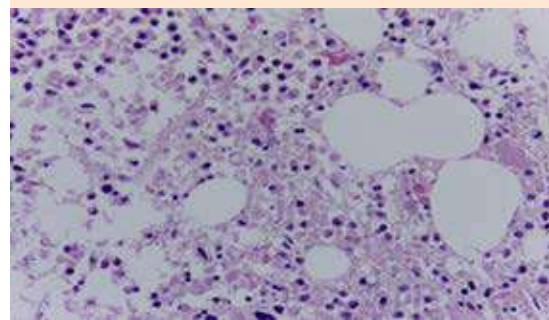


Figura 3. Fantasmas celulares, apoptosis y núcleos picnóticos (necrosis de médula ósea) [40x].

DISCUSIÓN

La necrosis de médula ósea como hallazgo es poco frecuente y generalmente se diagnostica en pacientes *postmortem*. Tiene importante relación con el origen neoplásico, las causas hematológicas malignas, además de tumores sólidos metastásicos, comprenden hasta el 90% de todas las causas de necrosis de médula ósea.^{1,2} El hallazgo de esta afección obliga al médico a realizar

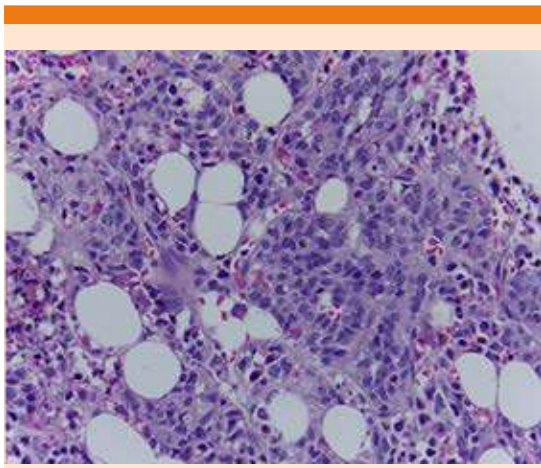


Figura 4. Islotes de células ajenas a la médula ósea compatible con carcinoma (40x).

un abordaje diagnóstico exhaustivo en búsqueda de neoplasia. El pronóstico y tratamiento de esta enfermedad dependen del padecimiento de base.

Definición

La necrosis del tejido mieloide y estroma medular se distingue por pérdida de tejido adiposo con alteración de la morfología normal y preservación de hueso cortical.³ En otras definiciones se agrega que el daño al tejido mieloide debe ser de más del 50%.¹

Epidemiología

La incidencia de la necrosis de médula ósea puede variar en los pacientes *premortem* desde el 0.3 hasta el 37%. La necrosis de médula ósea es una enfermedad poco frecuente. En el estudio de Semra Paydas y su grupo de 2002 se realizaron 1083 biopsias de médula ósea y se reportaron 23 casos de necrosis de médula ósea, calculando una prevalencia del 2.2%.^{4,5,6}

En otro estudio de 1979, efectuado en la Universidad de Alabama en Birmingham, se realizó

un examen retrospectivo de 500 biopsias de médula ósea. Se describió necrosis en solo ocho muestras. Se demostró que las principales causas eran neoplasias hematológicas, seguidas de causas no oncológicas, como anemia de células falciformes, anemia aplásica, septicemia, choque séptico, SIDA, entre otras. De acuerdo con el diámetro de extensión de la necrosis, se clasificó en 4 estadios: si el 25% mostraba necrosis de la superficie estudiada se clasificó como necrosis leve; el 50% como intermedio; el 75% grande y necrosis extensa cuando el tejido anormal se encontraba en toda la muestra. Otro estudio retrospectivo a 10 años, realizado por Wool, reportó que en el 90% de los casos la necrosis de médula ósea fue secundaria a metástasis de tumores sólidos y neoplasias hemato-linfoides. Los tumores sólidos relacionados con más frecuencia fueron adenocarcinoma prostático y sarcoma de Ewing.²

Causas

La causa se ha asociado con muchas enfermedades, ya sea benignas o malignas. Las causas benignas incluyen: síndrome hemolítico urémico, anemia de células falciformes y algunos fármacos como diclofenaco o paracetamol.

