

Linfoma no Hodgkin en Pediatría y su Debut Como Emergencia Oncológica: A Propósito de un Caso

Non Hodgkin Lymphoma in Pediatrics and his Debut as Oncological Emergency: About a Cases

Ana Iglesias-Echeverría,
Keshia Gomez-Sosa,
Thery Álvarez Suazo and
Sarahi Alcantara-López

Doctor en medicina general y cirugía,
Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional Autónoma de
Honduras, Honduras

Resumen

Los linfomas son la tercera causa de enfermedad maligna en pediatría. Los Linfomas No Hodgkin representan aproximadamente el 7% de cáncer en niños y adolescentes menores de 20 años, los cuales a diferencia de los adultos, involucran el mediastino, abdomen, cabeza y cuello, la medula ósea y el sistema nervioso central que pueden presentar situaciones que amenacen la vida del paciente, descritas sobre todo en las variantes del Linfoma Linfoblástico. Las urgencias oncológicas son causa de morbimortalidad en estos pacientes y pueden estar presentes durante el primer contacto con él. La aparición de una masa mediastínica, el síndrome de lisis tumoral y el síndrome de vena cava superior se encuentran entre estas emergencias cuyo curso clínico representa un enorme desafío, que puede complicar en gran manera la recuperación definitiva del paciente.

Se presenta el caso de un niño de ocho años de edad con dificultad respiratoria, anteriormente severa, cianosis central y periférica, linfadenopatía cervical, escasa respuesta a estímulos externos y masa mediastínica confirmada por imagen radiológica en la cual también se observó derrame pericárdico y pleural, por ello fue intervenido por el servicio de cirugía cardiovascular, cuidados intensivos y oncología pediátrica manejado con el diagnóstico de linfoma linfoblástico de células T y su posterior confirmación por examen histológico. Se comenzaron ciclos de quimioterapia y manejo sintomático con excelentes resultados a corto plazo.

Debido a lo expuesto con anterioridad los linfomas en la infancia sobre todo aquellas variantes cuyo debut son síntomas o signos que representan una verdadera emergencia, deben ser diagnosticados y tratados de manera eficaz e inmediata. Esto puede lograrse mediante el conocimiento y entendimiento de estas patologías por parte del personal de salud involucrado en el área observándose de esta manera los beneficios y la pronta recuperación del paciente en cada caso

Palabras claves: Linfoma no hodgkin; Emergencias; Síndrome de lisis tumoral; Síndrome de vena cava superior

Correspondencia:

Ana Iglesias-Echeverría

✉ dana16_2@hotmail.com

Abstract

Lymphomas are the third leading cause of malignancy in children. Among these, non-Hodgkin lymphomas represent about 7% of cancer in children and adolescents younger than 20 years, which unlike adults; have extranodal presentation involving

the mediastinum, abdomen, head and neck and the bone marrow and the central nervous system. As a result there may be situations that threaten the patient's life, described especially in the variants of lymphoblastic lymphoma. Oncologic emergencies are cause of morbidity and mortality in these patients may be present during the first contact with the. The occurrence of mediastinum mass, tumor lysis syndrome and superior vena cava syndrome are among these emergencies whose course from the clinical point of view is a huge challenge, greatly complicating final recovery. We report the case of an eight-year-old with further severe respiratory distress, central and peripheral cyanosis, cervical lymphadenopathy, poor response to external stimuli and mediastinal mass confirmed by radiologic image in which pericardial and pleural effusion was also observed, for it was operated by the service cardiovascular surgery, intensive care and pediatric oncology, handled with the diagnosis lymphoblastic T-cell lymphoma and subsequent confirmation by histological examination. Cycles of chemotherapy and symptomatic management with excellent results in the short term began.

