

Dolor óseo generalizado e hipercalcemia en un lactante mayor como síntoma inicial de linfoma linfoblástico de células B

Héctor Vargas-Gaspar, Ivonne M. Guzmán-Ladino, Daniel Gallegos-Gamboa, Sara Velázquez-Isidro, Laura N. Nevárez-Juárez y Marta M. Zapata-Tarrés*

Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los linfomas no Hodgkin son neoplasias heterogéneas derivadas de las células linfohematopoyéticas. Es raro que se presenten antes de los 2 años de edad y la prevalencia es mayor en el sexo masculino. **Caso clínico:** Paciente de sexo masculino de 1 año y 11 meses que debutó con dolor en miembros inferiores y superiores, claudicación intermitente, deformidad ósea e hipotonía generalizada, por lo que se sospechaba artritis juvenil. Se trató con antiinflamatorios no esteroideos. Al no haber mejoría, ingresó a otro hospital con adenopatías y nodulaciones en la región escrotal y braquial, y hepatomegalia, por lo que se presumió la activación precoz de la pubertad con evidencia de hipercalcemia. Los estudios radiológicos indicaron una posible displasia ósea. Sin embargo, la tomografía por emisión de positrones detectó zonas compatibles con un proceso maligno. Se diagnosticó linfoma de precursores B. La hipercalcemia es una alteración metabólica que, en presencia de cáncer, se considera un síndrome paraneoplásico. Es un dato clínico excepcional que se puede observar en niños con leucemia linfoblástica aguda. **Conclusiones:** El dolor óseo en la edad pediátrica amerita una exploración física minuciosa para realizar un diagnóstico oportuno del cáncer infantil y mejorar el pronóstico del paciente.

Palabras clave: Cáncer pediátrico. Dolor óseo. Hipercalcemia. Linfoma linfoblástico.

Generalized bone pain and hypercalcemia in an infant as an initial symptom of lymphoblastic lymphoma of B cells

Abstract

Background: Non-Hodgkin lymphomas are heterogeneous neoplasms derived from lymphohematopoietic cells, which are rarely found in children < 2 years of age and have a higher prevalence in males. **Case report:** One-year and eleven-month-old male patient started with pain in the lower and upper limbs, intermittent claudication, bone deformity, and generalized hypotonia, for which juvenile arthritis was suspected. He received non-steroidal anti-inflammatory drug treatment. As no improvement was reported, he was admitted in a different hospital with lymph nodes and nodulations in the scrotal and brachial region and hepatomegaly. Therefore, early activation of puberty with evidence of hypercalcemia was presumed. Radiological studies indicated possible bone dysplasia; however, positron emission tomography detected areas compatible with malignant process. Precursor B lymphoma was diagnosed. Hypercalcemia is a metabolic disorder considered a paraneoplastic

Correspondencia:

*Marta M. Zapata-Tarrés

E-mail: mzapatatarres@gmail.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-04-2020

Fecha de aceptación: 26-05-2020

DOI: 10.24875/BMHIM.20000103

Disponible en internet: 20-11-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2021;78(2):152-158

www.bmhim.com

syndrome in the presence of cancer, which is an exceptional clinical finding in children with acute lymphoblastic leukemia.

Conclusions: *Bone pain in the pediatric age deserves a thorough physical examination to favor an early diagnosis of childhood cancer and a better prognosis.*

Key words: *Pediatric cancer. Bone pain. Hypercalcemia. Lymphoblastic lymphoma.*

Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo de neoplasias heterogéneas derivadas de las células linfohematopoyéticas. Rara vez se presentan antes de los 2 años, ya que la edad de presentación más común es entre los 5 y los 15 años^{1,2}. La prevalencia es mayor en el sexo masculino y la incidencia es mayor en los hispanos². La principal característica de estas neoplasias es la proliferación anormal y descontrolada de células precursoras que presentan translocaciones en cromosomas, lo que contribuye a una producción anormal de proteínas de fusión que afectan los mecanismos de control del crecimiento y la maduración de dichas células¹. Gracias a las técnicas de biología molecular, la Organización Mundial de la Salud las ha clasificado en diferentes subgrupos (Tabla 1).