En cuanto a las afecciones, competen a un 90%. Las hematológicas se encuentran aproximadamente en un 60%. La leucemia linfoblástica aguda corresponde al 18% y en segundo lugar encontramos a la leucemia mieloide aguda.^{7,8,9}

La anemia de células falciformes es una de las primeras causas descritas que ocasiona necrosis de médula ósea; se determina al encontrar hemólisis crónica y oclusión microvascular, causa anemia severa y generalmente se trata por medio de transfusiones sanguíneas; sin embargo, el riesgo de hemólisis secundaria a incompatibilidad es alto y a la larga lleva a necrosis de médula ósea por lo que se realiza premedicación con esteroides.^{10,11}

También se ha descrito que la necrosis de médula ósea puede encontrarse en cualquier neoplasia con metástasis.¹²

Se ha asociado la necrosis de médula ósea incluso con infecciones; en un reporte de caso se encontró *S. gallolyctus* en el cultivo de médula ósea.¹³ **Cuadro 2**

Fisiopatología

La fisiopatología ha sido poco clara y no se ha establecido un mecanismo específico. El daño vascular y la hipoxia celular han sido los principales causantes teóricos de ese daño. Existe daño mecánico por distintas causas, lo que provoca liberación de citocinas inflamatorias

Cuadro 2. Causas de necrosis de médula ósea

Causa	Clasificación
Neoplasias hematológicas	Leucemia mieloide aguda Leucemia linfoblástica aguda Síndrome mieloproliferativo Leucemia mieloide crónica Trombocitemia esencial Mielofibrosis Linfoma no Hodgkin Leucemia linfocítica crónica Leucemia de células peludas
Tumores sólidos	No especificados Estómago Pulmón Mama Kaposi
Infecciones	Neumonía Tuberculosis Parvovirus VIH Paracoccidiodomicosis
Fármacos	Interferón alfa Ácido holotransretinoico Fludarabina Factor estimulante de granulocitos Asparginasa
Otros	Diabetes mellitus con anemia Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Artritis reumatoide Enfermedad aterosclerótica

ocasionando daño endotelial y en los sinusoides de la médula ósea que conlleva a isquemia y necrosis.^{2,4,9} Algunos agentes proinflamatorios que se relacionan son radicales superóxidos y factor de necrosis tumoral alfa, que posteriormente causan que las células fagocíticas eliminen a las células necróticas y resulte en proliferación vascular y fibroblástica con producción de tejido fibrótico.¹ **Figura 5**

Paydas menciona como mecanismo de daño la trombosis vascular seguida de daño endotelial en el síndrome antifosfolipídico. La fibrinólisis anormal, la activación plaquetaria y los defectos en la actividad de antitrombina son otras causas de daño.¹³

Diagnóstico

El cuadro clínico de la necrosis de médula ósea es inespecífico. Sin embargo, el dolor lumbar es un dato muy característico. Su inicio es agudo, severo y es resistente a analgésicos, también puede acompañarse de fiebre y anemia.^{1,3,14}

Cuadro 3

Entre las alteraciones en los estudios paraclínicos puede apreciarse pancitopenia. Aunque, la anemia y trombocitopenia se han visto en más del 90% de los casos; en algunos casos se aprecia reacción leucoeritroblástica.^{1,3,14}

En la necrosis de médula ósea no hay absorción de isótopos radioactivos por la falta de actividad metabólica que conlleva, por lo que los estudios de imagen basados en los mismos no son de utilidad. En la resonancia magnética se observa aumento en el contenido de agua y un material seroso de la médula, que reemplaza el tejido hematopoyético sano. No se considera una prueba diagnóstica; sin embargo, puede dar una idea al observador de la extensión de la necrosis e incluso puede documentar la desaparición o disminución de necrosis.^{3,14}