It is clear that lymphomas in children especially those whose debut variants are signs or symptoms represent a true emergency should be diagnosed and treated effectively. This can be achieved through knowledge and understanding of these diseases by health personnel involved thus evidencing the benefits and the speedy recovery of the patient in every case.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; Emergencies; Tumor lysis syndrome; Superior vena cava syndrome

Fecha de recepción: April 22, 2016; **Fecha de aceptación:** June 06, 2016; **Fecha de publicación:** June 11, 2016

Introducción

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de tumores, que en el niño a diferencia del adulto, tienen cuadro histológico más restringido y un alto grado de malignidad. Es el responsable de aproximadamente el 60% de todos los linfomas en niños y adolescentes y representa el 8-10% de todas las neoplasias en niños entre 5 y 19 años [1].

Los cuatro principales subtipos histológicos del Linfoma No Hodgkin infantil y de la adolescencia son el linfoma de Burkitt, el linfoma linfoblástico, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma anaplásico de células grandes; de los cuales el linfoma linfoblástico es el responsable del 30% de los Linfoma No Hodgkin [1,2].

Linfoma linfoblástico es una forma rara y agresiva de linfoma no Hodgkin que afecta con más frecuencia a los hombres jóvenes. En la clasificación actual de la OMS, el linfoma linfoblástico se agrupa con la leucemia linfoblástica aguda, sin embargo se diferencia arbitrariamente de esta por la presencia de menos de 20% de blastos medulares [3,4]. La mayoría de los casos de linfoma linfoblástico son de células T (80%); el resto son de linaje B [1,3,4].

Los pacientes con Linfoma Linfoblástico se presentan frecuentemente con una masa intratorácica o supradiaphragmática mediastínica y pueden tener complicaciones severas [1,3]. En estos casos, los pacientes debutan con sintomatología que requiere tratamiento inmediato.

A pesar de los enormes avances realizados en torno a las enfermedades neoplásicas, en especial al Linfoma no Hodgkin, los índices de morbimortalidad en esta área son elevados. El personal de salud involucrado se enfrenta a grandes desafíos cuando se presentan pacientes pediátricos con sospecha de estas patologías. Es por eso que las urgencias oncológicas que derivan de esta enfermedad pueden resolverse eficazmente si se brinda una exhaustiva evaluación inicial, un diagnóstico adecuado y tratamiento inmediato.

Presentación de caso

Se presenta paciente masculino de 8 años de edad, procedente de la región sur de Honduras, sin antecedentes personales patológicos, con disnea de 2 meses de evolución, progresiva. Concomitantemente presentó tos sin expectoración, sin predominio de horario sin exacerbantes ni atenuantes acompañada de cianosis. Por lo que es llevado al centro asistencial de su localidad y de este referido a hospital de tercer nivel (Hospital Materno Infantil).

Paciente es recibido en la emergencia de pediatría con la sintomatología previamente descrita.

Al examen físico se encontró

Presión arterial: 110/60 mmHg, PAM: 78 mmHg, FC: 119 vpm, pulso: 119 vpm, FR: 23 vpm, T: 36.8°C. con disminución de la expansibilidad de la pared torácica, matidez a la percusión e hipoventilación en ambas bases pulmonares.

En la radiografía de tórax se observó

Derrame pleural bilateral extenso, derrame pericárdico y ensanchamiento mediastínico (**Figura 1**). Por los hallazgos observados en la radiografía, el servicio de cirugía cardiovascular ordeno su traslado a sala de operaciones, donde se realizó una ventana pericárdica subxifoidea. Se colocó sonda de drenaje en cavidad pericárdica y otra en cavidad pleural con posterior salida de líquido cetrino. Se tomó biopsia de tumoración mediastínica. Paciente es trasladado a la unidad de cuidados intensivos donde se realizó ecocardiograma que mostró el colapso de la aurícula derecha, con derrame pericárdico de 700 ml aproximadamente. Se drenó líquido pericárdico en totalidad y se retiró sonda de drenaje de dicha cavidad.

Se interconsulta con el servicio de Hemato-oncología el cual indicó aspirado de médula ósea. En el aspirado se encontraron elementos formes normales, sin presencia de células inmaduras. Se concluyó que el cuadro clínico era compatible con Linfoma No Hodgkin tipo linfoblástico y tratando de prevenir complicaciones posteriores que derivaran en una emergencia oncológica, se inició quimioterapia con ciclofosfamida y prednisona.