Dentro de los LNH, el linfoma linfoblástico (LL) suele presentarse como una enfermedad supradiaphragmática, que puede invadir fuera de la cavidad torácica³. Dependiendo de la estirpe precursora, la sintomatología varía. En el caso de las células T (15-20% de los linfomas), se presentan con una masa adenopática de rápido crecimiento en la región cervical o mediastínica, usualmente con compromiso de la vía aérea o de la vena cava. Por otro lado, existe afectación de los ganglios periféricos, los huesos y la piel, y en caso de LL, de precursores B (3% de los linfomas), como en el presente caso¹.

El objetivo de este reporte es divulgar información acerca de una enfermedad poco descrita en la literatura y con una expresión poco habitual. Es necesario que tanto especialistas como médicos del primer nivel de atención conozcan estos datos para que puedan tomar las decisiones adecuadas cuando se encuentren con un caso similar.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 1 año y 11 meses, originario del Estado de México, sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento presentando marcha claudicante a expensas del miembro inferior derecho, sin sintomatología agregada (dolor, irritabilidad, artralgias ni fiebre). Dos semanas más tarde, la marcha claudicante se tornó bilateral, sin presentar ninguna otra

sintomatología asociada con el cuadro. Fue valorado por un ortopedista particular, quien diagnosticó *pes planus* y dio tratamiento con zapatos ortopédicos. Dos meses después, el paciente refirió dolor en los miembros inferiores que impedía la marcha y se agregaron síntomas de hipotonía generalizada, aumento de volumen de las muñecas con flogosis y deformidades inducidas en ambas muñecas. Posteriormente se agregaron al cuadro clínico artralgias localizadas en los tobillos con irradiación hasta el tercio inferior de las piernas, con eritema, aumento de volumen y deformidad proximal de ambas tibias. La madre negó sintomatología como fiebre u otras manifestaciones. Más tarde, el paciente presentó limitación a la movilidad del brazo derecho y, al no presentar mejoría, acudió a un ortopedista pediatra, quien solicitó radiografías de huesos largos. En estas radiografías se observaron lesiones osteolíticas sin rotura de la cortical, principalmente metafisaria distal de fémur y tibia (Figura 1).

El paciente acudió a una institución de tercer nivel para evaluar la posible presencia de un tumor en las extremidades o algún proceso infeccioso. La valoración por parte del servicio de reumatología mencionó que se trataba de una probable artritis juvenil, por lo que el paciente recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y se indicó continuar en control de consulta externa. Sin embargo, se perdió el seguimiento.

Dos meses después, el paciente acudió a una institución de tercer nivel diferente, presentando conjuntivitis, astenia y adinamia subjetiva, e incapacidad para movilizarse por dolor en los miembros inferiores que impedía la marcha.

En la exploración física, los datos fueron los siguientes: peso 9.65 kg (percentil 2; Z -1.99), talla, 80.1 cm, índice de masa corporal 15, brazada 89 cm, longitud del pene 7.5 cm, circunferencia del pene 5.5 cm, índice volumen del pene 18.06 (Z +5.73), volumen testicular derecho 9.5 cm³ (+13.45) y volumen testicular izquierdo 9.5 cm³ (+13.2).

Presentó palidez generalizada, afebril, respiración oral persistente. Aplanamiento del puente nasal con filtro alargado, orofaringe con hipertrofia de amígdalas de grado II-III, múltiples adenopatías en la región cervical anterior y posterior bilaterales, móviles, no dolorosas,



Figura 1. Se observan lesiones osteolíticas generalizadas, sin evidencia de trazos fracturarios.