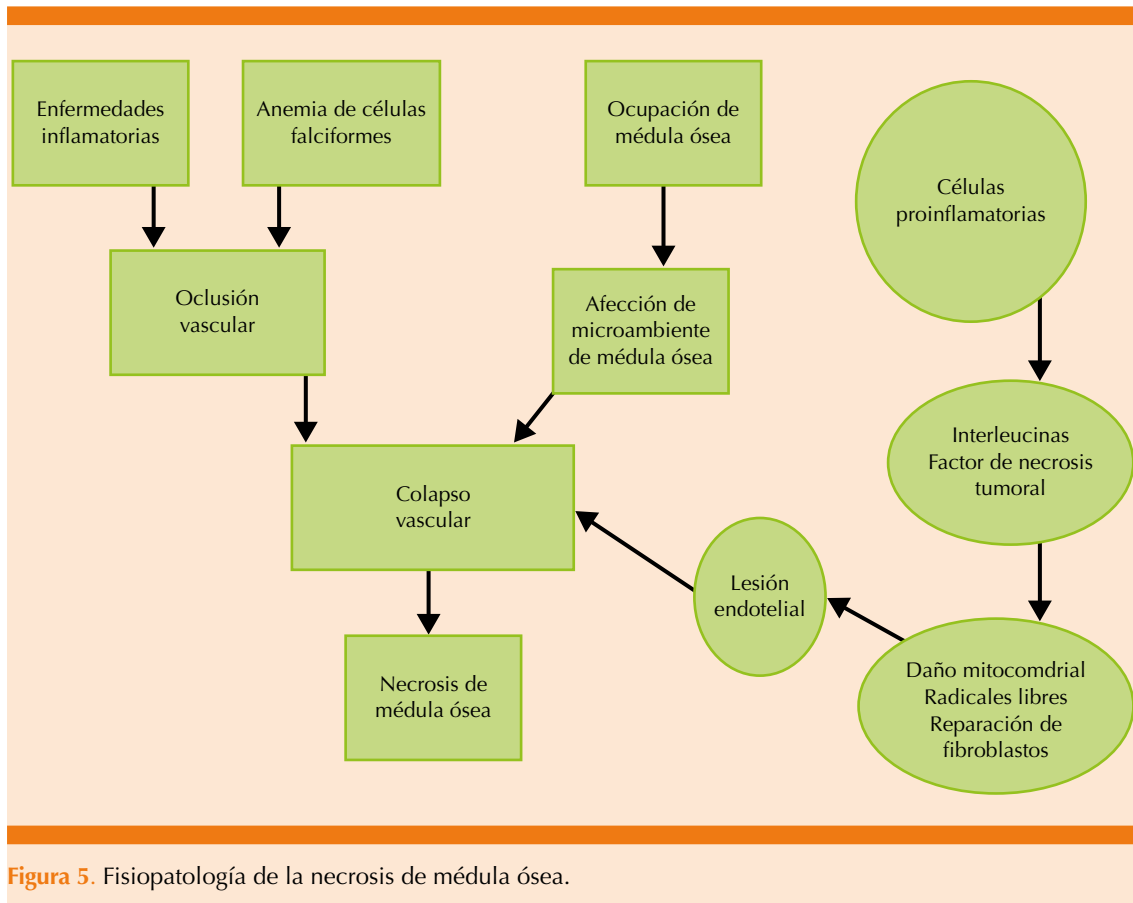


Figura 5. Fisiopatología de la necrosis de médula ósea.

Cuadro 3. Cuadro clínico de necrosis de médula ósea

Cuadro clínico	Dolor lumbar: 80% Fiebre: 55% Síndrome anémico: 70%
Estudios de laboratorio	Anemia: 90% Trombocitopenia: 80% Reacción leucoeritroblástica: 50% Elevación de transaminasas y ácido úrico: 51%
Resonancia magnética	Lesiones difusas geográficas (similar a infartos óseos) Banda periférica que rodea la lesión Zonas hipointensas en T1 Zonas hiperintensas en T2

Entre los hallazgos en común en la resonancia magnética está un patrón geográfico con anomalías difusas y extensas que abarcan la

pelvis y la médula espinal;⁹ sin embargo, estas lesiones no avanzan hasta colapsar los cuerpos vertebrales.^{15,16} De acuerdo con Cabral, se describen como lesiones de contenido líquido en estas mismas ubicaciones.^{1,7,14,16,17}