El paciente evolucionó satisfactoriamente, observándose en días posteriores escaso drenaje por la sonda localizada en cavidad pleural, debido a ello el servicio de cirugía cardiovascular decidió su retiro. El Paciente es movilizado a sala de Hemato-oncología.

Se realizó radiografía control durante su estadía en sala en la cual se observó neumotórax derecho con 80% de compromiso (**Figura 2**). Sin embargo permaneció sin sintomatología respiratoria y se decidió su manejo en forma conservadora.

El servicio de Cirugía Cardiovascular y radiología ordenaron radiografías periódicamente. 72 horas después de tomada la primera imagen radiológica, el neumotórax se redujo en un 25% (**Figura 3**) hasta su remisión total (**Figura 4**).

Se envió bloque de parafina al St Jude Children's Hospital. Los resultados revelaron linfoma linfoblástico que presentó células



Figura 2 Neumotórax en un ochenta por ciento, sin compromiso hemodinámico del paciente.



Figura 3 Disminución del neumotórax en un veinte y cinco por ciento. Ya no se observa derrame pleural o pericárdico.



Figura 1 Se observa masa mediastínica que abarca aproximadamente el setenta por ciento del tórax, acompañada con derrame pleural considerable.



Figura 4 Silueta cardíaca normal no se observa masa mediastínica o derrame pleural. Signos radiológicos de la patología en cuestión son inexistentes.

con núcleo irregular, cromatina granular y escaso citoplasma. Inmunofenotipo positivo para CD3, CD2, CD5, CD7, CD8, CD1a. Paciente recibió quimioterapia con Oncovin, Ondasetrón, Daunorrubicina, L-asparaginasa. Se aplicó terapia intratecal con metotrexate sin complicaciones. El servicio de infectología pediátrica antibioticoterapia durante diez días.

Los exámenes de laboratorio inicialmente reportaron leucocitosis la cual descendió paulatinamente a lo largo de la evolución clínica. A pesar de que el aspirado de médula ósea no presentó infiltración tumoral, el paciente desarrolló leucopenia, anemia y trombocitosis secundaria a los ciclos de quimioterapia (**Tabla 1**), sin embargo se observó una respuesta satisfactoria al tratamiento reflejado en los valores del hemograma tomados posteriormente. Se mantuvo una estrecha vigilancia en el perfil bioquímico. La glicemia alcanzó cifras superiores secundarias al tratamiento con corticoesteroides, que posteriormente descendieron. Los electrolitos se mantuvieron dentro de los límites normales por lo que se descartó la presencia de lisis tumoral durante el proceso (**Tabla 2**).

Paciente tuvo una evolución clínica favorable, afebril sin compromiso respiratorio y hemodinámicamente estable.

Discusión

En los Linfomas No Hodgkin, el pico de incidencia de su presentación es entre los 5 y 15 años de edad, es infrecuente su presentación antes de los 2 años de edad y tiene mayor prevalencia en el sexo masculino [1,2]. Los hispanos tienen una incidencia mayor que cualquier grupo étnico [2].

En su clasificación, los cuatro subtipos de linfomas que se presentan en edades pediátricas son: linfomas de células pequeñas no hendidas (40%), Linfoma linfoblástico (30%), linfoma de células B grandes (30%), linfoma anaplásico de células grandes (10%) [1].

En Honduras no hay casos reportados que presente esta patología como causa de urgencias médicas pediátricas, a pesar de que según estadísticas de la Secretaría de Salud, se registran cerca de 360 casos nuevos de cáncer infantil cada año. Los reportes internacionales coinciden con el presente caso en donde el paciente coincide en el sexo como en edad.