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los linfomas no Hodgkin (2008)²

Subtipo de linfoma	Frecuencia
Neoplasias de precursores linfoides	
Linfoma linfoblástico T	15-20%
Linfoma linfoblástico B	3%
Neoplasias de células B maduras	
Linfoma de Burkitt	35-40%
Linfoma difuso de células grandes B	15-20%
Linfoma de células B mediastínico primario	1-2%
Neoplasias de células T maduras	
Linfoma anaplásico de células grandes, cinasa del linfoma anaplásico (ALK) positivo	15-20%

sin eritema. En la región axilar se identificaron campos pulmonares sin alteraciones. Abdomen blando y deprimible. Se palpó hepatomegalia de 3 cm por debajo de reborde costal derecho y esplenomegalia de 2 cm por debajo del borde costal izquierdo. Se encontraron lesiones cutáneas caracterizadas por nódulos móviles no adheridos de 1 cm en la cara anterior del brazo y en la región escrotal, del mismo color que el resto de la piel. Miembros pélvicos con deformidades a expensas de tejidos blandos. Extremidades superiores e inferiores con evidente malformación en los tercios distales. El paciente refirió dolor 8/10 cuando se le solicitó que se moviera o cambiara de posición.

Ante la sospecha de activación de la pubertad, el paciente fue referido al servicio de endocrinología,

donde se le realizaron estudios de gonadotropinas, testosterona, biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y perfil hepático, obteniendo los resultados siguientes: alfa-fetoproteína, 2.5 UI/ml; gonadotropina coriónica humana-beta libre, < 2 ng/dl; hormona luteinizante (LH) basal, 0.221 mU/ml; LH a los 180 minutos del estímulo con leuprorelina acuosa (análogo de la hormona liberadora de gonadotropina), 4.3 mU/ml, LH a las 24 horas del estímulo, 1.44 mU/ml; testosterona basal, < 20 ng/dl; testosterona a los 180 minutos del estímulo con leuprorelina acuosa, < 20 ng/dl, y testosterona a las 24 horas del estímulo, 20 ng/dl. La edad ósea se encontró en concordancia con la edad cronológica del paciente (2 años). Con estos resultados, se descartó el diagnóstico de pubertad precoz y se consideró macrogenitosomía.

Los resultados de la química sanguínea fueron los siguientes: ácido úrico, 6.7 mg/dl; nitrógeno ureico en sangre, 20.2 mg/dl; creatinina, 0.39 mg/dl; glucosa, 105 mg/dl, y urea, 43.2 mg/dl. La biometría hemática mostró valores de hemoglobina de 11.8 g/dl, 34.9% de hematocrito, $13.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ de leucocitos, 41% de neutrófilos, 48.4% de linfocitos, 9.2% de monocitos, 0.9% de eosinófilos y $426 \times 10^3/\text{mm}^3$ de plaquetas. Los resultados de los electrolitos fueron los siguientes: Na, 137 mEq/l; K, 4.4 mEq/l; Cl, 105 mEq/l; P, 6 mEq/l; Mg, 2.2 mEq/l, y Ca, 11.7 mEq/l.

También se cuantificó el calcitriol (1,25-vitamina D) y se reportó un valor de 31.1 pg/dl. Finalmente, los