En términos radiológicos, las lesiones se describen como una región central rodeada de una banda periférica hipointensa que resalta a la administración de gadolinio; se cree que esta banda representa tejido de desgranulación entre la fase necrótica y sana del hueso. No hay consenso de acuerdo con la región central; se ha reportado como hipo o hiperintensa ya sea en T1 o T2, pero no manifiesta respuesta al gadolinio. Se cree que estas variaciones pueden depender del estadio de necrosis de médula ósea; como

en el caso de la necrosis avascular; sin embargo, no se cuenta con suficientes casos reportados para afirmarlo.^{9,16}

Otro estudio de imagen no invasivo de utilidad es la escintigrafía de hueso con tecnecio. Las áreas con absorción mayor a 2 cm son sugerentes de necrosis de médula ósea.¹

El patrón de referencia es el aspirado de médula ósea con biopsia en la que se aprecian los siguientes hallazgos: degeneración gelatinosa, detritos celulares y células fantasmas.^{1,3,12,18}

La biopsia de médula ósea es esencial para el diagnóstico, estadificar el grado de necrosis e incluso el pronóstico de acuerdo con la causa.¹⁸

Los hallazgos se observan como áreas eosinofílicas amorfas con células necróticas mal definidas, sin datos de necrosis en el hueso cortical; estos hallazgos no son tan comunes en pacientes vivos como en los reportes de autopsia.^{11,12,19-22}

De acuerdo con el grado de necrosis se clasifica en grado I (menor al 20%), grado II (20-50%) y grado III (mayor al 50%).^{11,12,14,19-23} **Cuadro 4**

Pronóstico

El pronóstico se ve modificado con base en la enfermedad de base. Es adverso en enfermedades malignas y favorable en las benignas; se han reportado algunos casos de necrosis de médula ósea ocasionados por quimioterapia de manera secundaria en neoplasias hematológicas con adecuada respuesta al tratamiento.⁸

Cuadro 4. Clasificación de necrosis de médula ósea según la biopsia⁷

Leve	< 25%
Moderada	25-50%
Extensiva	> 50%

El pronóstico y supervivencia dependen principalmente de la enfermedad de base; varía desde unos pocos días hasta años y puede ir desde remisión parcial hasta total. Se han reportado recurrencias incluso seis años después del tratamiento. Según Nies (1965), los pacientes con leucemia tienen supervivencia de 7 meses, con remisión completa en el 11.1% de los pacientes al mes de terminado el tratamiento; sin embargo, en 1987 se reportó una supervivencia menor a 8.5 meses y ningún paciente con remisión completa. Dunn y su grupo, en 1993, observaron supervivencia entre 10 meses y 8 años en pacientes en los que se inducía una remisión completa, de no ser posible, la supervivencia descendía hasta 6 semanas en promedio. De acuerdo con Janssens y su grupo (2000), los pacientes con tumores sólidos asociados con necrosis de médula ósea son los de peor pronóstico, porque generalmente tienen metástasis diseminadas.¹

REFERENCIAS

1. Janssens AM. Bone marrow necrosis. *Cancer* 2000; 88 (8): 1769-80.
2. Tamara C. Bone marrow necrosis: literature review. *J Bras Pathol Med Lab* 2016; 52 (3). <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20160031>.
3. Wool G, Deucher A. Bone marrow necrosis ten-year retrospective review of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2015; 143 (2): 201-13. doi. 10.1309/AJCP0TN1MCMOLMPK.
4. Paydas S, Ergin M, Baslamisli F, Yavuz S, et al. Bone marrow necrosis: Clinicopathologic analysis of 20 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 70: 300-305. doi. 10.1002/ajh.10114.
5. Alsafwani SA, Al-Saeed A. Extensive bone marrow necrosis: Initial presentation in sickle cell anemia-a case report and review of the literature. *Case Rep Hematol* 2017; 2017: 7185604. doi. 10.1155/2017/7185604.
6. Singh-Bhasin T, Sharma S, Chandey M, Kaur-Bhatia P, et al. A case of bone marrow necrosis of an idiopathic aetiology: the report of a rare entity with review of the literature. *J Clin Diagn Res* 2013; 7 (3): 525-528. doi. 10.7860/JCDR/2013/4919.2812.
7. Shapiro R, Rizkalla K, Lam S. Extensive bone marrow necrosis in a case of acute myeloid leukemia transformed from a myeloproliferative neoplasm. *Case Rep Oncol* 2015; 8 (2): 345-8. doi. 10.1159/000438822.