El curso clínico de esta enfermedad sin tratamiento es fatal. La presentación más frecuente del Linfoma No Hodgkin tipo linfoblástico es una masa mediastínica [3,4]. No es extraño que el cuadro clínico se acompañe de síntomas de compresión de la vía respiratoria o de la vena cava superior. Los derrames pleurales y pericárdicos son frecuentes y pueden contribuir a la clínica de descompensación respiratoria o cardiovascular [1,2,5]. El diagnóstico de linfoma no Hodgkin en ocasiones se retrasa en pacientes con adenopatías localizadas e indoloras cuando los resultados de los estudios histológicos de los ganglios linfáticos no son concluyentes para determinar la presencia de malignidad [6]. Los pacientes con un aumento persistente de tamaño y dolor localizado en los ganglios linfáticos después de una prueba terapéutica con antibióticos de 10-14 días deben ser sometidos a una biopsia del ganglio linfático. En lo que concierne al caso, el paciente no mostró antecedentes patológicos y las principales complicaciones derivaron de la masa localizada en la región mediastínica, con síntomas como disnea progresiva de grandes a pequeños esfuerzos. La literatura internacional muestra como

Tabla 1 Hemograma: Las cifras mostradas en tabla son los valores sostenidos por el paciente desde el ingreso y los días subsiguientes de hospitalización presentando leve anemia, trombocitosis y leucocitosis al inicio con posterior normalización de los primeros dos valores y leucopenia manifiesta debido a ciclos de quimioterapia. Sin embargo esta tendencia no mostró un valor inferior de lo mostrado en la tabla y no se presentaron complicaciones asociadas al evento anteriormente descrita.

HEMOGRAMA					
	Hemoglobina	Hematocrito	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas
2 DIC 2015	11.4 gr/dl	36.1%	18.36 x 10e3/ul	96.5%	52.5 x 10e3/ul
2 DIC 2015	11.2 gr/dl	34.4%	9.8 x 10e3/ul	96.5%	64.1 x 10e3/ul
6 DIC 2015	11.4 gr/dl	34.6%	5.08 x 10e3/ul	86.1%	60.5 x 10e3/ul
10 DIC 2015	9.2 gr/dl	28.5%	3.8 x 10e3/ul	68.5%	61.3 x 10e3/ul
13 DIC 2015	10.3 gr/dl	31.1%	3.04 x 10e3/ul	56.2%	77.5 x 10e3/ul
17 DIC 2015	3.91 gr/dl	30.2%	3.9 x 10e3/ul	56.3%	48.2 x 10e3/ul

Tabla 2 Perfil Bioquímico: se presentan valores en los cuales se observó mayor oscilación sobre todo en la glucemia debido al uso de corticoesteroides en la UCIP (unidad de cuidados intensivos pediátrico) los cuales regresan posteriormente a la normalidad. En cuanto a los electrolitos, estos se mantienen dentro del rango aceptado para la edad.

PERFIL BIOQUIMICO								
	2 DIC 2015	3 DIC 2015	4 DIC 2015	5 DIC 2015	6 DIC 2015	10 DIC 2015	13 DIC 2015	17 DIC 2015
glucemia	96 mg/dl	162 mg/dl	151 mg/dl	-	136 mg/dl	85 mg/dl	89 mg/dl	71 mg/dl
sodio	137 mmol/l	145 mmol/l	146 mmol/l	135 mmol/l	133 mmol/l	138 mmol/l	131 mmol/l	130 mmol/l
potasio	2.4 mmol/l	3.6 mmol/l	3.8 mmol/l	3.3 mmol/l	4.1 mmol/l	4.0 mmol/l	4.3 mmol/l	4.1 mmol/l
calcio	9.2 mg/dl	8.1 mg/dl	-	9.2 mg/dl	9.5 mg/dl	-	9.5 mg/dl	8.2 mg/dl
fosforo	3.8 mg/dl	5.6 mg/dl	4.4 mg/dl	-	4.4 mg/dl	2.9 mg/dl	4.1 mg/dl	4.9 mg/dl
LDH	-	-	-	-	-	228 U/L	246 U/L	249 U/L
BUN	-	32 mg/dl	2 mg/dl	-	-	-	-	-
creatinina	-	-	-	-	-	-	0.4 mg/dl	0.3 mg/dl

urgencia oncológica las alteraciones derivadas de procesos tumorales con afectación del mediastino.