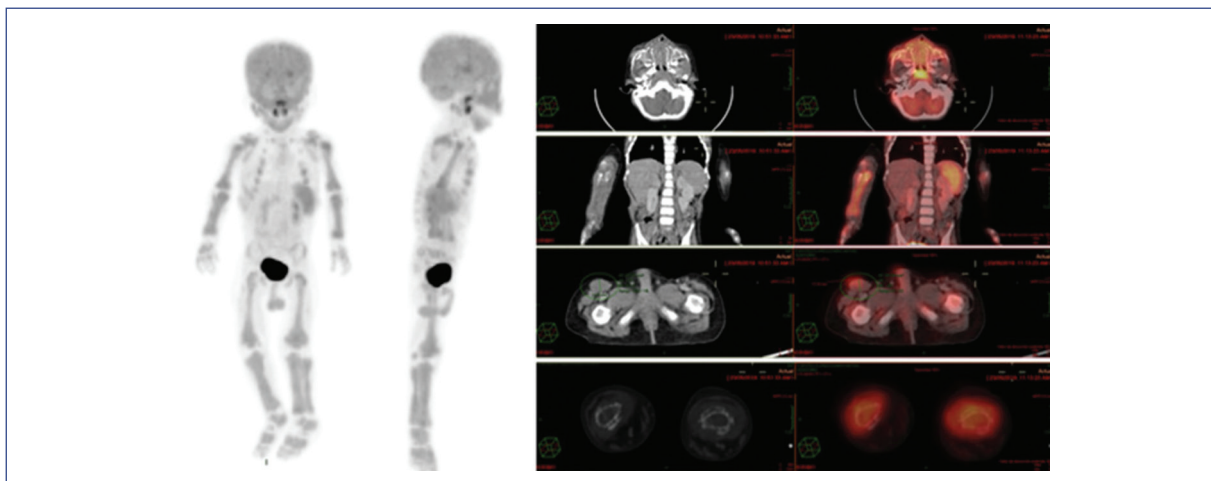


Figura 2. Se evidencian lesiones hipermetabólicas en el esqueleto apendicular y el macizo facial, sugestivas de infiltración ósea de linfoma primario conocido (linfoma linfoblástico), con importante afección esplénica.

resultados del perfil hepático fueron los siguientes: fosfatasa alcalina, 144 UI/l; deshidrogenasa láctica, 490 UI/l; aspartato aminotransferasa, 116 UI/l; alanina aminotransferasa, 78 UI/l; gamma-glutamyl transpeptidasa, 12 UI/l, y creatina cinasa, 24 UI/l.

De acuerdo con esta evaluación, se detectó hipercalcemia y se solicitó valoración con imagenología. En el abordaje radiológico se reportaron zonas líticas de huesos largos de aproximadamente 2 meses de evolución (Figura 1), sin afección de columna ni de cráneo. Dada la presentación clínica y paraclínica, se presumió el diagnóstico de displasia ósea y probable síndrome de McCune-Albright, que se caracteriza por afectación cutánea, displasia fibrosa del hueso y pubertad precoz.

Además de las radiografías, se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) (Figura 2), la cual reportó zonas de destrucción e hipercaptación con predominio en el área maxilar, sugiriendo un proceso maligno y desplazando el diagnóstico de displasia ósea. La PET mostró una infiltración más clara en el esqueleto apendicular y el macizo facial y mandibular, con lesiones de aspecto infiltrativo, condicionando disrupción de la cortical ósea. El nivel del bazo (eje longitudinal de 6.9 cm y valor de PET semicuantitativo [SUVmax] de 3.0 cm) se encontró en correlación con el hígado (SUVmax de 1.2 cm). En cuanto a las lesiones esqueléticas, la más metabólica fue de 3.2 cm en la cabeza humeral izquierda. El hígado se encontró disminuido en densidad y vascularidad, y con aumento del metabolismo y de su tamaño. Se encontraron, además, ganglios cervicales de 10.4 mm en su eje corto.

Con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos, se consideró histiocitosis de células de Langerhans sistémica, ya que esta suele afectar a niños menores de 3 años con manifestaciones clínicas como astenia, adinamia, adenopatías y hepatoesplenomegalia por infiltración. En la serie ósea se encontraron múltiples lesiones osteolíticas bien definidas y reacción perióstica en los huesos del miembro pélvico izquierdo. Continuando con la evaluación del paciente, el servicio de dermatología describió dermatosis en la región supraciliar derecha y la región preauricular, con dos neoformaciones subcutáneas irregulares, mal definidas, discretamente eritematosas, de consistencia firmes y móviles, de 1.5 cm, de 1 mes de evolución. A partir de la biopsia de un ganglio inguinal, el servicio de histopatología reportó linfoma/leucemia de precursores B, por lo que se realizó aspirado de médula ósea, cuyos resultados fueron los siguientes: blastos, 9%; eosinófilos, 7%; linfocitos, 9%; promielocitos, 5%; mielocitos, 5%, y bandas, 1%. El líquido cefalorraquídeo fue negativo a la presencia de blastos en análisis por citocentrífuga. Se descartó la infiltración al sistema nervioso central. La biopsia de médula ósea reportó infiltración con desoxinucleotidil-transferasa terminal positiva, factor de transcripción exclusivo de células B (PAX5) positivo, mieloperoxidasa negativa, con expresión de marcadores para precursores B sin marcadores para precursores mieloides. Se concluyó el diagnóstico de LL preB en estadio IV (Figura 3). Se decidió, entonces, iniciar el tratamiento para LL de células B de acuerdo con el protocolo BFM 90.