8. Sui J, Zhang Y, Yang L, Wang H, et al. Successful treatment with rivaroxaban of cerebral venous thrombosis and bone marrow necrosis induced by pegaspargase. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (46): e8715. doi. 10.1097/MD.00000000000008715.
9. Xia J, Sun H, Yan Z, Zhu F, et al. Successful treatment of a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia complicated by bone marrow necrosis and acute renal insufficiency: A case report. *Mol Clin Oncol* 2018; 9 (3): 297-301. doi. 10.3892/mco.2018.1661.
10. Matthew SK, Singavi AT, Johnson S, Field J. A fatal case of immune hyperhemolysis with bone marrow necrosis in a patient with sickle cell disease. *Hematol Rep* 2017; 9: 6934. doi. 10.4081/hr.2017.6934.
11. Targueta EP, Hirano ACG, Campos PPF, Martines JAS, et al. Bone marrow necrosis and fat embolism syndrome: a dreadful complication of hemoglobin sickle cell disease. *Autops Case Rep* 2017; 7 (4): 42-50. doi. 10.4322/acr.2017.043.
12. Riyat MS. Acute lymphoblastic leukaemia presenting as bone marrow necrosis. *Leuk Lymphoma* 1990; 2 (3-4): 247-9. <https://doi.org/10.3109/10428199009053531>.
13. Willekens C, Boyer T. Bone marrow necrosis: A culture media for bacteria. *Blood* 2013; 122 (16): 2775. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-505677>
14. El Hachem G. Bone marrow necrosis: an unusual misdiagnosed serious complication. *Int J Blood Res Disord* 2017; 4: 026. doi. 10.23937/2469-5696/1410026.
15. Resende L, Mendes R, Bacchi MM, Marques SA, Bone marrow necrosis to paracoccidiomycosis: the first eight cases identified at autopsy. *Histopathology* 2009; 54 (4): 486-489. doi. 10.1111/j.1365-2559.2009.03245.x.
16. Ming Tang Y, Jeavons S, Stuckey S, Middleton H. MRI Features of bone marrow necrosis. *AJR* 2007; 188 (2). doi. 10.2214/AJR.05.0656.
17. Paydas S, Koçak S, Zorludemir S, Baslamisli F. Bone marrow necrosis in antiphospholipid syndrome. *J Clin Pathol* 1997; 50 (3): 261-2. doi. 10.1136/jcp.50.3.261.
18. Yun Hsuan L, Ying-Chung H, Ching-Fen Y, Hung-Ta W. Severe extensive bone marrow necrosis from miliary tuberculosis without granulomas and pulmonary presentations. *J Chin Med Assoc* 2010; 73 (4): 208-11. doi. 10.1016/S1726-4901(10)70043-5.
19. Quintela A, Sujobert P, Tigaud I, Hayette S, et al. Bone marrow necrosis in newly diagnosed acute leukemia: Two case reports and review of the literature. *Oncol Ther* 2017; 5: 111-118. doi. 10.1007/s40487-017-0041-7.
20. Rekha JS, Kar R, Basu D. Myelonecrosis: a clinico-pathological study from a tertiary care center in South India over a twelve-year period. *Bone Marrow Res* 2014; 2014: 890510. doi. 10.1155/2014/890510.
21. Al Ghazal M, Khan M. bone marrow necrosis- an unusual rare finding in multiple myeloma. *Hematol Transfus Int J* 2017; 5 (5): 311-313. doi. 10.15406/htij.2017.05.00134.
22. Elyamany G, Alsuhaibani O, Shaker A, Fadalla KE, et al. Bone marrow necrosis in sickle cell disease: A case report and review of the literature. *J Appl Hematol* 2013; 4: 114-7. doi. 10.4103/1658-5127.123313.
23. Corti M, Soto I, Villafañe M, Minué G, et al. Bone marrow necrosis as clinical presentation of plasmablastic lymphoma in an AIDS patient: First case reported and literature review. *JHM* 2013; 3 (1).