El análisis histológico es la forma definitiva de establecer el diagnóstico en un paciente con sospecha de linfoma. Se debe determinar el inmunofenotipo, en la LLA-T las células son positivas para CD1, CD2, CD3, CD5, CD7.

Se debe realizar una radiografía de tórax ante manifestaciones de ocupación mediastínica o derrame pleural [7]. El USG posee un importante papel para la evaluación de los ganglios linfáticos superficiales y abdominales. Una vez establecido el diagnóstico es importante determinar el sitio y extensión de la enfermedad, es aquí donde los métodos de imagen seleccionados cobran relevancia en la estadificación radiológica de la enfermedad [5].

La mayoría de los pacientes con Linfoma No Hodgkin se presentan con enfermedad extensa, por lo que la tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis es necesaria junto con el aspirado de médula ósea debido a la tendencia de muchos de ellos para infiltrar esta región mencionada. Se deben realizar hemograma completo, perfil bioquímico que incluyan pruebas de función hepática, función renal, niveles de electrolitos, ácido úrico y lactato deshidrogenasa [7].

En los pacientes con Linfoma No Hodgkin, los hemogramas suelen ser normales. En aquellos con afectación de la médula ósea, la anemia y trombocitopenia son comunes y las células circulantes linfomatosas pueden estar presentes, pero la hiperleucocitosis es poco frecuente. El diagnóstico histológico de este caso clínico reportó linfoma linfoblástico y no se encontró infiltración en médula ósea [8].

El tratamiento de los Linfomas No Hodgkin es uno de los grandes éxitos de la oncología. Este tratamiento se basa en la poliquimioterapia administrada en un centro de oncología pediátrica multidisciplinar y en el contexto de un protocolo internacional [9,3]. Por lo general la respuesta inicial al tratamiento es muy buena, dada la quimiosensibilidad y radiosensibilidad de estos con alto porcentaje de curación [10]. En este caso, el paciente fue tratado con ciclos de quimioterapia y dosis intravenosas de antibióticos acoplado el tratamiento a las directrices internacionales con buena respuesta clínica.

Las complicaciones posteriores pueden derivar en urgencias potencialmente mortales y por ello requieren de una valoración oportuna como de un tratamiento inmediato [11]. Su forma de presentación, en algunos casos, entran en la categoría de urgencia oncológica lo que pone en riesgo la vida del paciente por las estructuras comprometidas, y estas complicaciones pueden constituir la primera forma de presentación de la enfermedad.

Las urgencias oncológicas pueden presentarse durante el debut de la neoplasia o aparecer en el curso de la enfermedad ya sea como complicación del tratamiento o su progresión [12]. Las infecciones constituyen una complicación frecuente en estos pacientes lo cual obliga a una exploración minuciosa y al inicio de tratamiento antibiótico de manera oportuna. Entre los antibióticos más usados esta las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, los carbapenémicos, aminoglucósidos y de haber persistencia del cuadro febril se obligan a considerar añadir tratamiento antifúngico [13].

Las alteraciones metabólicas pueden presentarse al inicio del tratamiento, el síndrome de lisis tumoral que se caracteriza por la triada de hiperuricemia, hiperfosfatemia, e hipercalemia es muy habitual que se manifieste los primeros tres a cinco días. Es por ello que lo más importante en su manejo es la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas. La hiperhidratación que es el factor más crítico, la alcalinización y el alopurinol. De no funcionar ninguna de las medidas anteriores se recurre a la diálisis.

En el síndrome de vena cava superior producido por compresión gradual de la vena cava superior que conlleva a edema y flujo retrogrado es recomendable tratamientos como la quimioterapia y la radiación que conllevan a la reducción del tumor. Las medidas generales incluyen mantenimiento de la vía aérea, oxígeno y diuréticos con precaución.