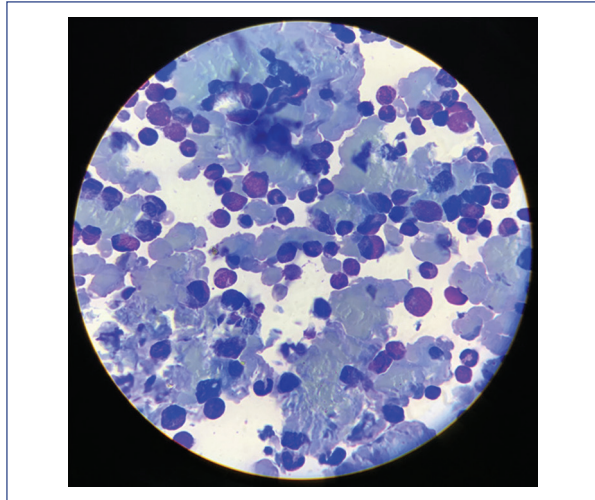


Figura 3. Médula ósea, $\times 100$, tinción Wright. Muestra hiper celular, con presencia de las tres líneas celulares (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas escasas). Se observa sustitución de la celularidad normal por una clona de células pequeñas redondas y azules correspondientes a blastos L1.

Discusión

El presente caso tiene elementos que lo diferencian de una presentación común de LL de precursores B. En primera instancia, la edad de presentación del paciente es infrecuente para los linfomas, ya que suele ser entre los 5 y 15 años¹, y la estirpe celular también es poco común. En segundo lugar, el estímulo iatrogénico fue el dolor óseo. Los demás datos fueron descubiertos incidentalmente. Asimismo, se debe considerar el hecho de que la evolución clínica del padecimiento fue de 3 meses, a diferencia de los LNH convencionales, que suelen ser de progresión rápida e insidiosa, con tendencia a manifestarse en forma de urgencia oncológica. Otro dato de importancia es la presencia de adenopatías generalizadas, que en un inicio desviaron la consideración diagnóstica de un LNH, por lo que se estimaron otros posibles diagnósticos.

Durante el abordaje del paciente se detectó hipercalcemia, alteración metabólica que, en presencia de cáncer, se considera un síndrome paraneoplásico. Este fenómeno en niños es excepcional⁴. A diferencia del síndrome de lisis tumoral, en el que es característica la hipocalcemia secundaria a la hiperfosfatemia, se ha postulado que la hipercalcemia como síndrome paraneoplásico es secundaria a actividad neoplásica, y representa una urgencia oncológica debido a que pone en riesgo la vida del paciente. Ocasiona síntomas variados, desde náuseas, falta de concentración, poliuria-polidipsia y

astenia, hasta en casos graves disfunción del sistema nervioso central, alteraciones cardiovasculares (hipertensión arterial, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma, taquiarritmias e incluso paro cardíaco) e insuficiencia renal⁵. La hipercalcemia es sumamente rara. Se presenta en el 0.4-1.3% de los cánceres en la edad pediátrica y se ha reportado en rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, tumores cerebrales, neuroblastoma, angiosarcoma, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide⁶. No se ha descrito hipercalcemia en LL, pero sí en el 0.6-4.8% de los casos de leucemia linfoblástica aguda. Además, se ha encontrado que la expresión clínica puede estar asociada con una translocación T (17;19), lo que sugiere la inducción de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea⁶.

Se han identificado cuatro tipos de hipercalcemia relacionados con malignidad: hipercalcemia asociada a neoplasias malignas, hipercalcemia osteolítica local, hipercalcemia inducida por 1,25-vitamina D y secreción ectópica de hormona paratiroidea auténtica⁷⁻⁹.

La hipercalcemia asociada a neoplasias malignas representa aproximadamente el 80% de las hipercalcemias relacionadas con malignidad. Se considera como la manifestación de mecanismos moleculares inducidos secundarios a la acción del activador del receptor del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que actúa como un activador del receptor de NF- κ B ligando (RANK-RANKL). De igual manera, la interacción con las interleucinas 1 y 6, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento de transformación beta, las prostaglandinas, el calcitriol y la hormona paratiroidea, que se produce de manera ectópica, lleva a la lesión y la expresión clínica de la hipercalcemia^{6,10}.

De acuerdo con lo anterior, el estudio del calcitriol debe incluirse en pacientes oncológicos que presenten hipercalcemia. En el caso de los linfomas, la hipercalcemia generalmente se debe a la 1,25-vitamina D, la cual promueve la diferenciación osteoclástica¹¹ y causa intoxicación por vitamina D⁹. Considerando los resultados del calcitriol en el paciente del presente reporte, fue posible descartar la 1,25-vitamina D como causa de la hipercalcemia.

Por otro lado, la hipercalcemia osteolítica local representa el 20% de las hipercalcemias de malignidad, y se asocia frecuentemente con metástasis en el esqueleto y leucemia en los niños. En general, este mecanismo ocurre como consecuencia de la destrucción ósea localizada por células cancerosas invasivas que liberan citocinas y factores estimulantes de osteoclastos de forma directa sobre la superficie ósea⁶.

En cuanto a las adenopatías cervicales, constituyen un motivo frecuente de consulta en pediatría. En la mayoría de los casos son de origen infeccioso¹² y en dos terceras partes no se puede aislar ningún agente infeccioso específico¹³. De los pacientes que recibieron un diagnóstico definitivo, el virus Epstein-Barr, el cáncer y la enfermedad granulomatosa representaron el 8.86%, el 4.69% y el 4.06% de los casos, respectivamente. El LNH es la etiología maligna más frecuente (46% de los casos). Por otro lado, la tuberculosis fue la enfermedad granulomatosa más frecuente (73.4%)¹³.

Otro aspecto importante es que los pacientes como el del presente caso, con adenopatías, hepatomegalia, nódulos cutáneos y lesiones líticas, se benefician de un estudio de PET, debido a que brinda la posibilidad de combinar un método de imagen tanto anatómico como funcional, que permite identificar y localizar de manera precisa las lesiones que no pueden ser observadas fácilmente con otros estudios de imagen¹⁴. La mayor experiencia que se tiene en pediatría con la PET es, de hecho, en el estudio de LNH. Se utiliza principalmente en la estadificación, la cual se ha logrado precisar en el 32-40% de los casos. Además, de acuerdo con los resultados de la PET, se puede evaluar la respuesta al tratamiento, en reestadificación, ya que se evalúan las masas residuales para diferenciar las lesiones activas de las inactivas, e incluso al planear la obtención de una biopsia o la aplicación de radioterapia¹⁵.

Por último, es importante describir el estado actual del paciente: a la fecha, se encuentra iniciando la fase de mantenimiento del protocolo BFM90. Antes de iniciar el mantenimiento, se confirmó que en la PET posterior a la inducción no hubiera evidencia de actividad metabólica tumoral. Los resultados de la biopsia de médula ósea no presentaron evidencia de patología maligna y tampoco se observaron blastos en el líquido cefalorraquídeo (con la aplicación de quimioterapia intratecal).

En un ultrasonido de testículo reciente se detectó una disminución de su volumen, lo cual confirmaría la infiltración testicular previa.