De existir una masa mediastínica se puede iniciar tratamiento con prednisona en combinación con quimio- radioterapia. A veces puede resultar útil un stent intravascular [1,13].

En casos como la hiperleucocitosis su tratamiento es similar al de la lisis tumoral se debe evitar aumentar la viscosidad con transfusiones innecesarias tratando de alcanzar niveles de hemoglobina normales.

Se puede considerar la leucoaféresis y en pacientes graves con insuficiencia cardiaca resulta útil la exanguinotransfusión [2,13]. Las complicaciones metabólicas que presentó el paciente se asociaron al tratamiento con corticosteroides, el descenso de la glucosa hasta encontrarse dentro de los límites normales se logró con la reducción paulatina de los esteroides utilizados. Los niveles de electrolitos no reportaron alteración a lo largo de la enfermedad.

Los factores que por lo general han sido aceptados con mal pronóstico son: subtipo histológico, velocidad de sedimentación globular alterada, mal estado general, estadio diseminado, una masa abdominal de más de 10 cm de diámetro, tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad, compromiso de hueso y médula, concentración de deshidrogenasa láctica en suero por encima de lo normal y transformación de los grados histológicos anteriores [9]. Pese a la clínica inicial del paciente, la evolución posterior resultó satisfactoria por el tratamiento brindado.

Se deben considerar todos los factores conocidos por la medicina actual en el diagnóstico y tratamiento de los Linfomas que afectan a la población pediátrica. En los países en vías de desarrollo con el difícil acceso a los servicios de salud que aqueja a la mayoría de la población, la escases de medicamentos la falta de capacitación en dichos temas del personal médico en el área rural y sus comorbilidades son condiciones que influyen en la progresión de síntomas de estos procesos oncológicos que pasan desapercibidos hasta que llegan al compromiso severo del paciente. Es por ello que el conocimiento que posea tanto el medico en medicina general como el médico especialista en esta patología debe ser adecuado y documentado ya que en algunos casos las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad requieren de manejo urgente lo cual siempre representa desafíos.

La sintomatología en cada caso suele ser variada, sin embargo con una adecuada sospecha clínica un diagnóstico certero y tratamiento correcto se pueden modificar los índices de mortalidad que derivan de este cuadro como fue documentado en el presente caso.

Bibliografía

- 1 Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (2009) Nelson Tratado de Pediatría (18^{va} edn.), España.
- 2 Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, Krieger D, Oschlies I, et al. (2013) Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 121: 3153-3160.
- 3 Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, et al. (2015) Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *J Clin Oncol* 33: 1-8.
- 4 Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, et al. (2005) The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131: 39-49.
- 5 Muñoz DM, Bayo CJ (2013) Guía práctica de actuación en urgencias oncológicas para especialistas Internos Residentes y Médicos de Atención Primaria. España.
- 6 Kumar V, Abbas A, Nelson F, Aster JC (2010) Patología estructural y funcional Robbins y Contran (8^{va} edn.), Elsevier.
- 7 Alvarez-Marcos M, Fernandez-Fernandez G (2014) Guía de urgencia oncológica. Primera edición. España.
- 8 Guerra-Soto AJ, Reboloso-Zúñiga E, González-Sánchez AG, Rubio-Jurado B, Nava A (2013) Linfoma no Hodgkin. *Conceptos Generales* 8: 23-34.
- 9 Sánchez TCJ, Sabado AC (2012) Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatría integral XVI*: 468-477.
- 10 Verdecia CC, Santos LME, Lam-diaz RM (2015) Comportamiento del Linfoma no Hodgkin en la edad pediátrica. *Rev Cub Ped* 87: 460-467.
- 11 Valdez M, Carrillo C, James A, Fernández M, Michelli P, et al. (2007) Linfoma linfoblástico de células T. A propósito de un caso. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 38: 51-54.
- 12 Kizzardini C, Espinoza X (2005) Urgencias Oncológicas. *Rev Ped Elec* 2: 25-32.
- 13 Amar NJ, Español TR (2015) Urgencias Oncológicas. *SEUP AEP* pp: 239-244.