El dolor óseo en la edad pediátrica amerita una exploración física minuciosa para no retrasar el diagnóstico oportuno de cáncer y afectar negativamente el pronóstico del paciente. El dolor óseo no es un síntoma normal ni se debe asociar al crecimiento de un niño o adolescente. Cualquier tipo de dolor óseo en un paciente pediátrico debe recibir atención adecuada y estudio minucioso.

La sospecha de cáncer en un paciente debe ser analizada, idealmente, por el médico de primer contacto, y es importante no iniciar tratamientos sin tener un diagnóstico de certeza.

Este caso es un claro ejemplo de cómo el cáncer continúa siendo diagnosticado en estadios avanzados, cuando ya se afectan de manera considerable el pronóstico y la calidad de vida del paciente y de sus familiares. Considerar el cáncer como un diagnóstico diferencial es deber de todo médico para permitir tanto la detección precoz como el tratamiento oportuno, y así disminuir la mortalidad asociada con patología oncológica, la intensidad del tratamiento, las secuelas y los costos asociados.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al equipo interdisciplinario del servicio de oncología pediátrica y evaluación diagnóstica de inmunología por su valiosa contribución a la generación de conocimiento científico.

Bibliografía

1. Sánchez de Toledo Codina J, Sábado Álvarez C. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2016;20:390-400.
2. Iglesias-Echeverría A, Gómez-Sosa K, Álvarez Suazo T, Alcántara-López S. Linfoma no Hodgkin en pediatría y su debut como emergencia oncológica. A propósito de un caso. *Arch Med*. 2016;12:1-12.

3. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Protocolo de manejo para pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin. Ciudad de México: Hospital Infantil Federico Gómez. Disponible en: <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/LinfoNoHodgkin.pdf>
4. Caravaca-Fontan F, Martínez-Sáez O, Pampa-Saico S, Olmedo ME, Gomis A, Garrido P. Tumor lysis syndrome in solid tumors: clinical characteristics and prognosis. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:121-4.
5. Nuevo-González JA. Hipercalcemia como urgencia médica. *Rev Esp Enf Metab Oseas*. 2009;18:51-5.
6. Colleti Junior J, Carvalho WB. To: Severe hypercalcemia as a form of acute lymphoblastic leukemia presentation in children. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28:199-200.
7. Bechir A, Haifa R, Atef BA, Emna B, Asma A, Nesrine BS, et al. Osteolytic bone lesions, severe hypercalcemia without circulating blasts: unusual presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pan Afr Med J*. 2017;26:1-4.
8. Arreguín González FE, Cervantes Sánchez MG. Cáncer, primera causa de muerte por enfermedad en niños en México. Ciudad de México: Dirección General de Comunicación Social, Universidad Nacional Autónoma de México; 2018. Disponible en: https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2018_067.html
9. Skorecki KM, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Regulación de la excreción renal de calcio, de magnesio y de fosfato. En: Brenner y Rector. *El riñón*. Madrid: Elsevier; 2018.
10. Dhivyasree S, Dhivyalakshmi J, Sankaranarayanan S, Scott JX. Severe hypercalcemia: a rare and unusual presentation of acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Ther*. 2018;14:S1244-6.
11. Scheinman SJ, Kelberman MW, Tatum AH, Zamkoff KW. Hypercalcemia with excess serum 1,25 dihydroxyvitamin D in lymphomatoid granulomatosis/angiocentric lymphoma. *Am J Med Sci*. 1991;301:178-81.
12. Vigué MG, Saumet L, Sirvent N, Jeziorski E. Diagnóstico de las adenopatías superficiales en el niño. *EMC Pediatr*. 2018;53:1-7.
13. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of pediatric cervical lymphadenopathy — a systematic review of 2687 subjects. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:1-7.
14. Cazzato RL, Garnon J, Shaygi B, Koch G, Tsoumakidou G, Caudrelier J, et al. PET/CT-guided interventions: indications, advantages, disadvantages and the state of the art. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2018;27:27-32.
15. Retamal CR, Schiappacasse GF, Pérez LM, Alvaray PQ, Schild IW. PET/CT: técnica, consideraciones e indicaciones en el estudio oncológico de pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88:803-11.